Здоров'я України

Здоров'я нації — добробут держави

Здоров'я України

XXI Сторіччя

МЕДИЧНА ГАЗЕТА

ISSN 2412-4451

www.health-ua.com

№ 5 (426) березень 2018 р.

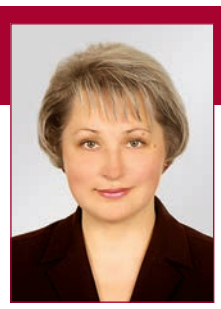
33 000 примірників*

Член-корреспондент НАМН Украины
Владимир Медведь

Инфекции мочевыводящих путей у беременных в свете обновленных рекомендаций Европейской ассоциации урологов

Читайте на сторінці ***21***

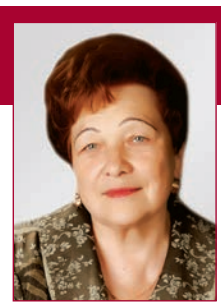
Кандидат медичних наук
Наталія Пічкур



Хвороба Гоше: сучасні проблеми лікування і діагностики та перспективи покращення якості життя пацієнтів

Читайте на сторінці ***53***

Доктор медичних наук, професор
Тамара Христич



Диференційна діагностика абдомінального больового синдрому при хронічному панкреатиті

Читайте в рубриці ***Гастроентерологія*** *на сторінці* ***41***

gsk

У 2 РАЗИ СИЛЬНІШЕ*

Екстра ТераФлю

Від ГРИПУ та ЗАСТУДИ

10 пакетів

ПРОТИ СИМПТОМІВ ГРИПУ ТА ЗАСТУДИ

ТЕРАФЛЮ ЕКСТРА ЗІ СМАКОМ ЛИМОНА

Потужна сила від 7 симптомів грипу та застуди:

Закладеність носа · Закладеність придаткових пазух · Нежить · Чхання · Головний біль · Температура · Біль у тілі

Готовий діяти вже через 10 хвилин**

Добре відомий бренд
Містить активні інгредієнти, які полегшують симптоми грипу та застуди та добре переносяться‡, 1-5

Гарячий напій
Препарат випускається у формі порошку для приготування розчину

Швидко допомагає Вашим клієнтам відчути себе краще

1 пакет містить парацетамолу 650 мг, феніраміну малеату 20 мг, фенілефрину гідрохлориду 10 мг.
* Мається на увазі, що Терафлю Екстра зі смаком лимона містить у 2 рази більше парацетамолу (650 мг), ніж Терафлю від грипу та застуди зі смаком лимона (325 мг). ** Згідно з інструкцією для медичного застосування Терафлю Екстра зі смаком лимона. Після прийому внутрішньо парацетамол швидко і майже повністю всмоктується з травного тракту. Максимальна концентрація у плазмі крові досягається через 10-60 хвилин. ‡При вживанні відповідно до інструкції. Посилання: 1. Whelton A. Clinical Implications of Nonopioid Analgesia for Relief of Mild-to-Moderate Pain in Patients with or at Risk for Cardiovascular Disease. Am J Cardiol 2006;97(suppl): 3E–9E. 2. Eccles R. Effi cacy and safety of over-the-counter analgesics in the treatment of common cold and fl u. J Clin Pharm Ther 2006;31:309–19. 3. Brunton L, et al., eds. Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics. New York, NY: McGraw-Hill Medical, 2011. 4. MSD Manual. Treatment of pain. Available at: http://www.msdmanuals.com/en-gb/home/brain,-spinal-cord,-and-nerve-disorders/pain/treatment-of-pain. Last accessed: 25 Feb 2016. 5. Brayfi eld A, ed. Martindale: The Complete Drug Reference. London: Pharmaceutical Press, 2014.
Терафлю Екстра зі смаком лимона, порошок для орального розчину, Р. П. МОЗ України № UA/5797/01/01, від 19.08.2016. Імпортер та уповноважена організація в Україні: ТОВ «ГлаксоСмітКлайн Хелскер Юкрейн Т.О.В.», Україна. Адреса: 02152, м. Київ, проспект Павла Тичини, 1-В. Повідомити про небажане явище чи скаргу на якість продукту Ви можете в ТОВ «ГлаксоСмітКлайн Хелскер Юкрейн Т.О.В.» за тел. (044) 585-51-85 або на e-mail: oax70065@gsk.com.
Інформаційний матеріал № CHUKR/CHTHRFL/0013/17. Дата розробки: вересень 2017 р.

Інформація для медичних та фармацевтичних працівників, а також для розповсюдження в рамках спеціалізованих заходів з медичної тематики.

* Загальний наклад із 15.08.2014.

Мезим®

– після їжі легше з ним!

BERLIN-CHEMIE MENARINI

Діюча речовина: порошок із підшлункових залоз

Реклама безрецептурного лікарського засобу. Перед прийомом ознайомтесь з інструкцією для медичного застосування Мезим® форте 10000 від 13.05.2013 № 367 та проконсультуйтесь з лікарем. Діюча речовина: 1 таблетка кишковорозчинна містить порошку із підшлункових залоз (свиней) 125 мг. **Показання для застосування.** Захворювання, які супроводжуються порушеннями процесу перетравлювання їжі у зв'язку з недостатнім виділенням травних ферментів підшлунковою залозою. Р.П. МОЗ України № UA/7977/01/01. **Виробник:** Берлін Хемі АГ, Глінікер Вег 125, 12489, Берлін, Німеччина.
Адреса Представництва "Берлін Хемі/А. Менаріні Україна ГмбХ" в Україні – м.Київ, вул. Березняківська,29. Тел.: +38 (044) 494-33-88, факс: +38 (044) 494-33-89
UA_MEZ-05-2017-V1-print від 10.10.2017

САМОЛІКУВАННЯ МОЖЕ БУТИ ШКІДЛИВИМ ДЛЯ ВАШОГО ЗДОРОВ'Я

Менш поширені причини екзокринної недостатності підшлункової залози

Підшлункова залоза (ПЗ) – орган з подвійною функцією, що має екзокринний та ендокринний компоненти, необхідні для перетравлювання, всмоктування і метаболізму нутрієнтів. Нормальне травлення забезпечується екзокринною функцією ПЗ шляхом гідролізу макронутрієнтів панкреатичними ферментами – ліпазою, амілазою та протеазами (трипсином, хімотрипсином). Екзокринна недостатність ПЗ (ЕНПЗ), що розглядається як наявність мальдигестії та мальаборбції нутрієнтів, є наслідком первинної втрати функціональної паренхіми та/або вторинного порушення зовнішньосекреторної функції ПЗ і недостатньої активності панкреатичних ферментів. Єдиного визначення ЕНПЗ немає; зазвичай під ЕНПЗ розуміють зменшення виходу панкреатичних ферментів <10% від необхідного для нормального травлення. Клінічні прояви ЕНПЗ можуть значно варіювати залежно від причини цього стану, стадії захворювання, дієти та інших факторів.

Найчастіше ЕНПЗ зумовлюють захворювання чи стани, за яких руйнується паренхіма органа, як-от хронічний панкреатит, муковісцидоз або резекція ПЗ. Так, частота ЕНПЗ при хронічному панкреатиті становить 30-85%. Приблизно 85% дітей з муковісцидозом мають ЕНПЗ при народженні. Утім, ЕНПЗ також спостерігається при інших, менш поширених станах, до яких належать рак ПЗ (РПЗ), метаболічні хвороби (цукровий діабет – ЦД), порушена гормональна стимуляція екзокринної панкреатичної секреції, целіакія, запальні захворювання кишечнику, порушення координації між моторною та секреторною функціями (асинхронія), порушення ентеропанкреатичного зворотного зв'язку, неадекватне змішування панкреатичних соків з їжею після хірургічного втручання, гемохроматоз ПЗ тощо. Крім того, екзокринна функція ПЗ зменшується з віком.

Менш поширені причини ЕНПЗ

Рак підшлункової залози. ЕНПЗ визначається в 66-92% пацієнтів із РПЗ і зумовлена втратою паренхіми та/або обструкцією головного протоку. Вірогідність ЕНПЗ підвищується при локалізації пухлини в голівці ПЗ, деструкції ≥90% нормальної тканини та хірургічній резекції. У пацієнтів з пухлиною в голівці ПЗ часто спостерігається різке зниження рівня фекальної еластази (<20 мкг/г), що корелює з поганою виживаністю.

Цукровий діабет. Взаємозв'язок між ЕНПЗ і діабетом зумовлений тісним анатомічним і фізіологічним зв'язком між екзокринною та ендокринною функцією ПЗ; патологічні зміни ендокринної тканини можуть спричиняти порушення екзокринної функції і навпаки.

У пацієнтів із ЦД 1 та 2 типу змінюються розмір, морфологія та гістологія ПЗ. Розповсюдженість ЕНПЗ вища в пацієнтів із ЦД 1 типу (26-57%) порівняно з такою у хворих на ЦД 2 типу (20-36%). Розвиток ЕНПЗ асоціюється з раннім початком і більшою тривалістю діабету, застосуванням інсуліну та зниженим індексом маси тіла. Низькі рівні фекальної еластази корелюють з гіршим контролем глікемії і меншою залишковою функцією β-клітин. У багатьох пацієнтів із ЦД підвищуються рівні глюкагону та соматостатину, що призводить до подальшого зниження секреції бікарбонатів, амілази та трипсину.

Целіакія. Частота ЕНПЗ у пацієнтів з нелікованою целіакією досягає 80%. У більшості випадків функція ПЗ нормалізується за умови дотримання безглютенової дієти, проте в деяких хворих спостерігається стійка і тяжка ЕНПЗ. Порушення екзокринної функції ПЗ в разі целіакії має багато механізмів, які включають супутній хронічний панкреатит, дефективну постпрандіальну відповідь слизової оболонки проксимального відділу тонкої кишки, порушення синтезу та секреції секретину і холецистокініну. У ПЗ хворих на целіакію визначаються атрофія ацинарних клітин, зменшення кількості секреторних гранул і фіброз.

Таблиця 1. **Поширені ознаки та симптоми ЕНПЗ**

Ознака/симптом	Часті супутні знахідки
Метеоризм	Здуття та розтягнення живота, болісні спазми, відрижка
Стеаторея	Жирні випорожнення, підвищена частота дефекації
Порушення харчування	Зниження маси тіла, анорексія, загальна слабкість
Дефіцит вітаміну D	Порушена мінералізація кісток, остеомаляція, остеопороз
Дефіцит вітаміну K	Порушення коагуляції, екхімози, порушений кістковий метаболізм
Дефіцит вітаміну A	Куряча сліпота, знижений імунітет
Дефіцит вітаміну E	Атаксія, периферична нейропатія
Гіпокальціємія	М'язові спазми, остеомаляція, остеопороз
Гіпоальбумінемія	Лейконіхія

Хвороба Крона (ХК) і виразковий коліт (ВК). ХК і ВК асоціюються з підвищеним ризиком ЕНПЗ, особливо за частоти дефекації ≥3 разів на добу, діареї та проведеного хірургічного втручання. Екзокринна функція ПЗ порушується в 38% пацієнтів з ХК і 53% хворих на ВК. Потенційні механізми розвитку ЕНПЗ при запальних захворюваннях кишечнику включають дуоденальний рефлюкс, появу панкреатичних аутоантитіл і зниження секреції кишкових гормонів.

Хірургічні втручання. Нормальну анатомію та фізіологію травлення можуть змінювати хірургічні втручання на верхніх відділах гастроінтестинального тракту. Після таких втручань мальдигестія спостерігається у 80% пацієнтів, у більшості випадків – з розвитком ЕНПЗ. Стеаторея має місце в усіх пацієнтів, які перенесли часткову гастректомію. Тотальна гастректомія призводить до значного зниження стимульованої секреції панкреатичного соку (на 76%), трипсину (89%), хімотрипсину (91%), амілази (72%), бікарбонатів (48%) і ліпази (39%). Крім гастректомії (і, вочевидь, панкреатектомії), ЕНПЗ можуть спричиняти езофагектомія, резекція дванадцятипалої кишки, шунтування шлунка за Ру, ваготомія, широкі резекції тонкої кишки.

Старіння. У пацієнтів віком понад 60 років, які не страждають на гастроінтестинальні захворювання та діабет, рівні фекальної еластази-1 негативно корелюють з віком і є значно нижчими порівняно з контролем (пацієнти 20-28 років). ЕНПЗ (фекальна еластаза-1 <200 мкг/г випорожнень) присутня в кожного п'ятого представника вікової групи понад 60 років.

Діагностика ЕНПЗ

У пацієнтів з ЕНПЗ може виявлятися широкий спектр симптомів (табл. 1). Клінічні прояви, асоційовані з ЕНПЗ, включають стеаторею, діарею, зниження маси тіла, метеоризм і біль у животі. Мальабсорбція жирів зазвичай виникає раніше, ніж мальабсорбція вуглеводів і білків, тому що порівняно з іншими ферментами ПЗ ліпаза є більш чутливою до денатурації та протеолітичної деструкції в просвіті кишки. Крім того, дефіцит панкреатичної ліпази не може бути компенсований шлунковою ліпазою. Оскільки екзокринна ПЗ має великий функціональний резерв, клінічні симптоми можуть не проявлятись аж до зниження зовнішньосекреторної функції <10% від норми.

Нелікована мальабсорбція призводить до дефіциту багатьох нутрієнтів, що може проявлятись іншими порушеннями, зокрема зниженням мінералізації кісток з розвитком остеопорозу та остеомаляції, м'язовими спазмами, порушенням нічного зору, зниженням імунітету, порушеннями коагуляції, периферичною нейропатією тощо. ЕНПЗ також асоціюється з підвищеним ризиком смерті внаслідок пов'язаних з порушенням харчування ускладнень, а також з підвищеним ризиком кардіоваскулярних подій.

Діагностика ЕНПЗ у рутинній клінічній практиці може бути нелегким завданням, особливо на ранніх стадіях, коли симптоми менш виражені. У пацієнтів можуть визначатися низькі сироваткові рівні жиророзчинних вітамінів, мікронутрієнтів і ліпопротеїнів. Тяжка симптомна ЕНПЗ характеризується наявністю стеатореї, діареї, метеоризму та зниження маси тіла; ці симптоми зазвичай маніфестують, коли екскреція фекального жиру перевищує 7 г/добу.

Золотим стандартом діагностики мальдигестії жирів є визначення коефіцієнта абсорбції жиру (табл. 2), проте цей метод є незручним як для пацієнтів, так і для медичного персоналу, оскільки потребує дотримання суворої дієти з умістом жирів 100 г/добу протягом 5 днів та збору всіх випорожнень принаймні протягом 3 днів (класичний тест Ван де Камера). Крім того, екскреція жиру >7 г/добу свідчить про стеаторею, але не дозволяє диференціювати ЕНПЗ від екстрапанкреатичної стеатореї.

Зручнішим і більш специфічним дослідженням для діагностики ЕНПЗ є визначення фекальної еластази – ферменту ПЗ, який є стабільним під час пасажу кишечником (табл. 2). Проте слід пам'ятати, що рівні фекальної еластази можуть знижуватися при захворюваннях, зазвичай не пов'язаних з ЕНПЗ, як-от ВІЛ-інфекція (23-54% пацієнтів), хвороба нирок пізніх стадій (10-48%) і синдром подразненого кишечнику (6%). Замісна ферментна терапія (ЗФТ) не впливає на рівні фекальної еластази.

Лікування ЕНПЗ

Замісна ферментна терапія (ЗФТ) є основою лікування ЕНПЗ. Завдання ЗФТ полягають у компенсації дефіциту секреції ендогенних ферментів, коригуванні мальдигестії і мальабсорбції та полегшенні симптомів. Головна мета ЗФТ – відновити достатні рівні ліпази в тонкій кишці. У кислому середовищі шлунка (pH≤4) незахищена ліпаза незворотно інактивується. Щоб уникнути цього, раніше використовували інгібітори шлункової секреції. Сучасні препарати ЗФТ, як-от Мезим® Форте 10 000/20 000, випускаються у формі таблеток з кишковорозчинною оболонкою, завдяки чому панкреатичні ферменти вивільняються в pH-нейтральному середовищі просвіту тонкої кишки. Панкреатичні ферменти (ліпаза, протеаза, амілаза) в складі препарату Мезим® Форте підібрані в співвідношенні, оптимальному для ефективного лікування ЕНПЗ. Окрім того, таблетовані ферментні препарати, зокрема Мезим® форте 10 000/20 000, мають більш виражений знеболювальний ефект при больових формах хронічного панкреатиту.

У рандомізованих контрольованих дослідженнях ЗФТ значно покращувала коефіцієнт абсорбції жирів, полегшувала симптоми і покращувала якість життя пацієнтів з ЕНПЗ різної етіології. Зокрема, в пацієнтів нормалізувалися частота і консистенція випорожнень, зменшувалися метеоризм і біль у животі. ЗФТ зазвичай добре переноситься; в клінічних дослідженнях частота небажаних подій під час ЗФТ не відрізнялася від такої на тлі плацебо.

Таблиця 2. **Лабораторно-інструментальні дослідження, які використовуються в діагностиці ЕНПЗ**

Дослідження	Коментар
Уміст жиру у випорожненнях >7 г/добу при вмісті жирів у дієті 100 г/добу	Дослідження вважається золотим стандартом, проте є незручним (потребує спеціальної дієти з високим умістом жирів та збору випорожнень упродовж доби). Патологічний коефіцієнт абсорбції жирів не є специфічним для ЕНПЗ
Рівень фекальної еластази-1 ≤200 мкг/г випорожнень; ≤100 мкг/г випорожнень = тяжка ЕНПЗ	Просте, зручне та доступне дослідження. У рідких випорожненнях може визначатися хибно низький результат через розбавлення. Точність менша при легкій ЕНПЗ
Позитивний якісний аналіз на жир у випорожненнях (фарбування Суданом III)	Потребує спеціальної дієти з високим умістом жирів. Менш точний; напівкількісний мікроскопічний метод. Нечутливий при легкій ЕНПЗ
Фекальний хімотрипсин ≤6 од./г випорожнень	Менш чутливий порівняно з фекальною еластазою при легкій ЕНПЗ
Флуоресцеїн дилаурат (панкреолауриловий тест)	Дослідження легко проводити. Метод наявний не в усіх лабораторіях
Дихальний тест із сумішшю тригліцеридів, мічених ^{13}C	Висока діагностична точність. Метод наявний не в усіх лабораторіях
Візуалізація/ендоскопія	Ознаки, характерні для ЕНПЗ: дилатація панкреатичних протоків, конкременти в головному панкреатичному протоці, ендосонографічні критерії хронічного панкреатиту. Більш сучасний метод: секретин-стимульована дифузійно-зважена магнітно-резонансна холангіопанкреатографія

Список літератури знаходиться в редакції.
Singh V.K. et al. Less common etiologies of exocrine pancreatic insufficiency. World J Gastroenterol. 2017 Oct 21; 23 (39): 7059-7076.

Адаптований переклад з англ.: ***Олександр Гладкий***

Борьба с антибиотикорезистентностью: важен вклад каждого!

Если есть проблема – есть решение, если нет решения – нет проблемы.
Альберт Эйнштейн

Антибиотикорезистентность (АБР) является, пожалуй, одним из немногих медицинских терминов, который широко используется неспециалистами области здравоохранения. Сообщения об опасности АБР звучат с экранов телевизоров, пестрят на страницах популярных журналов, обсуждаются пользователями социальных сетей.

В мире все чаще проводятся научно-практические мероприятия, посвященные рациональному применению антибиотиков (АБ), и Украина не является исключением: от Львова до Лисичанска сегодня проходят многочисленные конференции, телемосты, заседания кафедр, посвященные изучению проблемы АБР. Отдельного внимания заслуживают постоянно обновляющиеся информационные бюллетени Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ). В частности, актуальный содержит такую информацию: «В отсутствие неотложных мер на планету начнет надвигаться постантибиотиковая эра, когда распространенные инфекции и незначительные травмы вновь могут стать смертельными. АБР набирает темпы из-за неправильного и чрезмерного использования АБ, а также слабой профилактики инфекций и борьбы с ними. Меры по ослаблению последствий устойчивости и ограничению ее распространения можно принимать на всех уровнях общества». Примечательно, что ключевым посылом бюллетеня является необходимость консолидации общества для решения проблемы АБР. Речь прежде всего идет о сообществах работников здравоохранения, пациентов, представителей властных структур, фармацевтических компаний (ФК) и сельскохозяйственных предприятий. Как это работает на практике? Попробуем разобраться в данном вопросе более детально.

Врачи и АБР

Удивительно, но многие украинские врачи сегодня убеждены, что АБР – очень далекая и эфемерная проблема. При этом многие из них фиксируют возрастание заболеваемости и смертности от инфекционной патологии, а также увеличение сроков временной нетрудоспособности при банальных на первый взгляд заболеваниях. Так, согласно данным метаанализа, основанного на результатах более чем 200 исследований, проведенных в последние годы, главным образом в Северной Америке (n=96) и Европе (n=87), меры по рациональному использованию АБ снижают длительность их применения (с 11,0 до 9,05 дня) и продолжительность госпитализации (с 12,9 до 11,8 дня). Рациональное назначение антибиотикотерапии (АБТ) способствует восстановлению чувствительности микроорганизмов, предотвращает появление устойчивых штаммов либо замедляет его темп. С учетом того, что реформа первичного звена медицинской помощи отводит ведущую роль в лечении большинства инфекционных заболеваний амбулаторным врачам, рационализация АБТ именно на этом уровне (особенно в случае лечения инфекций дыхательных путей) играет крайне важную роль. Однако, по имеющимся на сегодня сведениям, более 50% случаев амбулаторного назначения АБ либо не обязательны, либо неправильны. Многие эксперты считают, что это результат одновременного влияния 3 факторов: действий больных, ошибок врачей и недостатков системы здравоохранения. Специалисты первичного звена обязаны знать, когда необходимо только наблюдение, а в каких случаях показано назначение АБТ; ориентироваться в том, какие препараты лучше всего использовать у конкретного больного; знать об уровнях локальной чувствительности к основным патогенам. Как обстоят дела в реальной жизни? Об этом мы спросили **заместителя главного врача Киевской городской клинической больницы № 11, практикующего врача-терапевта стационарного звена Наталию Васильевну Дробот**. «Первичное звено медицинской помощи, на мой взгляд, играет важную роль не только в лечении больных, но и в обеспечении преемственности терапии. При этом именно последняя задача, по моему мнению, выполняется не всегда корректно. В терапевтическом стационаре для лечения больных с инфекциями дыхательных путей мы используем клинические протоколы и утвержденные алгоритмы, однако зачастую нас лишают такой возможности необдуманные действия врачей амбулаторного звена. Согласно современным протоколам по лечению острого риносинусита, острого тонзиллита, бронхита, негоспитальной пневмонии АБ выбора на уровне первичного звена при оказании медицинской помощи должны быть амоксициллины (прежде всего защищенные) и макролиды (например, Роваміцин®). Между тем на практике в наше отделение часто поступают пациенты, АБТ которых стартовала с респираторных фторхинолонов, инъекционных цефалоспоринов III или даже IV поколения, комбинированных схем с участием аминогликозидов, триметоприма/сульфаметоксазола и т. д. Считаю такую ситуацию недопустимой, ведь уже сегодня врачам стационаров очень сложно подобрать АБ после такого лекарственного анамнеза. Если ситуация в ближайшее время не изменится, мы столкнемся с катастрофическим уровнем распространенности мультирезистентных микроорганизмов, не реагирующих на стандартную АБТ», – отметила Наталия Васильевна.

B. Spellberg в своей известной статье «Антибиотики: пять развенчанных мифов» (2016) подчеркнул: «Нерациональное назначение АБ приносит вред без каких-либо уравновешивающих его позитивных моментов. По сути, мы должны стремиться искоренить случаи нерационального применения АБ не столько даже из-за страха развития резистентности, а потому, что такое лечение не принесет абсолютно никакой пользы». Действительно, сложно испугать среднестатистического украинского врача АБР, ведь ее последствия не всегда легко заметить в повседневной клинической практике. Однако каждый врач сегодня должен осознавать свою ответственность за жизнь и здоровье совершенно конкретных пациентов. Только соответствие принципам, задекларированным в унифицированных клинических протоколах и действующих мировых и европейских рекомендациях, является залогом не только эффективного, но и безопасного лечения. Эксперты Международного общества антимикробной химиотерапии (International Society of Chemotherapy Antimicrobial Stewardship Working Group) дают такие рекомендации относительно АБТ для врачей амбулаторного звена.

1. АБ следует назначать только в случае наличия показаний; АБТ неэффективна при вирусных инфекциях.

2. В качестве стартовой АБТ нужно выбирать адекватный диагнозу и состоянию больного АБ.

3. Учитывая фармакодинамику/фармакокинетику АБ, нужно выбирать минимальный по длительности эффективный курс.

4. Следует помнить о комплайенсе пациента – назначать безопасную и доступную АБТ по простой схеме.

5. Комбинации АБ – не рутинная мера, они должны использоваться строго по показаниям.

6. Следует избегать назначения лекарственных препаратов низкого и неизвестного качества.

7. Необходимо убеждать пациентов не принимать самостоятельно АБ.

8. Крайне важно соблюдать клинические рекомендации, основанные на принципах доказательной медицины.

9. Нужно использовать микробиологическую лабораторию и полученные в ней данные.

10. Назначение эмпирической АБТ должно соответствовать тенденциям региональной чувствительности к АБ.

Как видим, меры достаточно простые. Однако их внедрение в повседневную практику часто вызывает затруднения у врачей. Прежде всего возникают вопросы: а что же такое адекватная АБТ и как правильно выбрать АБ? Ответ на самом деле очень прост: нужно следовать утвержденным в стране клиническим рекомендациям. Приведем простой пример. Сегодня препаратами выбора в лечении **острого бактериального риносинусита (ОБРС)** являются защищенные аминопенициллины, однако в целом ряде клинических ситуаций они должны быть заменены на макролиды. К таким ситуациям, в частности, относятся: аллергия на пенициллины, прием аминопенициллинов в последнее время. Длительность лечения определяется индивидуально, доза зависит от тяжести течения ОБРС. Например, взрослым пациентам макролид Роваміцин® может быть рекомендован по 1 таблетке (3 млн МЕ) 2 или 3 раза в сутки сроком на 5-10 дней. Таким образом, назначая Роваміцин® при ОБРС, мы: 1) предлагаем эффективный и безопасный АБ; 2) выбираем удобную для пациента схему; 3) имеем возможность проводить короткий курс АБТ (5 дней) в случае, если отмечается значительное улучшение. Пример рационального антибактериального лечения **негоспитальной пневмонии (НП):** адекватная АБТ НП должна быть эффективной по отношению как к *S. pneumoniae*, так и к атипичной флоре, распространенность которой в последние годы существенно увеличилась (Baer S.L., 2017). Резюмируя положения рекомендаций IDSA (Mandell L.A. et al., 2007), можно говорить о том, что пациентам с НП, находящимся на амбулаторном лечении, в качестве стартовой АБТ могут быть показаны АБ класса макролидов (Роваміцин®) или амоксициллин.

Роль пациентов в борьбе с АБР

Очевидно, что даже самые рациональные назначения врача могут рушиться из-за нежелания пациента следовать его рекомендациям. Врачам необходимо беседовать с пациентами на тему АБР, рассказывать об опасности самостоятельного назначения АБ и несоблюдения предписанных схем лечения. Также многие общественные организации сегодня занимаются популяризацией идеи рационального использования АБ пациентами. Например, экспертами ВОЗ был разработан следующий алгоритм поведения для пациентов:

- принимать АБ только по назначению квалифицированного работника здравоохранения;
- никогда не требовать выписать АБ, если, по словам медработника, в этом нет необходимости;
- всегда соблюдать рекомендации при использовании АБ;
- никогда не давать свои АБ другим лицам и не применять оставшиеся от предыдущего курса препараты.

К сожалению, украинским пациентам не всегда удается следовать этим принципам в связи с безрецептурной доступностью АБ в любой аптеке. В ожидании усовершенствования законодательной базы для ограничения продажи рецептурных препаратов в аптеках Украины без рецепта в распоряжении врачей имеется только один инструмент – разъяснительная работа.

Фармацевтические компании и АБР

Роль ФК в борьбе с АБР сложно переоценить. К сожалению, не все ФК, реализующие АБ на территории Украины, следуют общемировым принципам борьбы с АБР. Проблема в первую очередь касается качества АБ. Сегодня на отечественном фармацевтическом рынке представлено огромное количество генериков популярных оригинальных молекул АБ. Однако только единицы из них могут похвастаться наличием результатов исследований биоэквивалентности оригинальной молекуле. Проблема назначения некачественного АБ кроется не только в опасности развития побочных реакций у пациента, но и в селекции АБР без достижения нужного антибактериального эффекта. Выписывая генерический препарат сомнительного происхождения, врач в том числе лишает себя возможности отследить истинную эффективность молекулы, ведь АБ может не работать из-за недостаточной концентрации активного вещества в препарате, нарушенных процессов фармакокинетики и т. д. Использование генериков – общемировая практика, однако в странах ЕС и США требования к ним более высокие, чем в Украине. Поэтому в наших условиях по возможности нужно стремиться назначить пациенту либо оригинальный препарат (например, Роваміцин®, который является оригинальным макролидом спирамицином), либо генерик с хорошей репутацией. Еще одним важным моментом участия ФК в борьбе с АБР является наличие собственных исследований по изучению уровней АБР, а также образовательных программ для специалистов здравоохранения и пациентов. К сожалению, подобными достижениями могут похвастаться далеко не все ФК. Но есть и приятные исключения. Например, ФК Санофи ведет активную борьбу с селекцией АБР по всем возможным направлениям – от научных исследований до разработки коммерческой стратегии. Компанией Санофи накоплен значительный опыт в области противодействия селекции АБР, что позволяет ей по праву находиться в числе ключевых партнеров системы общественного здравоохранения.

Сельскохозяйственный сектор и его вклад в развитие АБР

Рассказывает **ведущий педиатр одной из частных клиник г. Киева Надежда Николаевна Казадаева**: «Недавно мы столкнулись с интересным клиническим случаем. К нам на стационарное лечение поступил ребенок 6 лет с острым тонзиллитом. Терапия амоксициллином (3 дня) на амбулаторном этапе оказалась неэффективной, в связи с чем ребенку был назначен цефтриаксон парентерально. Ранее ребенок никогда не получал цефалоспорины. Амоксициллин также был назначен впервые в жизни, что подтвердили не только родители, но и данные амбулаторной карты. Аллергопроба нами не была произведена именно по этой причине. Между тем первые же минуты капельного внутривенного введения цефтриаксона вызвали анафилаксическую реакцию. К счастью, все закончилось хорошо – мы вовремя среагировали, ребенку был назначен Роваміцин® по 1 таблетке 1,5 млн МЕ 2 раза в день. Через 10 дней констатировано выздоровление. Однако остался незакрытым вопрос о причине наличия аллергии у ребенка на цефалоспорины. Как известно, аллергическая реакция не развивается на аллерген при первом контакте. Для производства специфических IgE требуется минимум 1 неделя. Следовательно, аллергия на цефалоспорин не могла быть перекрестной с амоксициллином, поскольку последний принимался всего 3 дня. Единственный логичный вывод в этой ситуации: ребенок ранее получал цефалоспорины с продуктами питания, вероятнее всего с мясом птицы. Считаю такую ситуацию недопустимой, ведь простое употребление мяса у данного ребенка вызвало АБР к амоксициллину и спровоцировало аллергию на цефалоспорины».

К сожалению, сегодня АБ в птицеводстве и животноводстве применяются практически бесконтрольно. АБТ используется не только для лечения больных животных, но и с целью стимуляции роста, профилактики заболеваний, а также в качестве замены вакцинации. Подобная ситуация, по мнению специалистов, является недопустимой. Эксперты ВОЗ сегодня рекомендуют такие меры для борьбы с АБР в сельском хозяйстве:

- вводить АБ в организм животных только под ветеринарным надзором;
- не использовать АБ для стимулирования роста или профилактики болезней у здоровых животных;
- вакцинировать животных с целью сокращения потребности в АБТ; использовать альтернативные АБ, когда это возможно;
- продвигать и применять надлежащую практику на всех этапах производства и переработки пищевых продуктов животного и растительного происхождения;
- повышать биобезопасность на фермах и предотвращать инфекции, улучшая гигиену и благополучие животных.

К сожалению, врачебное медицинское сообщество может лишь частично способствовать улучшению ситуации с АБР. Однако назначение качественных и адекватных ситуации АБ с условием обязательного отпуска из аптечных организаций по рецепту – важный шаг не только на пути к повышению эффективности и безопасности лечения, но и к улучшению глобальной ситуации с АБР.

Подготовила ***Александра Меркулова***

І.П. Мазур, д.м.н., професор кафедри стоматології Національної медичної академії післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика, м. Київ

Біль у стоматологічній практиці

І.П. Мазур

Больовий синдром найчастіше зустрічається в практичній діяльності лікаря-стоматолога, що зумовлено особливостями іннервації голови, шиї та щелепно-лицевої ділянки, як-от: висока щільність рецепторів поверхні шкіри та слизової оболонки порожнини рота, іннервація анатомічних органів, зубів, значна кількість у ділянці голови та шиї черепно-мозкових нервів, а також різноманітних Аð-, Аß-, С-волокон і симпатичних волокон, що передають больові імпульси.

За результатами опитування вітчизняних фахівців, що проводилося ГО «Асоціація стоматологів України» спільно з компаніями «Моріон» та «Проксима Ресеч» протягом 2017 року, проаналізовано основні причини звернень українців за стоматологічною допомогою (рис. 1). З'ясувалося, що з профілактичною метою, для проведення професійного огляду, виконання професійної гігієни звертається незначна кількість населення нашої країни. Так, лише 5% пацієнтів відвідали стоматолога терапевтичного профілю в профілактичних цілях, хірурга-стоматолога – тільки 2%.

Переважна більшість мешканців України звертається до лікаря-стоматолога з певною проблемою або захворюванням щелепно-лицевої ділянки. З больовими відчуттями до лікаря стоматолога-терапевта звертався 21% хворих та до хірурга-стоматолога – 28%. Запальні процеси в щелепно-лицевій ділянці також супроводжуються болем, з цього приводу 4% хворих відвідали стоматолога-терапевта та 15% – хірурга-стоматолога. З проблемами травмування зубів та травм щелепно-лицевої ділянки, що супроводжуються запаленням, набряком і больовими відчуттями, 17% хворих звернулися до стоматолога-терапевта і 20% пацієнтів – до хірурга-стоматолога.

Переважна кількість стоматологічних втручань зумовлює больові відчуття, що потребують післяопераційного знеболювання. Лікування пульпіту, в деяких випадках періодонтиту для зменшення больових відчуттів та запальних процесів у ділянці втручання проводиться із застосуванням локального знеболення та нестероїдних протизапальних препаратів (НПЗП). За результатами опитування, у 37% хворих лікарі стоматологи-терапевти виконували лікування ускладненого карієсу. Під час лікування ускладненого карієсу (7% хворих), пародонтиту (9%), проведення імплантації (16%) лікарі хірурги-стоматологи для зменшення больового синдрому мають потребу застосовувати локальні анестетики та НПЗП.

Біль – це особливий вид чутливості, що характеризується неприємними відчуттями, емоційними переживаннями і психологічним дискомфортом, які зумовлені змінами в організмі під дією патогенного подразника – травматичного, інфекційно-запального, хімічного тощо. Міжнародна асоціація з вивчення болю (International Association for the Study of Pain) визначає біль як «неприємне відчуття та емоційне переживання, поєднане з наявним або можливим ушкодженням тканини, або яке описується хворим у період такого ушкодження». Біль – один із найважливіших складників захисної реакції і загалом захисної системи організму людини, яка сигналізує про початок і розвиток будь-яких патологічних процесів в організмі.

Класифікація і клінічні прояви больових синдромів

Розрізняють 3 основні типи больових синдромів:

- соматогенні (ноцицептивний біль);
- нейрогенні (невропатичний біль);
- психогенні (психогенний біль).

До ***ноцицептивних*** належать больові синдроми, що виникають унаслідок активації ноцицепторів в ушкоджених тканинах при травмі, запаленні, ішемії, розтягуванні тканин. Ноцицептивний біль поділяють на соматичний і вісцеральний.

Невропатичний біль є безпосереднім наслідком ушкодження або хвороби, що залучає соматосенсорну нервову систему. Приклади невропатичного болю – невралгії, корінцевий біль, фантомний синдром, біль при периферичній нейропатії, таламічний больовий синдром.

Психогенний біль виникає незалежно від соматичних, вісцеральних або нейрональних ушкоджень і більшою мірою визначається психологічними та соціальними чинниками. Вважають, що основним у механізмі виникнення психогенного болю є психічний стан людини.

У стоматології частіше трапляється гострий біль. Він виникає внаслідок ноцицептивного впливу, який може бути зумовлений травмою, захворюванням, а також дисфункцією м'язів або скронево-нижньощелепного суглоба. Такий біль є короткочасним. Гострий біль «призначений» для виявлення, локалізації та відмежування ушкоджених тканин, тому його ще називають ноцицептивним. Найпоширеніші види гострого болю – посттравматичний, післяопераційний, а також біль, пов'язаний із розвитком та перебігом інфекційно-запальних захворювань у щелепно-лицевій ділянці.

У клінічній практиці з точки зору діагностики та подальшого лікування та ведення пацієнта больові синдроми в ділянці голови та порожнини рота поділяють на стоматологічні та невропатичні екстраоральні, за перебігом – гострі та хронічні, за локалізацією – одно- та двосторонні.

Стоматологічний/одонтогенний больовий синдром (соматогенний)

Клінічними особливостями перебігу одонтогенного больового синдрому є односторонній, частіше інтенсивний біль у ділянці ураженого зуба. Біль посилюється під дією механічного, термічного або хімічного подразника, в нічний час, можлива іррадіація болю за ходом гілки трійчастого нерва з боку ураженого зуба. Такий біль зменшується при лікування причинного зуба та під дією НПЗП, водночас відсутній терапевтичний ефект антидепресантів та антиконвульсантів.

Для проведення диференціальної діагностики одонтогенного болю звертають увагу на скарги, вивчають клінічний стан зубів, ясен, слизової оболонки порожнини рота, проводять рентгенологічне обстеження зубів та зубних рядів.

Захворювання слизової оболонки порожнини рота також можуть спричиняти болісні відчуття, зумовлені наявністю уражень у вигляді афт (хронічний рецидивуючий афтозний стоматит), висипань (герпетичний стоматит). Ураження слизової оболонки порожнини рота при червоному плескатому лишаї можуть спричиняти біль під час прийому їжі. Відчуття печії, дискомфорту в порожнині рота спостерігаються при кандидозному стоматиті та синдромі Шегрена.

Карієс супроводжується гострим короткочасним болем, пов'язаним з дією термічного, хімічного чинника. Больові відчуття спостерігаються в ділянці ураженого карієсом зуба.

Пульпіт – інфекційно-запальний процес у пульпі зуба – зумовлює сильний гострий або хронічний біль у ділянці ураженого зуба. Біль посилюється під дією термічного, механічного або хімічного чинника, у вечірній та нічний час. Можлива іррадіація болю в скроневу ділянку, вухо (при ураженні зуба на верхній щелепі) та в ділянку скронево-нижньощелепного суглоба (при ураженні зуба на нижній щелепі).

Періодонтит – інфекційно-запальний процес у періапікальній ділянці зуба – зумовлює сильний гострий або хронічний біль у ділянці ураженого зуба. Біль посилюється при жуванні, натисканні на зуб, можливе формування абсцесу.

Пародонтит (загострений перебіг) – інфекційно-запальний процес у тканинах пародонта – спостерігаються рухомість зубів внаслідок втрати альвеолярного відростка, утворюються пародонтальні та кісткові кишені з анаеробною мікрофлорою, формуються абсцеси біля зубів із значною втратою опорно-утримувальних тканин. Біль хронічний, може посилюватися під час прийому їжі. Запальні процеси в яснах та набряк зумовлюють незначний біль.

Перикоронарит – ускладнене прорізування восьмих зубів (зубів мудрості). Больовий синдром зумовлений значним тиском зуба під час прорізування на сусідній зуб, кісткову тканину щелепи, ясна. Під час прорізування зуба можливі такі ускладнення, як хибний карман та нависання слизової оболонки, що утворює капюшон. Накопичення залишків їжі, зубного нальоту і мікроорганізмів зумовлює специфічне запалення – перикоронарит. Больовий синдром локалізується в ділянці зуба, біль іррадіює в скроню або вухо. Пацієнт відчуває труднощі з відкриттям рота, утруднений процес жування і ковтання їжі.

Гіперестезія твердих тканин зубів – підвищена чутливість зубів, посилення больових відчуттів особливо в пришийковій ділянці зубів при механічних, термічних і хімічних подразниках. Біль сильний та короткочасний, може іррадіювати в сусідні зуби.

Передчасний контакт зубів – больові відчуття в зубах при передчасних їх контактах виникають при травматичній оклюзії внаслідок захворювань пародонта та при ортодонтичному переміщенні зубів. Накушування на зуб, стискання зубів та механічне навантаження під час їди посилюють больові відчуття.

Перелом зуба – перелом вітального зуба може спостерігатися внаслідок травми (у молодому віці) з оголенням навколопульпарного дентину або пульпи зуба. У людей старших вікових груп перелом вітального зуба може бути зумовлений бруксизмом, посиленим стисканням або накушуванням твердої їжі. Травмування зуба супроводжується гострим болем. Частіше перелом зуба спостерігають у девітальних зубах внаслідок перевантаження. При переломі відзначається посилення больових відчуттів при накушуванні на зуб, стисканні зубів та механічному навантаженні під час їди.

Альвеоліт – інфекційно-запальний процес, що розвивається в лунці після видалення зуба. Запалення та набряк у лунці видаленого зуба спричиняють тривалий постійний біль, який може іррадіювати за ходом гілки трійчастого нерва.

Періімплантит – інфекційно-запальний процес навколо імплантату, що супроводжується болем, запаленням, набряком, кровоточивістю прилеглих м'яких тканин.

Синусит – інфекційно-запальний процес слизової оболонки приносових пазух. Особливостями клінічного перебігу захворювання є односторонній біль у ділянці обличчя, зубний біль у проекції верхньої щелепи, однобічні виділення з порожнини носа, відчуття тиску, переповнення, біль у ділянці проекції пазухи, відчуття закладеності у вухах, зубний біль, що віддає у верхню щелепу, біль у горлі. При одонтогенному гаймориті інфекція з періапікальних тканин верхніх премолярів та молярів поширюється на гайморову пазуху. Виведення пломбувального матеріалу в гайморову пазуху може спричиняти синусит грибкової етіології, а саме аспергильоз.

Слинокам'яна хвороба – захворювання слинних залоз з утворенням каменів, що локалізуються в тілі залози або у вивідній протоці. Зі збільшенням розмірів каменя з'являються дискомфортні відчуття в ділянці слинної залози під час прийому їжі, особливо кислої, відчуття розпирання й біль (слинна колька). Больова реакція минає протягом кількох хвилин або триває годину під час кожного вживання їжі. Під час загострення захворювання біль посилюється та з'являється припухлість залози.

Скронево-нижньощелепні розлади (Temporomandibular disorders, TMDs) – це хвороби артикуляційної системи, що включають порушення в скронево-нижньощелепному суглобі, жувальних м'язах, оклюзійному взаємовідношенні зубів (змикання усіх зубів). Переважна більшість випадків таких розладів або м'язово-суглобової дисфункції мають субклінічний перебіг, що не супроводжується запальними процесами та больовим синдромом, водночас при проведенні клінічного огляду спостерігаються звукові ефекти: хрускіт, шум та клацання в суглобах при рухах нижньої щелепи, можливі болісні відчуття при пальпації періартикулярних тканин, напруження м'язів, обмежене відкривання рота. До 20% людей мають ці симптоми, але ігнорують їх, і лише 5-12% хворих (за даними різних авторів) звертаються до лікарів зі скаргами на лицевий та хронічний головний біль, біль у вусі, скронево-нижньощелепному суглобі, зубний біль, гіперестезію зубів, переломи зубів або реставрацій, м'язовий біль, зміни в діапазоні рухів нижньої щелепи.

Невропатичний біль у лицевій ділянці

Невропатичний біль в області голови, обличчя, зубно-щелепній ділянці може бути зумовлений травмами, ушкодженнями гілки трійчастого нерва, в тому числі ятрогенними (виведення стоматологічного пломбувального матеріалу, травматичне видалення зуба, проведення імплантації чи хірургічних втручань у щелепно-лицевій ділянці). Також розвиток больових відчуттів можуть спричиняти доброякісні та злоякісні пухлини. Невропатичний біль у зубах та щелепах може бути зумовлений реактивацією вірусної інфекції в гангліях трійчастого нерва чи виникати при аутоімунних захворюваннях.

Клінічний патерн невропатичного болю відзначається різноманіттям відчуттів хворого, складнощами при проведенні діагностики обстеження та диференціальної діагностики. У цьому разі хворий звертається до лікаря-стоматолога, щелепно-лицевого хірурга, отоларинголога, невропатолога. Тривалий больовий синдром та невідповідне лікування зумовлюють розвиток хронічного болю, дезадаптацію хворого.

Чисельні дослідження свідчать про гендерні відмінності орофаціального невропатичного болю, що зумовлено нейробіологічними та психологічними аспектами. Зареєстровано достовірно більше жінок із хронічним орофаціальним болем, ніж чоловіків (88:32). Ідіопатичний невротичний лицевий біль також частіше діагностують у жінок (34:6).

Постгерпетична невралгія – реактивація герпесвірусної інфекції в гангліях трійчастого нерва внаслідок переохолодження чи ослаблення імунної системи зумовлює розвиток больового синдрому за ходом однієї з гілок трійчастого нерва. Місцеві чинники – травматична оклюзія, лікування ускладненого карієсу; травматичне видалення зуба може посилювати больові відчуття. Диференціальна діагностика ускладнюється тим, що пацієнти скаржаться на біль у зубах, а подальше їх лікування та видалення посилює больові відчуття, зумовлює тривале невідповідне лікування та хронічний перебіг захворювання.

Посттравматична тригемінальна невропатія розвивається внаслідок ушкодження щелепно-лицевої ділянки, травм та ятрогенних чинників. Стоматологічні втручання, а саме лікування ускладненого карієсу та виведення стоматологічного пломбувального матеріалу, травматичне видалення зуба, проведення імплантації, хірургічних втручань у щелепно-лицевій ділянці, можуть спричиняти пошкодження II або III гілки трійчастого нерва та зумовлювати нестерпний біль з іррадіацією за ходом нерва.

Постійний денто-альвеолярний біль (Persistent dentoalveolar pain, atypical odontalgia) – це хронічний постійний біль у зубо-альвеолярній ділянці, не пов'язаний з іншими захворюваннями або розладами (Nixdorf et al., 2012). Раніше захворювання мало назву атипової одонталгії. Характеризується фантомним болем у зубах, невропатичним ідіопатичним або атиповим болем у ділянці зубів та обличчя.

Синдром печії в порожнині рота (глосодинія) спостерігається в людей після 50 років, частіше в жінок на тлі менопаузи. Пацієнти скаржаться на відчуття печіння на язиці, слизової оболонки порожнини рота, водночас відсутні ознаки їх ушкодження. Печіння посилюється у вечірній час та вночі, зменшується або зникає при вживанні їжі, смоктанні льодяників. Стоматологічні процедури (лікування зубів, видалення зуба, імплантація), конструкції (мостоподібні протези, імплантати) можуть посилювати відчуття печії.

Невралгія трійчастого нерва характеризується нестерпним стріляючим чи пульсуючим болем у ділянці іннервації гілок трійчастого нерва, тривалість якого становить від 30 с до кількох хвилин. Біль повторюється неодноразово протягом доби. Характерною є наявність так званої тригерної (куркової, пускової) ділянки на шкірі обличчя, слизовій оболонці носа чи поверхні зубів. Її подразнення (дотик, холод, тепло, вібрація) призводить до посилення болю та страждань пацієнта. Хворіють переважно жінки після 40 років.

Глософарингеальна невралгія трапляється рідше порівняно з невралгією трійчастого нерва та характеризується нестерпним болем у ділянці задньої частини язика з іррадіацією у вухо.

Короткотривалий однобічний невралгічний головний біль (Short unilateral neuralgiform pain with autonomic features (SUNA)/ SUNCT conjunctival injection and tearing) передбачає короткотривалі напади одностороннього інтенсивного головного болю, що локалізується, як правило, в орбітальній, супраорбітальній і/або скроневій ділянці; наявні вегетативні симптоми на стороні болю: ін'єкція кон'юнктиви, сльозотеча, закладеність носа, ринорея, краплі поту на половині обличчя, міоз, опущення або набряк повік, що пов'язано з рефлекторною активацією парасимпатичних структур і вторинною симпатичною дисфункцією.

Гігантоклітинний (скроневий) артеріїт (Giant cell arteritis, temporal arteritis) зумовлює запалення та ушкодження середніх та великих кровоносних судин голови. Залежно від того, які судини ушкоджені, може виникнути ризик сліпоти. Біль посилюється в ділянках, що кровопостачаються ураженими судинами. Спостерігається головний біль, односторонній біль у скроневій ділянці та/або щелепі. Погіршується загальний стан, присутні ознаки втоми, лихоманки, втрати апетиту.

Постійний хронічний ідіопатичний лицевий біль (Persistent (chronic) idiopathic facial pain) раніше був відомий як атиповий біль у ділянці обличчя, етіологія якого не встановлена. Це хронічне захворювання, що характеризується щоденним повторним болем від 2 год на день протягом тривалого часу без наявних причин. Біль односторонній, з нечіткою локалізацією, частіше в ділянці носогубної складки, підборіддя. На початку захворювання біль може бути обмеженим, згодом поширюється на верхню та нижню щелепу, може розповсюджуватися на всю поверхню обличчя, шию. Біль безперервний, без періодів ремісії. Міжнародна спільнота головних болів визначає постійний хронічний ідіопатичний лицевий біль так: «Біль у ділянці обличчя; біль присутній щодня і зберігається протягом усього дня або більшої частини дня; біль наявний лише в обмеженій області на одній стороні обличчя; глибокий без чіткої локалізації; біль не пов'язаний із втратою сенсорної чутливості; без будь-яких відхилень лабораторних досліджень та радіологічних зображень».

Керування стоматологічним /одонтогенним больовим синдромом

Переважна більшість больових синдромів, з приводу яких пацієнти звертаються до лікаря-стоматолога, є одонтогенними соматогенними, зумовленими інфекційно-запальними процесами в порожнині рота, зубах, яснах. Тому тактика терапії спрямована на елімінацію мікробного чинника, лікування причинного зуба (етіотропне лікування) та на зменшення запального процесу та больових відчуттів.

Загальні принципи лікування больового синдрому

- Визначення причин розвитку больового синдрому та виконання стоматологічного втручання, яке спрямоване на зменшення або усунення болю.
- Визначення тактики знеболювання – місцеве з використанням місцевих анестетиків та протизапальних засобів для зменшення больових відчуттів або системне використання знеболювальних засобів.
- Індивідуальний підхід до кожного хворого, досягнення позитивного балансу між знеболювальною дією призначеного лікарського засобу та можливим ризиком розвитку побічних реакцій з урахуванням анамнезу хворого.
- Системне використання знеболювальних лікарських засобів, диференційоване їх призначення залежно від інтенсивності болю, ефективності засобів для зменшення больового синдрому та безпеки щодо розвитку можливих побічних реакцій.
- Уживання системних знеболювальних лікарських засобів до завершення дії місцевих анестетиків, що підвищує ефективність лікування післяопераційного больового синдрому.

Результати численних досліджень з вивчення ефективності та безпеки лікарських засобів у стоматологічній практиці допомагають контролювати біль. За рекомендаціями ВООЗ, для лікування слабкого й помірного больового синдрому використовують ненаркотичні аналгетики та НПЗП, для лікування сильного болю – ін'єкційне введення НПЗП, комбінації НПЗП із наркотичними аналгетиками. Оскільки переважна більшість больових синдромів у стоматології є наслідком інфекційно-запальних процесів, то лікарі-стоматологи надають перевагу НПЗП, які чинять не лише болезаспокійливу, а й протизапальну дію. За результатами опитування лікарів-стоматологів, проведеного ГО «Асоціація стоматологів України» спільно з компаніями «Моріон» та «Проксима Ресеч» протягом 2017 року, серед лікарських засобів найчастіше призначають НПЗП (33,8%). Найбільш призначуваним НПЗП серед лікарських засобів був Німесил (німесулід), частота застосування якого у 2017 р. становила 89,7%. Це зумовлено унікальними властивостями препарату, який, окрім збалансованої дії на циклооксигенази (ЦОГ)-1 та -2, єдиний з усіх НПЗП пригнічує 5-ліпооксигеназу (5-ЛОГ), що відповідальна за синтез прозапальних лейкотрієнів. Адже саме зі збільшенням продукування останніх пов'язують сьогодні НПЗП-індуковану органотоксичність. Тому застосування подвійних блокаторів 5-ЛОГ та ЦОГ, як-от німесулід, розглядається як нова стратегія підвищення безпеки протизапальної та аналгетичної терапії.

Збільшилася частота призначень диклофенаку натрію (Диклобене): у 2016 р. його призначали 3,4% лікарів-стоматологів, у 2017-му – 8,5% (рис. 2).

Німесил – німесулід – збалансований інгібітор ЦОГ-1, ЦОГ-2 та 5-ЛОГ. Здійснює виражений протизапальний, знеболювальний та жарознижувальний ефект. Взаємодіє з каскадом арахідонової кислоти, знижує синтез простагландинів шляхом інгібування ЦОГ. Єдиний із НПЗП пригнічує 5-ЛОГ, зменшуючи синтез прозапальних лейкотрієнів. Німесулід має мультифакторний механізм дії на патогенез запальних реакцій. Він пригнічує ЦОГ та 5-ЛОГ, а також інтерлейкіни (ІЛ)-1, -6, колагеназу та стромелізин, що руйнують періодонтальну зв'язку зуба. Німесулід також зменшує вплив вільних радикалів на перебіг патологічних процесів, що посилює протизапальну дію при лікуванні хронічних запальних захворювань.

Додатково (через пригнічення фосфодіестерази) німесулід інгібує синтез гістаміну, що позитивно впливає на переносимість препарату, зменшує частоту виникнення алергічних проявів.

Таким чином, біль та інфекційно-запальні процеси часто зустрічаються в практиці лікаря-стоматолога. Значна кількість пацієнтів звертаються за допомогою з тим чи іншим больовим синдромом, що потребує лікування (42% – до стоматологів-терапевтів та 63% – до стоматологів-хірургів). Проведення діагностики больового синдрому, диференціальної діагностики (соматогенний, невропатичний чи психогенний біль) є важливою передумовою визначення алгоритму подальшого лікування. Використання НПЗП одночасно з лікуванням причини болю (інфекційно-запального процесу в порожнині рота) є ефективним при лікуванні ноцицептивного болю. Водночас діагностику та лікування невропатичного болю лікарі-стоматологи мають провадити сумісно з невропатологами. Саме до стоматолога частіше звертаються пацієнти із синдромом печії в порожнині рота (глосодинією), проте лікування має призначати лікар-невропатолог, оскільки в цих пацієнтів наявне порушення бульбарних рефлексів внаслідок змін центральної нервової системи. Разом із тим больові відчуття, що виникають після проведення стоматологічних втручань, можуть ускладнювати перебіг невропатичних захворювань або зумовлювати невропатичний біль. Ведення пацієнтів з посттравматичною тригемінальною невропатією ятрогенного генезу має проводитися сумісно невропатологами та стоматологами. Міжпрофесійна взаємодія в діагностиці та диференціальній діагностиці больового синдрому, своєчасне лікування та раціональна фармакотерапія є запорукою ефективності керування болем та високої якості життя українців.

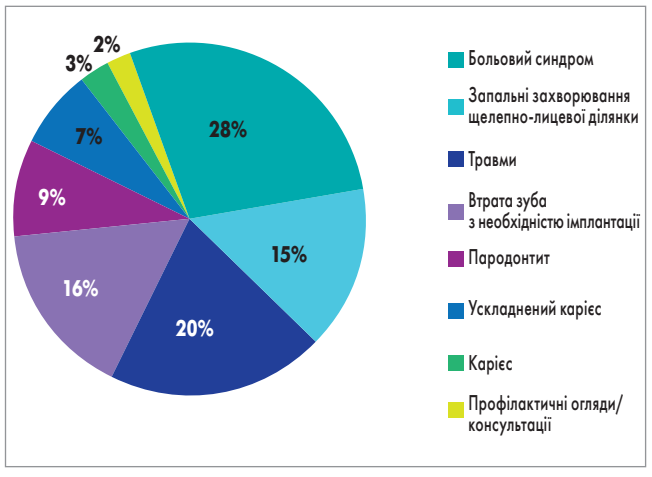


Рис. 1. Основні причини звернень пацієнтів до лікарів-стоматологів терапевтичного профілю (результати опитування 2016-2017 рр.)

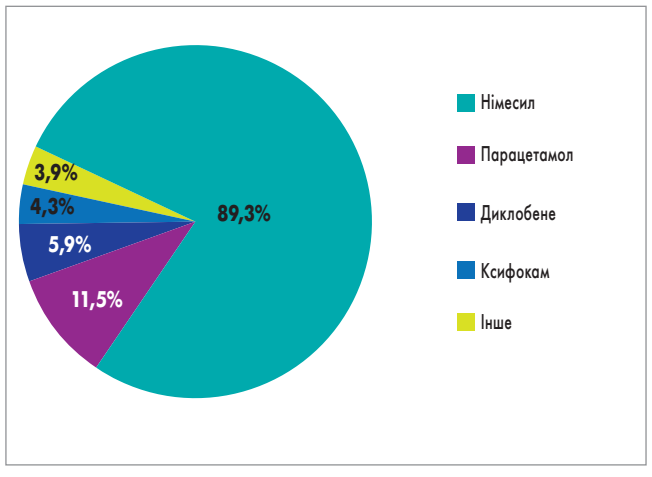


Рис. 2. Вибір НПЗП лікарями-стоматологами протягом 2016-2017 рр.

Раннє ведення гострого ішемічного інсульту

Основні моменти настанов AHA/ASA 2018

Нещодавно Американська асоціація серця (AHA) та Американська асоціація інсульту (ASA) опублікували нові настанови з раннього ведення гострого ішемічного інсульту (ГІІ) [1]. Рекомендації 2018 року є оновленням документа 2013 року, створеного до оприлюднення позитивних результатів 6 досліджень раннього часового вікна механічної тромбектомії (MR CLEAN, ESCAPE, EXTEND-IA, REVASCAT, SWIFT PRIME, TRACE), що стартували у 2015 і 2016 роках. Крім того, протягом останніх місяців два дослідження (DAWN і DEFUSE3) виявили переваги розширеного часового вікна для механічної тромбектомії у певних категорій пацієнтів [2, 3].

Ключові рекомендації

У настановах наголошується, що ефективне ведення ГІІ і заходи, спрямовані на попередження повторного інсульту, мають розпочинатися якомога раніше. Крім того, необхідно впроваджувати громадські навчальні програми щодо інсульту окремо для різних вікових груп, чоловіків і жінок.

Візуалізацію головного мозку, зазвичай комп'ютерну томографію без контрастування, слід провести протягом 20 хв після госпіталізації пацієнта з підозрою на ГІІ. Треба намагатися, щоб цей часовий інтервал дотримувався принаймні в 50% пацієнтів – кандидатів на введення альтеплази або механічну тромбектомію.

Неінвазивну візуалізацію судин шиї протягом 24 год після госпіталізації рекомендується виконувати пацієнтам з нетяжким ГІІ в каротидному сегменті, які є кандидатами на ендартеректомію або стентування сонної артерії з метою вторинної профілактики. За відсутності протипоказань процедуру реваскуляризації доцільно провести в період від 48 год до 7 днів з моменту появи симптомів.

• Альтеплаза (рекомбінантний людський активатор плазміногену – rtPA), тромболітичний препарат для внутрішньовенного введення, залишається важливим початковим лікуванням ГІІ. Переваги застосування rtPA демонструють залежність від часу, тож терапія відповідних пацієнтів має стартувати якнайшвидше (навіть якщо пацієнту планується механічна тромбектомія). Внутрішньовенне введення rtPA повинне проводитися всім відповідним пацієнтам з ГІІ протягом 3 год від початку симптомів, а в більш вузького кола пацієнтів (виходячи з критеріїв виключення за шкалою ECASS III) – протягом 4,5 год. Спеціалізованим центрам слід досягати тривалості періоду «двері – голка» <60 хв у ≥50% пацієнтів з інсультом, яким планується введення rtPA.

• Механічна тромбектомія має доведену ефективність у зменшенні функціональних порушень після ГІІ. У нових настановах часове вікно для проведення тромбектомії було розширено з 6 до 24 год після появи симптомів інсульту. Незмінною залишилася рекомендація проводити цю процедуру в спеціалізованих інсультних центрах.

Пацієнтам віком ≥18 років повинна проводитися механічна тромбектомія в разі, якщо перед інсультом у них відзначався мінімальний неврологічний дефіцит, відмічається інсультзалежна оклюзія внутрішньої сонної артерії або проксимальної частини середньої мозкової артерії, кількість балів за шкалою NIHSS становить ≥6, є підтвердження за даними КТ головного мозку (кількість балів за ASPECT ≥6) і терапію може бути розпочато в перші 6 год від початку симптомів.

У певної групи пацієнтів з тривалістю симптомів від 6 до 24 год, ознаками оклюзії великої артерії передньої циркуляції головного мозку, наявністю критеріїв включення з досліджень DAWN [2] або DEFUSE3 [3] рекомендовано застосовувати методи перфузійної візуалізації або дифузійно-зваженої МРТ з метою визначення показань для механічної тромбектомії.

У певної категорії пацієнтів з ішемічним інсультом і тривалістю симптомів від 6 до 16 год, у яких відзначається оклюзія великої артерії передньої циркуляції головного мозку та інші критерії включення з досліджень DAWN і DEFUSE3, рекомендовано проведення механічної тромбектомії. У пацієнтів з ішемічним інсультом і тривалістю симптомів від 6 до 24 год, у яких має місце оклюзія великої артерії передньої циркуляції головного мозку та інші критерії включення з дослідження DAWN, проведення механічної тромбектомії вважається обґрунтованим.

Антитромбоцитарна й антикоагулянтна терапія

Рекомендації із застосування ацетилсаліцилової кислоти (АСК) наведені в таблиці 1.

Таблиця 1. **Застосування АСК при гострому ішемічному інсульті**

Пацієнти, які:	Рекомендація
• отримали альтеплазу внутрішньовенно	Початок або продовження прийому АСК зазвичай відкладають на 24 год
• отримали альтеплазу внутрішньовенно і мають супутні захворювання	Більш рання терапія АСК може бути доцільною в разі очікування значної користі або якщо відміна АСК асоціюється зі значним ризиком
• мають легкі симптоми інсульту і не отримували альтеплазу внутрішньовенно	Подвійна антитромбоцитарна терапія АСК і клопідогрелем, розпочата протягом 24 год і тривалістю 21 день, може запобігти повторному інсульту

Пацієнти з фібриляцією передсердь мають розпочати пероральну антикоагулянту терапію в період від 4 до 14 днів з моменту появи симптомів ГІІ. Знерухомлені пацієнті з ГІІ для профілактики венозної тромбоемболії повинні отримувати переміжну пневматичну компресію.

Користь від підшкірного введення профілактичних доз гепарину (нефракціонованого або низькомолекулярного) не встановлена.

Контроль артеріального тиску

У таблиці 2 подано рекомендації щодо контролю артеріального тиску (АТ) у пацієнтів з ГІІ.

Таблиця 2. **Контроль АТ у пацієнтів з гострим ішемічним інсультом**

Пацієнти, які:	Рекомендація
• мають супутні захворювання, що потребують зниження АТ	Раннє лікування гіпертензії для зниження АТ на 15% є ймовірно безпечним
• не отримували альтеплазу внутрішньовенно • не отримували ендоваскулярної терапії • не мають супутніх захворювань, що потребують негайної антигіпертензивної терапії	Якщо АТ <220/120 мм рт. ст., лікування гіпертензії в перші 48-72 год після ГІІ не несе користі. Якщо АТ ≥220/120 мм рт. ст., користь від зниження АТ не відома, проте зниження АТ на 15% у перші 48-72 год після ГІІ є обґрунтованим
• отримують альтеплазу внутрішньовенно	Необхідно підтримувати АТ <180/105 мм рт. ст. упродовж тромболітичної терапії та протягом наступних 24 год
• отримують механічну тромбектомію	Доцільно підтримувати АТ <180/105 мм рт. ст. упродовж процедури та протягом наступних 24 год

Інші рекомендації

У пацієнтів з ГІІ наявні докази не підтримують рутинного застосування таких діагностичних досліджень, як:

• магнітно-резонансна візуалізація головного мозку;

• інтракраніальна комп'ютерна томографічна ангіографія та магнітно-резонансна ангіографія;

• подовжений моніторинг серцевої функції;

• ехокардіографія;

• визначення сироваткових рівнів холестерину (якщо пацієнт не отримує статини), гомоцистеїну та антифосфоліпідних антитіл;

• полісомнографія (для визначення обструктивного апное уві сні);

• визначення тромбофілічних станів.

У пацієнтів з фібриляцією передсердь серцеву функцію необхідно моніторувати протягом принаймні 24 год після ГІІ. Тривалий кардіальний моніторинг з метою виявлення аритмії після ГІІ не рекомендується.

Пацієнтам, які до ГІІ отримували статини, рекомендовано поновити прийом цих препаратів під час госпіталізації. Вимірювання сироваткового рівня холестерину в пацієнтів, які вже перебувають на оптимізованій схемі статинотерапії, може бути доцільним для визначення кандидатів на лікування інгібіторами PCSK9.

Дотепер не з'ясовано, чи має перевагу транспортування пацієнта швидкою допомогою не в найближчий центр з можливістю проведення тромболізису, а відразу в клініку з можливістю проведення тромбектомії. Цей підхід може затримувати проведення тромболізису пацієнтам – кандидатам для тромбектомії, проте пацієнтам з показаннями для тромбектомії остання проводитиметься в більш ранні терміни.

В оновлених настановах також зазначається, що лікарням, які не мають доступу до неврологів і реаніматологів, навчених використанню тромболітичних препаратів, рекомендується застосовувати програми telestroke. Такі програми використовують відеоконференції в режимі реального часу для підключення лікарень до фахівців з інсульту. Дослідження свідчать, що завдяки telestroke пацієнти отримують таку ж якість обслуговування, як і в разі, якщо б їх лікували в спеціалізованому інсультному центрі.

Незмінною, але вкрай важливою рекомендацією залишається необхідність швидкої дії при появі в людини симптомів інсульту.

КОМЕНТАР «ЗУ»

Порівняно з попереднім документом настанови AHA/ASA 2018 року містять лише два принципові оновлення: розширення часового вікна для механічної тромбектомії та розширення показань до тромболізису. Фармакотерапія ГІІ і надалі обмежується застосуванням власне тромболітика та антитромботичних засобів. Зокрема, в американських настановах не згадуються пептидний препарат з мозку свиней і депротеїнізований гемодериват із крові телят (не схвалені FDA), що в деяких країнах позиціонуються як засоби для застосування при гострому інсульті.

Отже, за умови вчасного відновлення кровотоку в головному мозку за допомогою тромболізису або тромбектомії завдання покращити функціональні результати пацієнтів із гострим інсультом покладено на наступний етап – реабілітацію. На цьому етапі патогенетично обґрунтованим є застосовування ноотропів. Станом на 2017 рік найпопулярнішим ноотропним засобом на ринку США є сучасний представник похідних піролідону прамірацетам [4].

Література

1. Powers W.J. et al. 2018 Guidelines for the Early Management of Patients With Acute Ischemic Stroke: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. Stroke. 2018 Mar; 49 (3): e46-e110.
2. Nogueira R.G. et al.; for the DAWN Trial Investigators. Thrombectomy 6 to 24 hours after stroke with a mismatch between deficit and infarct. N Engl J Med 2018; 378: 11-21.
3. Albers G.W. et al. and the DEFUSE3 Investigators. Thrombectomy for stroke with perfusion imaging selection at 6-16 hours. N Engl J Med 2018; 378: 708-718.
4. https://healthyusa.co/pramiracetam-review-all-about-it/. Last accessed March 2018.

Підготував ***Олексій Терещенко***

ЗМІСТ

ГЕПАТОЛОГІЯ ГАСТРОЕНТЕРОЛОГІЯ

Менш поширені причини екзокринної недостатності підшлункової залози 3

Особливості коморбідного перебігу хронічного панкреатиту та вірусного гепатиту С у загальноклінічній практиці
Л.С. Бабінець, О.Р. Шайген 35

Дуоденогастральний рефлюкс: клінічне значення та підходи до терапії
М.Ю. Зак, М.О. Клименко 36-37

Жиры, углеводы, цельное зерно и заболевания сердца: 50 лет заблуждений
N.J. Temple 38-39

Диференційна діагностика абдомінального больового синдрому при хронічному панкреатиті
Т.М. Христич, Д.О. Гонцарюк 41-43

ОНКОЛОГІЯ

Профессор Сердар Турхал: «Оптимальным методом предупреждения онкологических заболеваний является создание индивидуальной профилактической программы» 58

Скрининговая программа Онко check-up в арсенале врача семейной медицины
Н. Безденежных 59

Всемирный день борьбы против рака 60-61

СТОМАТОЛОГІЯ

Біль у стоматологічній практиці
І.П. Мазур 8-9

УРОЛОГІЯ, НЕФРОЛОГІЯ

Практическое руководство: неосложненные внебольничные бактериальные инфекции мочеполового тракта у взрослых – эпидемиология, диагностика, лечение и профилактика
J. Kranz, S. Schmidt, C. Lebert и соавт. 16-18

Инфекции мочевыводящих путей у беременных в свете обновленных рекомендаций Европейской ассоциации урологов
В.И. Медведь 21

ЛАБОРАТОРНА ДІАГНОСТИКА

Система «теломеры – теломераза» как молекулярно-генетический индикатор старения у человека
А.А. Мельник 64-65

ПРАВОВІ АСПЕКТИ

Громадська організація «Всеукраїнське об'єднання захисту медичних працівників»
Л. Секелик 34

ІСТОРІЯ МЕДИЦИНИ

Слышать, говорить, дышать 62

120 лет назад, в марте 1898 года, в мир пришел будущий украинский отоларинголог европейского уровня А.И. Коломийченко

Ін'єкційна ефективність в таблетках[1]

при респіраторних інфекціях

Супракс® Солютаб®

цефіксим

Пероральний цефалоспорин III покоління, до спектру дії якого входять основні збудники інфекцій респіраторного тракту/ЛОР-органів[2]

Забезпечує високий рівень ерадикації H.influenzae та довготривалу ремісію при загостренні ХОЗЛ[3]

Р.П. № UA/11912/01/01 від 22.11.2016

1. Антибіотики в лікарській формі таблетки, що диспергуються, демонструють «ін'єкційну ефективність», тобто ефективність, яку можна порівняти з такою парентеральних лікарських форм препаратів. С.В. Яковлев, Е.В. Довгань. Аспекты эффективности антибиотиков. Справочник поликлинического врача. № 6, 2014. С. 4-6. **2.** Козлов Р.С., Голуб А.В. Цефиксим при инфекциях дыхательных путей в амбулаторной клинической практике. Поликлиника, 3/2016, с.54-57 **3.** Цой А.Н., Гучев И.А., Сафонова Е.В. Цефиксим. Клиническая эффективность при обострении нетяжелой хронической обструктивной болезни легких и влияние на развитие рецидивов заболевания. Открытое проспективное несравнительное исследование. Лечащий врач, 2011. № 1. С. 86-90.

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування лікарського засобу
СУПРАКС® СОЛЮТАБ®

Склад: *діючі речовини:* цефіксим; 1 таблетка містить 400 мг цефіксиму (у вигляді цефіксиму тригідрату); *допоміжні речовини:* целюлоза мікрокристалічна, гідроксипропілцелюлоза низькозаміщена, кремнію діоксид колоїдний безводний, повідон, ароматизатор полуничний (FA 15757 та PV 4284), магнію стеарат, сахарин кальцію, барвник оранжево-жовтий S (E 110). **Лікарська форма.** Таблетки, що диспергуються. *Основні фізико-хімічні властивості:* довгаста таблетка блідо-оранжевого кольору з рискою з обох боків, із запахом полуниці. **Фармакотерапевтична група.** Антибіотик групи цефалоспоринів III покоління. Код АТХ J01D D08. ***Фармакологічні властивості.*** *Фармакодинаміка. Механізм дії.* Напівсинтетичний антибіотик із групи цефалоспоринів III покоління для прийому внутрішньо. Має бактерицидну дію. Механізм дії пов'язаний із пригніченням синтезу клітинної стінки бактерій. Цефіксим стійкий до дії бета-лактамаз, що продукуються багатьма грампозитивними і грамнегативними бактеріями. Спектр активності. Грампозитивні бактерії: *Streptococcus pneumoniae, Streptococcus pyogenes, Streptococcus agalactiae. Грамнегативні бактерії: Neisseria gonorrhoeae, Moraxella catarrhalis, Haemophilus influenzae, Haemophilus parainfluenzae, Escherichia coli, Proteus mirabilis, Proteus vulgaris, Klebsiella pneumoniae, Klebsiella oxytoca, Pasteurella multocida, Providencia spp., Salmonella spp., Shigella spp., Citrobacter amalonaticus, Citrobacter diversus. До препарату стійкі Pseudomonas spp., Enterococcus spp., Listeria monocytogenes, більшість стафілококів (у т.ч. метицилінорезистентні штами), Bacteroides fragilis і Clostridium spp. Активність щодо Enterobacter spp. і Serratia marcescens варіабельна.* В умовах клінічної практики цефіксим активний щодо грампозитивних бактерій: *Streptococcus pneumoniae, Streptococcus pyogenes; грамнегативних бактерій: Haemophilus influenzae, Moraxella (Branhamella) catarrhalis, Escherichia coli, Proteus mirabilis, Neisseria gonorrhoeae. Фармакокінетика. Абсорбція.* При прийомі внутрішньо біодоступність становить 30-50 % і не залежить від прийому їжі. Максимальна концентрація у дорослих після перорального прийому в дозі 400 мг досягається через 3-4 години і становить 2,5-4,9 мкг/мл, після прийому в дозі 200 мг – 1,49-3,25 мкг/мл. Прийом їжі на абсорбцію препарату із травного тракту істотно не впливає. *Розподіл.* Після разового внутрішньовенного введення 200 мг цефіксиму об'єм розподілу становив 6,7 л, при досягненні рівноважної концентрації – 16,8 л. 3 білками плазми крові зв'язується приблизно 65 % препарату. Найвищі концентрації препарат утворює в сечі і жовчі. Цефіксим проникає через плаценту. Концентрація в крові пупочного канатика досягала 1/6-1/2 концентрації препарату в сироватці крові матері; у грудному молоці препарат не визначався. *Метаболізм і виведення.* Період напіввиведення у дорослих і дітей становить 3-4 години. Препарат не метаболізується у печінці; 50-55 % від прийнятої дози виводиться із сечею в незміненому вигляді протягом 24 годин. Приблизно 10 % цефіксиму виводиться з жовчю. *Фармакокінетика в особливих клінічних ситуаціях.* У разі наявності у пацієнта ниркової недостатності можна очікувати збільшення періоду напіввиведення, а отже, більш високої концентрації препарату в сироватці крові та уповільнення його елімінації з сечею. У пацієнтів із кліренсом креатиніну 30 мл/хв при прийомі 400 мг цефіксиму період напіввиведення збільшується до 7-8 годин, максимальна концентрація в сироватці крові становить у середньому 7,53 мкг/мл, а виведення із сечею за 24 години – 5,5 %. У пацієнтів із цирозом печінки період виведення зростає до 6,4 години, час досягнення максимальної концентрації – 5,2 години; одночасно збільшується частка препарату, що елімінується нирками. Максимальна концентрація в сироватці крові і площа під фармакокінетичною кривою не змінюються. **Клінічні характеристики.** ***Показання.*** Інфекційно-запальні захворювання, спричинені чутливими до препарату мікроорганізмами: - інфекції дихальних шляхів; - інфекції ЛОР-органів; - гострі та хронічні інфекції сечовивідних шляхів. ***Протипоказання.*** Гіперчутливість до цефіксиму або компонентів препарату, інших цефалоспоринів або пеніцилінів (див. розділ «Особливості застосування»). Порфірія. ***Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.*** Пробенецид (та інші блокатори канальцевої секреції) підвищує максимальну концентрацію цефіксиму в крові, сповільнюючи виведення цефіксиму нирками, що може призвести до симптомів передозування. Саліцилова кислота підвищує концентрацію вільного цефіксиму на 50 % внаслідок переміщення цефіксиму з місць зв´язування з протеїнами; цей ефект є залежним від концентрації. Карбамазепін може спричиняти підвищення цефіксиму концентрації у плазмі крові, тому доцільно контролювати його рівень у плазмі крові. Ніфедипін підвищує біодоступність цефіксиму. Фуросемід, аміноглікозиди підвищують нефротоксичність препарату. Потенційно, подібно до інших антибіотиків, при застосуванні цефіксиму може виникати зменшення реабсорбції естрогенів та зниження ефективності комбінованих пероральних контрацептивних засобів. *Антикоагулянти кумаринового типу.* Цефіксим слід застосовувати з обережністю пацієнтам, які отримують терапію антикоагулянтами, наприклад варфарином. Оскільки цефіксим може посилювати дію антикоагулянтів, може виникати подовження протромбінового часу з чи без клінічних проявів кровотеч. Інші форми взаємодій: застосування цефалоспоринів може призводити до хибно-позитивної реакції при визначенні глюкози в сечі за допомогою розчинів Бенедикта, Фелінга або при застосуванні таблеток «Клінітест». Під час застосування цефіксиму може виникати хибно-позитивний прямий тест Кумбса. ***Особливості застосування.*** *Тяжкі шкірні реакції* У деяких пацієнтів, які отримували цефіксим, повідомлялося про серйозні побічні реакції шкіри, такі як епідермальний токсичний некроліз, синдром Стівенса-Джонсона та медикаментозний висип на шкірі з еозинофілією і системними проявами (DRESS). У випадках виникнення серйозних шкірних побічних реакцій слід припинити застосування цефіксиму і призначити відповідне лікування та/або вжити необхідних запобіжних заходів. Реакції гіперчутливості Перед застосуванням цефіксиму необхідно ретельно оцінити анамнез пацієнтів щодо наявності у них реакцій гіперчутливості на пеніциліни та цефалоспорини або на інші лікарські засоби. Супракс® Солютаб® слід застосовувати з обережністю у пацієнтів з алергічними реакціями на пеніциліни. У дослідженнях як in vivo (в організмі людини), так і in vitro було встановлено докази наявності перехресних алергічних реакцій між пеніцилінами та цефалоспоринами. Дані випадки реєструвалися рідко, виникали за анафілактичним типом, особливо після парентерального застосування. Антибіотики слід застосовувати з обережністю пацієнтам з наявністю в анамнезі будь-яких форм реакцій гіперчутливості, особливо після застосування лікарських засобів. При виникненні алергічної реакції застосування препарату слід негайно припинити. *Зміни мікрофлори кишечнику* Тривале застосування антибактеріальних лікарських засобів може призвести до росту нечутливих мікроорганізмів та порушення нормальної мікрофлори кишечнику, що може призвести до надмірного розмноження Clostridium difficile і розвитку псевдомембранозного коліту. При легких формах псевдомембранозного коліту, спричинених застосуванням антибіотика, може бути достатнім припинення застосування лікарського засобу. Якщо симптоми коліту не зменшуються після відміни, слід призначити пероральний прийом ванкоміцину, який є антибіотиком вибору в разі виникнення псевдомембранозного коліту. При виникненні коліту середнього ступеня тяжкості або тяжкого до лікування необхідно додати електроліти та розчини білків. Слід уникати одночасного застосування лікарських засобів, що зменшують перистальтику кишечнику. Слід призначати з обережністю антибіотики широкого спектра дії пацієнтам із наявністю в анамнезі шлунково-кишкових захворювань, особливо коліту. *Дані лабораторних досліджень* При застосуванні лікарського засобу Супракс® Солютаб® можуть відзначатися зворотні зміни у показниках щодо функції печінки, нирок та крові (тромбоцитопенія, лейкопенія та еозинофілія). Ниркова недостатність У пацієнтів з тяжкою нирковою недостатністю та у пацієнтів, які перебувають на гемодіалізі або перитонеальному діалізі, доза препарату Супракс® Солютаб® має бути відповідним чином зменшена (див. розділ «Спосіб застосування та дози»). *Анемія.* Після застосування цефалоспоринів були описані випадки виникнення гемолітичної анемії, в тому числі тяжкі випадки з летальним наслідком. Також повідомлялося, що мали місце повторні випадки виникнення гемолітичної анемії після застосування цефалоспоринів у пацієнтів, у яких раніше виникала гемолітична анемія після першого введення цефалоспоринів, включаючи цефіксим. Супракс® Солютаб® містить барвник оранжево-жовтий S (E 110) , що може спричиняти розвиток алергічних реакцій. *Застосування у період вагітності або годування груддю.* У період вагітності або годування груддю препарат слід застосовувати у разі крайньої необхідності під наглядом лікаря. Відсутні дані щодо ембріотоксичності, проте в якості запобіжного заходу слід уникати застосування лікарського засобу в I триместрі вагітності. Невідомо, чи проникає цефіксим у грудне молоко. *Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами.* Застосування лікарського засобу Супракс® Солютаб® не впливає на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або роботі з іншими механізмами. У разі виникнення запаморочення слід уникати керування автотранспортом або роботи з іншими механізмами. ***Спосіб застосування та дози.*** Дорослим і дітям віком від 12 років добова доза становить 400 мг за 1 або 2 прийоми. Таблетку можна проковтнути цілою, запиваючи достатньою кількістю води, або розчинити у воді і випити отриманий розчин одразу після приготування. Препарат можна приймати незалежно від прийому їжі. Таблетку можна розділити на 2 дози. Тривалість лікування залежить від характеру перебігу захворювання і виду інфекції. Після зникнення симптомів інфекції та/або гарячки доцільно продовжувати прийом препарату протягом щонайменше 48-72 годин. З метою запобігання ускладненням застосування цефіксиму при лікуванні інфекцій верхніх дихальних шляхів або сечовивідних шляхів зазвичай продовжується 5-10 днів, а при інфекціях нижніх дихальних шляхів – протягом 10-14 днів. Лікування запалення середнього вуха зазвичай триває 10-14 днів. При інфекціях, спричинених бета-гемолітичним стрептококом групи А, з метою запобігання виникнення пізніх ускладнень (гострого суглобового ревматизму, гломерулонефриту) лікування повинно тривати не менше 10 днів. При неускладнених інфекціях нижніх сечових шляхів у жінок препарат можна застосовувати протягом 1-3 днів. Пацієнтам з нирковою недостатністю препарат варто призначати з обережністю; при кліренсі креатиніну < 20 мл/хв необхідне зменшення добової дози препарату до 200 мг. Для пацієнтів літнього віку немає застережень щодо дозування, пов'язаних з віком. *Діти.* Супракс® Солютаб® у формі таблеток, що диспергуються, застосовувати дітям віком від 12 років (для дітей меншого віку рекомендуються прийом суспензії для точного дозування). ***Передозування.*** У здорових добровольців було показано, що в дозах до 2 г на добу препарат має такий самий профіль безпеки, як і при застосуванні рекомендованих терапевтичних доз. *Лікування:* промивання шлунка; симптоматична і підтримуюча терапія. Гемодіаліз і перитонеальний діаліз неефективні. Немає специфічного антидоту. ***Побічні реакції.*** При застосуванні цефалоспоринів найчастіше відзначаються шлунково-кишкові порушення, реакції гіперчутливості відзначаються рідко. Реакції гіперчутливості частіше відзначаються у пацієнтів, в яких уже відзначалися реакції гіперчутливості, та у пацієнтів із наявністю в анамнезі алергії, сінної гарячки, кропив'янки, бронхіальної астми з алергічним компонентом. При застосуванні цефіксиму рідко виникали наступні побічні реакції: *з боку шлунково-кишкового тракту:* глосит, нудота, блювання, печія, біль у животі, діарея, порушення травлення, кандидоз слизової оболонки рота, стоматит, метеоризм. Перехід на прийом 200 мг 2 рази на добу може полегшити діарею. Тяжка, тривала діарея асоціюється з прийомом деяких класів антибіотиків. У такому випадку слід провести діагностику псевдомембранозного коліту. Якщо даний діагноз підтверджується колоноскопією, застосування будь-яких антибіотиків слід негайно припинити і призначити пероральний прийом ванкоміцину. Протипоказано застосовувати лікарські засоби, які знижують перистальтику кишечнику; *з боку імунної системи:* реакції, що нагадують сироваткову хворобу, анафілаксія, артралгія та медикаментозна гарячка, інтерстиціальний нефрит; з боку системи крові: транзиторна лейкопенія, агранулоцитоз, панцитопенія, транзиторна нейтропенія, гранулоцитопенія, тромбоцитопенія, еозинофілія. У пацієнтів, які застосовували цефалоспорини, також відзначалися випадки гемолітичної анемії. Відзначалися ізольовані випадки порушення згортання крові; з боку печінки: жовтяниця, транзиторне підвищення рівня трансаміназ (АСТ, АЛТ), лужної фосфатази, загального білірубіну, ізольовані випадки гепатиту; *з боку сечовидільної системи:* транзиторне підвищення рівня сечовини та креатиніну в сироватці крові; *з боку органів дихання:* задишка; *з боку шкіри:* кропив'янка, шкірні висипання, свербіж шкіри, мультиформна еритема, синдром Стівенса-Джонсона, токсичний епідермальний некроліз, синдром медикаментозних висипань з еозинофілією та системними проявами (DRESS); *з боку нервової системи:* головний біль, запаморочення, дисфорія; *з боку органів слуху та вестибулярного апарату:* втрата слуху; *загальні порушення:* підвищення температури тіла, набряк обличчя; *інші:* анорексія, вагініт, спричинений Candida, генітальний свербіж. ***Термін придатності.*** 3 роки. **Умови зберігання.** Зберігати при температурі не вище 25 °С у недоступному для дітей місці. **Упаковка.** По 1 або 5, або 7 таблеток, що диспергуються, у блістері; по 1 (1 або 5, або 7 таблеток) та 2 (5 таблеток) блістери разом з інструкцією для медичного застосування в картонній коробці. **Категорія відпуску.** За рецептом. **Виробник.** А. Менаріні Меньюфекчуринг Лоджистикс енд Сервісіз С.р.л., Італія. Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності. Віа ді Сканділчі 37, 50143 Флоренція (FI), Італія. **Заявник.** Астеллас Фарма Юроп Б.В., Нідерланди. **Місцезнаходження заявника.** Сильвіусвег, 62, 2333 ВЕ Лейден, Нідерланди. Представництво в Україні: 04050, м. Київ, вул. Пимоненка, 13, кор. 7-В, оф. 41. У випадку виникнення побічних ефектів просимо направляти інформацію до представництва Астеллас Фарма Юроп Б. В. на адресу: 04050, м. Київ, вул. Пимоненка, 13, корп. 7-В, офіс 41, тел.: 044-490-68-25, факс: 044-490-68-26. **Дата останнього перегляду 22.11.2016.**

Інформація для фахівців охорони здоровя. Існують протипоказання. Перед призначенням необхідно ознайомитися з повною інструкцією для медичного застосування, що затверджена МОЗ України на http://www.com.kiev.ua

ТОВ «Астеллас Фарма» 04050, м. Київ, вул. М. Пимоненка, 13, корп. 7В, оф. 7В/41, тел./факс +38 044 490 68 25

SUS/2017/0014/UA/Oct/Logos

ЗМІСТ

ОХОРОНА ЗДОРОВ'Я

Мелбек® у нових ампулах для більш зручного та безпечного використання 13

Оперативно про головне 19

КОНФЕРЕНЦІЯ

Хвороба Гоше: сучасні проблеми лікування і діагностики та перспективи покращення якості життя пацієнтів

Н.О. Пічкур, А. Зімран, А. Тилкі-Шиманська 53

ДІАЛОГ ІЗ ЗАКОНОДАВЦЕМ

Реорганізація комунальних закладів охорони здоров'я в комунальні некомерційні підприємства: переваги та особливості

І.В. Сисоєнко 32-34

КАРДІОЛОГІЯ, РЕВМАТОЛОГІЯ

Концептуальный подход: блокада синтеза карнитина и органопротекция

Л.Г. Воронков, П. Зелвеян, А.А. Ханюков 44-45

Хондропротекция при остеоартрите: мифы и реальность 50-51

НЕВРОЛОГІЯ

Раннє ведення гострого ішемічного інсульту 10

Основні моменти настанов AHA\ASA 2018

ПУЛЬМОНОЛОГІЯ

Багаторівневий підхід до дослідження механізму протизапальної активності комбінованого рослинного лікарського засобу, що містить екстракти трави чебрецю та коренів первоцвіту

Я. Зайбель, М. Воннеманн, О. Верц та ін. 27-29

Мукоциліарний кліренс: значення та можливості корекції його порушень при інфекціях дихальних шляхів у практиці сімейного лікаря

І.Л. Височина 30-31

АНТИБІОТИКОТЕРАПІЯ

Борьба с антибиотикорезистентностью: важен вклад каждого! 7

Стратегия рационального назначения антибактериальных препаратов: что мы должны и что мы можем

A. Srinivasan 23-24

ПРЕС-РЕЛІЗ

Мелбек® у нових ампулах для більш зручного та безпечного використання

Компанія Nobel Ilac є одним з провідних фармвиробників Туреччини, що здійснюють повний цикл розвитку лікарських засобів: розробку препарату, виробництво лікарських субстанцій і готових лікарських форм, професійний маркетинг, дистрибуцію, оптову та роздрібну реалізацію препаратів. Nobel Ilac також широко відома в Україні завдяки відмінній якості і безпеці своєї продукції. Провідні фахівці компанії постійно працюють над удосконаленням лікарських засобів.

Серед українських лікарів одним з найпопулярніших продуктів Nobel Ilac є Мелбек®. Діючою речовиною Мелбеку є мелоксикам, що продемонстрував високу протизапальну активність на всіх стандартних моделях запалення. Безпечніший механізм дії мелоксикаму пов'язаний із селективним інгібуванням циклооксигенази-2. Цього року представництво Nobel Ilac вивело на ринок Мелбек® для внутрішньом'язових ін'єкцій у нових ампулах для більш безпечного і зручного використання. Нові ампули Мелбеку мають дві маркерні смужки: зеленою смужкою позначене місце для прикладання зусилля при відкритті, синя смужка вказує на місце відламу.

Nobel Ilac вдосконалює те, що й так було добрим!

Один раз на добу[1]
Високий профіль безпеки[2]

* Мається на увазі витяги з інформації для пацієнта в частині "Показання для застосування". Лікування захворювань, які супроводжуються больовими синдромами: остеоартрит, артроз, дегенеративні захворювання суглобів, ревматоїдний артрит, анкілозивний спондиліт. ** Мається на увазі маркування первинної упаковки препарату Мелбек, розчин для ін'єкцій Р. п. МОЗ України № UA/3933/02/01 від 08.11.2017 № 1385. Коротка інструкція по препарату Мелбек: 1 таблетка містить мелоксикаму 7,5 мг або 15 мг. Розчин для ін'єкцій, 1,5 мл: 15 мг. НПЗЗ. Мелоксикам, має протизапальну, болезаспокійливу та жарознижувальну дії. Побічні реакції: біль у животі, головний біль, та інші. Р. п. МОЗ України № UA/3933/01/01 до 20.08.2020, № UA/3933/01/02 до 20.08.2020. 1. Інструкція для медичного застосування препарату мелбек. 2. Gagnier P. Meloxicam versus usual care NSAIDS for the treatment of osteoarthritis in usual care setting. The results of the IMPROVE trial. EULAR 2002, Ann Rheum Dis 61 (Suppl 1), 421 (2002). Повна інформація про застосування препарату Мелбек знаходиться в інструкції для застосування. Інформація для професійної діяльності медичних та фармацевтичних працівників. Дані матеріали призначені для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики. Інформація для професійної діяльності медичних та фармацевтичних працівників. Дані матеріали призначені для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики. За додатковою інформацією звертайтесь в Представництво «Нобель Ілач» м. Київ, вул. Автозаводська, 2, БЦ Алкон; тел.: (044) 586-20-64 Офіційний сайт: www.nobel.com.ua

NOBEL

ТІВОРТІН® Незамінний донатор **оксиду азоту**

У складі комплексної терапії ІХС сприяє:

- підвищенню толерантності до фізичного навантаження[1-2];
- зниженню добового використання нітрогліцерину[2];
- при комбінованому використанні із статинами достовірно більше знижує рівень тригліцеридів у порівнянні із плацебо+статини[3];
- нівелюванню побічної дії β-адреноблокаторів – еректильної дисфункції.

www.tivortin.com

1. Коноплева Л.Ф. L-аргинин при ишемической болезни сердца: исследования продолжаются // Therapia. - 2010. - №10. - С. 64-68
2. Слободський В.А. Досвід застосування препарату Тівортін аспартат при лікуванні пацієнтів зі стабільною стенокардією напруження // Український медичний часопис. - 2009. - 5.
3. Schulze F. и соавт., 2009. Nutrition Research. 2009 May; 29(5): 291-7.

Форма випуску:
4,2% р-н L-аргініну гідрохлориду 100 мл для інфузій
L-аргініну аспартат (1 г/5 мл), розчин для пиття у флаконах по 100 та 200 мл

Інформація про лікарські препарати Тівортін® та Тівортін® аспартат. **Тівортін® р-н. Склад:** 100 мл розчину містять 4,2 г аргініну гідрохлориду (в 100 мл міститься 20 ммоль аргініну гідрохлориду). **Тівортін® аспартат. Склад:** 5 мл розчину містять L-аргініну аспартату 1 г (L-аргініну – 0,57 г, кислоти аспарагінової – 0,43 г). **Покази до застосування.** Захворювання серцево-судинної системи: у комплексній терапії ішемічної хвороби серця та хронічної серцевої недостатності, атеросклероз судин серця та периферичних судин, гіперхолестеринемія, артеріальна гіпертензія, стан після перенесеного гострого інфаркту міокарда, міокардіопатії, діабетична ангіопатія. Захворювання нервової системи: атеросклероз судин головного мозку, стан після перенесеного гострого порушення мозкового кровообігу. Захворювання дихальної системи: хронічні обструктивні захворювання легенів, інтерстиціальна пневмонія, ідіопатична легенева гіпертензія, хронічна постемболічна легенева гіпертензія. Захворювання травної системи: гострі та хронічні гепатити різної етіології, печінкова недостатність, печінкова енцефалопатія, спричинена гіперамоніємією. Захворювання інших систем організму: затримка розвитку плода і прееклампсія, метаболічний алкалоз, гіпоксичні та астенічні стани. **Протипоказання.** Гіперчутливість до препарату, гіперхлоремічний ацидоз, дитячий вік (до 18 років). **Спосіб застосування та дози. Тівортін® Розчин для інфузій.** Препарат вводиться внутрішньовенно крапельно зі швидкістю 10 крапель за хвилину за перші 10-15 хвилин, потім швидкість введення можна збільшити до 30 крапель за хвилину. Добова доза препарату складає 100 мл розчину. При важких порушеннях кровообігу в центральних і периферичних судинах, гіпоксії, астенічних станах доза препарату може бути збільшена до 200 мл на добу (по 100 мл двічі на добу). Максимальна швидкість введення не повинна перевищувати 20 ммоль/год. Курс терапії: 7-10 днів. **Тівортін® аспартат. Розчин для перорального застосування.** Застосовують внутрішньо, приймають під час їжі. При ішемічній хворобі серця, атеросклерозі судин серця і головного мозку, атеросклерозі периферичних судин, діабетичній ангіопатії, гіперхолестеринемії, станах після перенесених гострого інфаркту міокарда та гострого порушення мозкового кровообігу, артеріальній гіпертензії по 5 мл (1 мірна ложка – 1 г препарату) 3-8 разів на добу. При хронічних обструктивних захворюваннях легень, інтерстиціальній пневмонії, ідіопатичній легеневій гіпертензії, хронічній постемболічній легеневій гіпертензії, гострих та хронічних гепатитах різної етіології, печінковій недостатності, печінковій енцефалопатії – по 5 мл 3-6 разів на добу. При гіпоксичних і астенічних станах, імунокорекції при зниженні функції вилочкової залози по 5 мл 4-8 разів на добу. Максимальна добова доза – 8 г. Тривалість курсу лікування – 8-15 днів; за необхідності курс лікування повторюють. **Побічні реакції.** Рідко – відчуття легкого дискомфорту в шлунку і кишечнику, нудота безпосередньо після застосування препарату, які зникають самостійно. Головний біль, відчуття жару, флебіт в місці введення розчину. Рідко алергічні реакції. *Інформація для професійної діяльності медичних та фармацевтичних працівників. РП МОЗ України №UA/9941/01/01 від 18.08.2009 р., №UA/8954/01/01 від 13.09.2013 р. Перед застосуванням слід обов'язково ознайомитися з інструкцією для медичного застосування та загальними застереженнями. Зберігати у недоступному для дітей місці.*

ЮРІЯ·ФАРМ
03680, м. Київ, вул. М. Амосова, 10
тел./факс: 044-275-01-08; 275-92-42
www.uf.ua

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

Редакційна колегія

К.М. Амосова, д.м.н., професор, член-кореспондент НАМН України, ректор НМУ ім. О.О. Богомольця

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

В.П. Черних, д.ф.н., д.х.н., професор, член-кореспондент НАН України

Засновник – Ігор Іванченко

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

«Медична газета «Здоров'я України XXI сторіччя»©®
+ Спеціальні випуски №№ 1 і 2*

Свідоцтво КВ № 15650-4122ПР від 03.09.2009.

Передплатний індекс: 35272

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

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

Контактні телефони

Редакція ..... **+380 (44) 521-86-86**
Відділ маркетингу ..... **+380 (44) 521-86-91**
..... **+380 (44) 521-86-92**
..... **+380 (44) 521-86-93**
Відділ передплати..... **+380 (44) 364-40-28**

Адреса для листів

03035, м. Київ, вул. Механізаторів, 2.
E-mail: zu@health-ua.com; www.health-ua.com
Тираж надруковано в ТОВ «Видавничий дім «Аванпост-Прим», м. Київ-35, вул. Сурикова, 3/3.
Підписано до друку 26.03.2018.
Замовлення 26032018. Тираж **33 000** прим.

Редакція може публікувати матеріали, не поділяючи думку автора.
За достовірність фактів, цитат, імен, географічних назв та інших відомостей відповідають автори.
Передрук матеріалів можливий лише з дозволу редакції.
Рукописи не повертаються і не рецензуються.
*Спеціальні випуски та додатки можуть розповсюджуватись окремо від газети.

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

АНОНС

Національна академія медичних наук України
Міністерство охорони здоров'я України
ДУ «Інститут геронтології ім. Д.Ф. Чеботарьова НАМНУ»

XX ювілейна міжнародна конференція

«Мультимодальні аспекти вікових особливостей профілактики та терапії цереброваскулярних захворювань»

22-24 квітня, м. Трускавець
Місце проведення: комплекс «Ріксос-Прикарпаття» (вул. Городище, 8)

Основні напрями роботи конференції:

- епідеміологія серцево-судинних захворювань;
- вікові особливості патогенезу, клініки та лікування цереброваскулярних захворювань;
- фактори ризику, первинна та вторинна профілактика цереброваскулярних захворювань;
- роль кардіальної патології у формуванні судинної патології головного мозку;
- невідкладні стани в кардіоневрології;
- сучасні методи реабілітації при захворюваннях нервової системи (ТМС, мікрополяризація);
- когнітивні та психоемоційні порушення;
- захворювання кістково-м'язової системи в практиці невролога;
- терапія хронічної судинної патології мозку;
- біль;
- вірусні нейроінфекції;
- нейродегенеративні захворювання;
- дитяча неврологія;
- судинна нейрохірургія;
- порушення сну та їх корекція;
- новітні нейровізуалізаційні, біохімічні, імунологічні методи діагностики нервових хвороб.

Оргкомітет
04114, м. Київ, вул. Вишгородська, 67, Інститут геронтології;
тел./факс +380 (44) 430-40-27;
e-mail: stroke.rehabilitation@ukr.net
Єгорова Марія Сергіївна, тел. +380 (44) 254 15 47, +380 (50) 836-62-41
Скрипченко Олександр Георгійович, тел. +380 (98) 874-21-10

J. Kranz, S. Schmidt, C. Lebert и соавт.

Практическое руководство:
неосложненные внебольничные бактериальные инфекции мочеполового тракта у взрослых – эпидемиология, диагностика, лечение и профилактика

Неосложненные бактериальные инфекции мочеполовых путей (ИМП) являются одними из самых распространенных внебольничных инфекций. В Германии в 2013 г. у 7,32% женщин, обратившихся в фонд социального страхования, диагностирована неосложненная ИМП, в 1,73% случаев – острый неосложненный цистит (ОНЦ), в 0,16% – острый неосложненный пиелонефрит (ОНП).

Предположительная заболеваемость ИМП у женщин старше 18 лет в США составляет 12,6%. Основываясь на данных Национального фонда социального страхования, можно утверждать, что назначения немецких врачей по лечению цистита противоречат положениям руководства, опубликованного в 2010 г. Например, основными лекарственными средствами, используемыми для лечения ИМП в 2012 г., были фторхинолоны, назначенные в 48% случаев. Антибиотикорезистентность представляет собой глобальную проблему, которая приводит к значительному увеличению расходов и бросает вызов системе здравоохранения. В соответствии с данными проекта ARMIN, предназначенного для мониторинга резистентности в одной из федеральных областей Германии (Нижняя Саксония), на протяжении последних 10 лет резистентность *Escherichia coli* к ципрофлоксацину возросла с 10,3 до 14,7%. Также отмечается рост резистентности к триметоприму/сульфаметоксазолу и ампициллину. Известно, что разные антибиотики осуществляют различное селекционное давление не только на патогены, ответственные за развитие инфекционного заболевания, но также на непатогенную локальную микрофлору. Это явление получило название «сопутствующий ущерб»; среди препаратов, используемых для лечения неосложненных ИМП, наибольшее влияние в этом отношении оказывают цефалоспорины и фторхинолоны.

Целью обновления данного руководства является представление клинических практических рекомендаций по диагностике, лечению и профилактике внебольничных неосложненных ИМП у взрослых. Эти рекомендации и положения призваны облегчить диагностику, лечение и профилактику острых неосложненных ИМП врачам различных специальностей: врачам семейной медицины, гинекологам, инфекционистам, терапевтам, оказывающим первичную медицинскую помощь, врачам лабораторной диагностики, микробиологам, урологам и фармацевтам.

Рис. Дерево принятия решений: диагностика и лечение симптоматических пациентов

Диагностика

Диагностические исследования направлены на обнаружение ИМП, а в некоторых случаях – на идентификацию патогена, вызвавшего инфекционное заболевание, и на определение способов его эрадикации.

Диагностика ОНЦ только на основании клинической картины сопровождается высокой частотой диагностических ошибок – до $^1/_3$ случаев. Единственный способ уменьшить их вероятность заключается в выполнении бактериологического анализа мочи (БАМ) с определением всех возможных патогенов, в т. ч. тех, которые могут присутствовать в небольших количествах (золотой стандарт). Однако следование этой стратегии у всех пациентов является экономически невыгодным и не может быть осуществимо в каждодневной практической деятельности, так как отсроченное получение результатов бактериологического исследования мочи не оказывает значимого влияния на эмпирически назначаемое кратковременное лечение.

Определения, использованные в руководстве
Неосложненные ИМП
ИМП классифицируются как неосложненные при отсутствии функциональных или анатомических аномалий мочевыводящих путей, значимого нарушения функции почек или сопутствующих заболеваний. Дифференциальный диагноз может облегчить диагностику ИМП и серьезных осложнений.
Цистит
Можно предположить наличие инфекции нижних отделов мочевыделительной системы в том случае, если симптомы затрагивают исключительно нижние отделы мочеполового тракта (боль при мочеиспускании (алгурия), ургентное мочеиспускание, поллакиурия, боль выше лобкового симфиза).
Пиелонефрит
Можно предположить наличие инфекции верхних отделов мочевыделительной системы (пиелонефрит) в том случае, если имеется острая симптоматика, включая боль в боку, болезненность в области почек при перкуссии и/или высокую температуру тела (>38 °C).
Бессимптомная бактериурия (ББУ)
Наличие ББУ можно предположить при обнаружении колонизации бактерий и отсутствии признаков инфекции. В диагностических и терапевтических целях необходимо дифференцировать симптоматические ИМП и ББУ. Термин «бессимптомные ИМП» не следует больше использовать, поскольку он не является точным и не способен дифференцировать указанные две формы.
Рецидивирующие ИМП
Можно предположить рецидивирующие ИМП, если на протяжении 6 мес развивается ≥2 симптоматических эпизодов или ≥3 симптоматических эпизодов в течение 12 мес.

Таблица 1. **Референтные значения для диагностики различных ИМП и ББУ**

Диагноз	Наличие бактерий	Образец мочи
ОНЦ у женщин	10^3 КОЕ/мл	Средняя порция мочи
ОНП	10^4 КОЕ/мл	
ББУ	10^5 КОЕ/мл	У женщин: обнаружение в 2 последовательных анализах средней порции мочи
		У мужчин: обнаружение в 1 анализе средней порции мочи
		При заборе мочи при помощи катетера: один вид бактерий (10^2 КОЕ/мл)

Диагностика в стандартных группах: небеременные женщины в пременопаузе

ОНЦ. С вероятностью 80% можно предполагать, что женщины, не имеющие факторов риска развития осложненных ИМП, с характерными типичными симптомами (болезненное мочеиспускание, поллакиурия, ургентные позывы к мочеиспусканию), не имеющие вагинальных проявлений (зуд, изменение характеристик отделяемого секрета), лихорадки, боли в боку, страдают ОНЦ (уровень доказательности IIa). БАМ не является обязательным исследованием у женщин с четкой клинической симптоматикой неосложненного, нерецидивирующего или нерезистентного цистита. При первой манифестации ОНЦ или если ранее пациент не находился под врачебным наблюдением, необходимо уточнить анамнез и провести медицинское обследование, объем которого определяется имеющимися симптомами (уровень доказательности V-B). При помощи валидизированного опросника «Шкала оценки симптомов острого цистита» (ACSS) можно диагностировать ОНЦ с высокой степенью вероятности, основываясь только на клинических критериях (чувствительность – 94,7%; специфичность – 82,4%; общее количество баллов – ≥6); с его помощью можно оценить степень выраженности симптомов, проанализировать динамику изменения состояния пациента, эффективность лечения (уровень доказательности IIb).

ОНП. Кроме уточнения анамнеза, необходимо провести объективное обследование, выполнить исследование мочи, включая БАМ (уровень доказательности V-A). Помимо этого, следует рассмотреть целесообразность дальнейшего обследования (например, ультразвукового исследования (УЗИ) с целью исключения осложняющих факторов (уровень доказательности V-A).

ББУ. Настоятельно не рекомендуется проводить скрининг ББУ у небеременных женщин, не имеющих значимой сопутствующей патологии (уровень доказательности Ia-A).

Рецидивирующие ИМП. У пациентов с рецидивирующими ИМП необходимо однократно выполнить БАМ и УЗИ. Не следует проводить никакие другие инвазивные диагностические тесты (уровень доказательности Ib-B). Больным с персистирующей гематурией или периодическим обнаружением патогенов, отличных от *E. coli*, могут быть рекомендованы уретроцистоскопия и другие исследования (уровень доказательности V-B; рис.).

Таблица 2. **Рекомендуемая эмпирическая кратковременная антибиотикотерапия при неосложненном цистите у женщин в пременопаузе (стандартная группа)**

Препарат	Суточная доза	Длительность	Эффективность эрадикации при инфицировании чувствительными патогенами	Чувствительность	Сопутствующий ущерб	Безопасность / нежелательные явления
Нижеперечисленные антибиотики следует назначать преимущественно при лечении неосложненного цистита						
Фосфомицина трометамол	3000 мг 1 р/сут	1 день	++	+++	+++	+++
Нитрофурантоин	50 мг 4 р/сут	7 дней	+++	+++	+++	++
Нитрофурантоин RT (замедленного высвобождения)	100 мг 2 р/сут	5 дней	+++	+++	+++	++
Нитроксолин	250 мг 3 р/сут	5 дней	+++	+++	+++	+++
Пивмециллинам	400 мг 2-3 р/сут	3 дня	+++	+++	+++	+++
Триметоприм не используется в качестве препарата первой линии, если локальная резистентность E. coli >20%						
Триметоприм	200 мг 2 р/сут	3 дня	+++	+ (+)	++	++ (+)
Следующие антибиотики не используются в качестве препаратов первого выбора в лечении неосложненного цистита						
Цефподоксима проксетил	100 мг 2 р/сут	3 дня	++	++	+	+++
Ципрофлоксацин	250 мг 2 р/сут	3 дня	+++	++	+	++
Триметоприм/ сульфаметоксазол	160/800 мг 2 р/сут	3 дня	+++	+ (+)	++	++
Левофлоксацин	250 мг 1 р/сут	3 дня	+++	++	+	++
Норфлоксацин	400 мг 2 р/сут	3 дня	+++	++	+	++
Офлоксацин	200 мг 2 р/сут	3 дня	+++	++	+	++
Символ	*Эрадикация*	*Чувствительность*	*Сопутствующий ущерб*		*Безопасность*	
+++	>90%	>90%	Незначительная селекция полирезистентных патогенов, развитие незначительной резистентности к данному классу антибиотиков		Высокая безопасность, незначительные нежелательные явления	
++	80-90%	80-90%	Незначительная селекция полирезистентных патогенов, развитие резистентности к данному классу антибиотиков		Возможны серьезные нежелательные явления	
+	<80%	<80%	Селекция полирезистентных патогенов, развитие резистентности к данному классу антибиотиков		Нет данных	

Таблица 3. **Рекомендуемая эмпирическая кратковременная антибиотикотерапия неосложненного пиелонефрита у женщин в пременопаузе (стандартная группа)**

Препарат	Суточная доза	Длительность	Эффективность эрадикации при инфицировании чувствительными патогенами	Чувствительность	Сопутствующий ущерб	Безопасность / нежелательные явления
Пероральные препараты при легком или среднетяжелом течении заболевания						
Ципрофлоксацин	500-750 мг 2 р/сут	7-10 дней	+++	++	+	++
Левофлоксацин	750 мг 1 р/сут	5 дней	+++	++	+	++
Цефподоксима проксетил	200 мг 2 р/сут	10 дней	+++	++	+	+++
Цефтибутен	400 мг 1 р/сут	10 дней	+++	++	+	+++
Первоначальная терапия при тяжелом течении заболевания						
После улучшения самочувствия и получения результатов чувствительности патогенов может быть инициирована пероральная последовательная терапия одним из нижеперечисленных препаратов. Общая длительность лечения составляет 1-2 нед; однако длительность лечения парентеральными антибиотиками не регламентируется						
Препараты первой линии						
Ципрофлоксацин	400 мг 2-3 р/сут		+++	++	+	++
Левофлоксацин	750 мг 1 р/сут		+++	++	+	++
Цефтриаксон	1-2 г 1 р/сут		+++	++	+	+++
Цефотаксим	2 г 3 р/сут		+++	++	+	+++
Препараты второй линии						
Амоксициллин/клавуланат	2,2 г 3 р/сут		++	+	+++	+++
Амикацин	15 мг/кг 1 р/сут		++	++	++	+ (+)
Гентамицин	5 мг/кг 1 р/сут		++	++	++	+ (+)
Цефепим	1-2 г 2 р/сут		+++	++	+	+++
Цефтазидим	1-2 г 3 р/сут		+++	++	+	+++
Цефтазидим/авибактам	2,5 г 3 р/сут		+++	+++	++	+++
Цефтолозан/тазобактам	1,5 мг 3 р/сут		+++	+++	++	+++
Пиперациллин/тазобактам	4,5 г 3 р/сут		+++	+++	++	+++
Эртапенем	1 г 1 р/сут		+++	+++	++	+++
Имипенем/циластатин	1 г / 1 г 3 р/сут		+++	+++	++	+++
Меропенем	1 г 3 р/сут		+++	+++	++	+++

Диагностика у беременных женщин, не имеющих сопутствующей патологии

ОНЦ. Так же как и у небеременных женщин, следует уточнить анамнез, но настоятельно рекомендуется провести объективный осмотр, исследовать мочу, включая БАМ (уровень доказательности V-A). После антибиотикотерапии ОНЦ во время беременности следует верифицировать эрадикацию патогена посредством БАМ (уровень доказательности V-A).

ОНП. Диагностика ОНП у беременных женщин аналогична таковой у небеременных пациенток (уровень доказательности V). Объективный осмотр и анализ мочи, в т. ч. БАМ, являются обязательными (уровень доказательности V-A). После антибиотикотерапии пиелонефрита у беременных эрадикацию патогенов следует верифицировать посредством БАМ (уровень доказательности V-A).

ББУ. Систематический скрининг ББУ у беременных женщин не проводится (уровень доказательности Ib-B). Стрип-тесты, используемые для этой цели, имеют очень низкую чувствительность в диагностике ББУ (14-50%) у беременных.

Изолированное использование стрип-тестов с целью диагностики ББУ у беременных является недостаточным (уровень доказательности IV).

Рецидивирующие ИМП. Диагностика рецидивирующих ИМП у беременных женщин без значимой сопутствующей патологии в целом соответствует таковой у молодых женщин без значимой сопутствующей патологии.

Обзор референтных значений показателей, использующихся в диагностике различных ИМП и ББУ, представлен в таблице 1.

Лечение

При выборе антибиотика необходимо учитывать следующие критерии (уровень доказательности Ia-A):

- индивидуальный риск пациента;
- спектр антибактериальной активности и чувствительность патогена к антибиотикам;
- эффективность антибиотика;
- нежелательные явления;
- влияние на развитие резистентности у каждого конкретного пациента (сопутствующий ущерб) и/или в общей популяции (эпидемиологические последствия).

ОНЦ: стандартная группа

Частота спонтанного выздоровления при ОНЦ достаточно высока (на 1-й неделе вероятность спонтанного клинического выздоровления составляет 28%, клинического и микробиологического – 37%). Основная цель лечения заключается в быстром (на протяжении нескольких дней) уменьшении выраженности клинической симптоматики. В нескольких проведенных плацебо-контролированных исследованиях доказано, что симптомы заболевания разрешаются

Продолжение на стр. 18.

J. Kranz, S. Schmidt, C. Lebert и соавт.

Практическое руководство: неосложненные внебольничные бактериальные инфекции мочеполового тракта у взрослых – эпидемиология, диагностика, лечение и профилактика

Продолжение. Начало на стр. 16.

быстрее при использовании антибиотиков по сравнению с плацебо. В недавно опубликованном исследовании сравнивали эффективность первичного симптоматического лечения ибупрофеном с немедленным приемом антибиотика. Около $^{2}/_{3}$ пациентов, получавших симптоматическое лечение, не нуждались в назначении антибиотика. В свете полученных данных целесообразность симптоматической терапии без применения антибиотиков может рассматриваться при легких и умеренно выраженных симптомах ОНЦ (уровень доказательности IA-B). При выборе способа лечения необходимо должное внимание уделить предпочтениям пациентов. Это особенно важно при назначении первоначального лечения без применения антибиотиков, что может ассоциироваться с более высоким бременем симптомов (уменьшение симптоматики только к 7-му дню: в группе ибупрофена у 163/232 пациентов, в группе фосфомицина – у 186/227 больных; 95% ДИ от -19,4 до -4,0). Решение следует принимать совместно с пациентом.

ББУ

Наличие ББУ увеличивает риск инфицирования пациентов, перенесших вмешательства на мочевыводящих путях, при выполнении которых можно ожидать нарушения целостности слизистой оболочки. В таких случаях ББУ следует активно выявлять, а при ее обнаружении – лечить (уровень доказательности IA-A).

Данные рандомизированных исследований по этому вопросу получены при трансуретральной резекции простаты. В настоящее время нет информации в отношении вмешательств с низким уровнем риска (уретроцистоскопии).

Kazemier и соавт. показали, что у беременных женщин с низким риском осложнений и сопутствующей ББУ вероятность возникновения симптоматического цистита возрастает с 7,9 до 20,2%, если они принимают плацебо или не получают лечения вообще (риск пиелонефрита также увеличивается с 0,6 до 2,4%). Однако ББУ не ассоциирована с возрастанием вероятности преждевременных родов у беременных низкого риска, не получавших терапии.

Общие комментарии по антибиотикотерапии неосложненного цистита

Среди всех групп и классов антибиотиков, преимущественно использующихся для лечения ОНЦ (аминопенициллины в комбинации с ингибиторами бета-лактамаз, цефалоспорины II и III поколения, фторхинолоны, фосфомицин-трометамол, нитрофурантоин, нитроксолин, пивмециллинам, триметоприм, триметоприм/сульфаметоксазол), прием фторхинолонов и цефалоспоринов ассоциирован с максимальным риском микробиологического сопутствующего ущерба в виде селекции полирезистентных патогенов и развития *Clostridium difficile*-ассоциированного колита.

Поскольку фторхинолоны и цефалоспорины играют важную роль в лечении осложненных инфекций, клинические последствия возрастания резистентности при их использовании в лечении неосложненных ИМП оценивались более жестко, чем других антибиотиков, рекомендованных для лечения ОНЦ (уровень доказательности V). Поэтому настоятельно не рекомендуется назначать фторхинолоны и цефалоспорины для лечения ОНЦ при условии отсутствия противопоказаний к назначению других препаратов (табл. 2). Также следует учитывать вероятность достижения конечных точек, значимых для пациентов (уменьшение выраженности симптомов, рецидивы, восходящие инфекции), и индивидуальный риск (разрыв ахиллова сухожилия при приеме фторхинолонов).

ОНП: стандартная группа

Пациенты с ОНП должны начать эффективное лечение антибиотиком как можно раньше, потому что возможно (хотя и нечасто) повреждение почек; данный риск возрастает при увеличении продолжительности, тяжести и частоты таких инфекций. При выборе оптимального антибиотика следует учитывать уровень эрадикации, чувствительность, сопутствующий ущерб и специальные характеристики в отношении нежелательных явлений (уровень доказательности V; табл. 3). Поскольку распространенность ОНП гораздо ниже (0,16%), чем таковая ОНЦ, то сопутствующему ущербу можно уделять меньше внимания.

Предотвращение рецидива ИМП: стандартная группа

Перед инициацией длительного профилактического лечения с женщинами, страдающими рецидивирующими ИМП, следует подробно обсудить мероприятия по уменьшению возможных рисков (недостаточное употребление жидкости, переохлаждение, чрезмерная интимная гигиена; уровень доказательности Ib-A). Если превентивные меры были предприняты, но рецидивы ИМП сохраняются, то долгосрочной антибиотикопрофилактике должен предшествовать длительный пероральный прием лизата *E. coli* (OM-89) на протяжении 3 мес (уровень доказательности Ia-B). Следует рассмотреть целесообразность иммунопрофилактики посредством 3 парентеральных инъекций инактивированных специфических энтеробактерий с 1-недельным интервалом (уровень доказательности Ib-C); альтернативным вариантом являются различные фитотерапевтические препараты (уровень доказательности Ib-C). Если частота рецидивов остается достаточно высокой, констатирована неэффективность модификации образа жизни и неантибактериальной профилактики, то следует рекомендовать длительную антибиотикопрофилактику на протяжении 3-6 мес (уровень доказательности IV-B; табл. 4). При наличии взаимосвязи с половым актом следует прибегнуть к посткоитальной профилактике посредством однократного приема антибиотика вместо длительного применения антимикробных препаратов (уровень доказательности Ib-B).

Выводы

Высокая распространенность неосложненных внебольничных ИМП у взрослых и их лечение при помощи антибактериальных препаратов оказывает значительное селекционное давление на патогенные бактерии, а также сопутствующую флору, что существенно влияет на повышение распространения антибиотикорезистентных бактерий в популяции. Взвешенное назначение антибиотиков в соответствии с приведенными показаниями чрезвычайно важно для сохранения эффективности антибиотикотерапии. Рекомендации по лечению сформулированы с учетом стратегии рационального использования антибактериальных препаратов. Всем специалистам, сталкивающимся с лечением ИМП, следует активно использовать доказательства и рекомендации, представленные в обновленном руководстве, для улучшения стандартов лечения и обеспечения дальновидной политики в отношении применения антибиотиков.

Основные положения

При ИМП большое значение придается клинической диагностике заболевания. При помощи «Шкалы оценки симптомов острого цистита» (ACSS) ОНЦ может быть диагностирован с высокой степенью достоверности; основываясь на клинических критериях, можно оценить тяжесть клинической симптоматики, изменение состояния пациента в динамике и эффективность назначенного лечения.

При неосложненных ИМП с легкими/среднетяжелыми проявлениями симптоматическая терапия ибупрофеном является альтернативой антибиотикам.

ББУ не следует лечить. Только пациентам, перенесшим вмешательства на мочевыводящих путях, которые, вероятно, сопровождались повреждением слизистой оболочки, может назначаться терапия, поскольку ББУ повышает риск развития инфекции. Поэтому в таких случаях ББУ должна активно диагностироваться, а при ее обнаружении – лечиться.

При рецидивирующих ИМП рекомендуется проводить первичную профилактику без назначения антибиотиков.

Особое внимание в рекомендациях по лечению уделяется стратегии рационального использования антибиотиков. Широкое применение новых рекомендаций врачами всех специальностей, занимающихся лечением ИМП, необходимо для обеспечения дальновидной политики по назначению антибиотиков, а также улучшения стандартов лечения.

Таблица 4. **Длительная антибиотикопрофилактика рецидивирующих ИМП**

Препарат	Дозировка	Ожидаемая частота ИМП у одного пациента в год	Чувствительность	Сопутствующий ущерб	Безопасность / нежелательные явления
Непрерывная длительная профилактика					
Триметоприм/сульфаметоксазол	40/200 мг 1 р/сут	0-0,2	+(+)	++	++
	40/200 мг 3 р/нед	0,1	+(+)	++	++
Триметоприм	100 мг 1 р/сут	0-1,5	+(+)	++	+++
Нитрофурантоин	50 мг 1 р/сут	0-0,6	+++	+++	++
	100 мг 1 р/сут	0-0,7	+++	+++	++
Цефаклор	250 мг 1 р/сут	0	Нет данных	+	+++
	125 мг 1 р/сут	0,1		+	+++
Норфлоксацин	200 мг 1 р/сут	0	++	+	++
Ципрофлоксацин	125 мг 1 р/сут	0	++	+	++
Фосфомицина трометамол	3 г каждые 10 дней	0,14	+++	+++	+++
Посткоитальная однократная профилактика					
Триметоприм/сульфаметоксазол	40/200 мг	0,3	+(+)	++	++
	80/200 мг	0	+(+)	++	++
Нитрофурантоин	50 мг	0,1	+++	+++	++
	100 мг	0,1	+++	+++	++
Цефалексин	250 мг	0	Нет данных	+	+++
	125 мг	0		+	+++
Норфлоксацин	200 мг	0	++	+	++
Офлоксацин	100 мг	0,03	++	+	++

Статья печатается в сокращении.

Kranz J. et al. Clinical practice guideline: Uncomplicated bacterial community acquired urinary tract infection in adults-epidemiology, diagnosis, treatment, and prevention.
Dtsch Arztebl Int 2017; 114: 866-73.
DOI: 10.3238/arztebl.2017.0866

Перевела с англ. ***Татьяна Можина***

НОВОСТИ ВОЗ

ВОЗ представила руководство по регулированию табачных изделий в интересах максимальной защиты здоровья населения

В рамках конференции «Табак или здоровье», которая проходила в г. Кейптауне (ЮАР), 9 марта Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) представила 2 новых документа – руководство «Регулирование табачных изделий: укрепление лабораторной базы в области тестирования» и обзор «Практические примеры подходов к регулированию табачных изделий – ментол в табачных изделиях». Стратегии сокращения спроса на табак, который ежегодно становится причиной 7 млн летальных исходов, разработаны во многих странах, однако можно гораздо активнее внедрять нормативные инструменты противодействия, используя потенциал регулирования табачных изделий.

В первой публикации ВОЗ приведены практические пошаговые алгоритмы тестирования табачных изделий, актуальные для стран с различными условиями, включая государства, ресурсы которых не позволяют создавать специализированные центры. Данное руководство содержит всеобъемлющую информацию о том, как тестировать табачные изделия, какая продукция подлежит тестированию и как эффективно использовать данные тестов в целях регулирования. Кроме того, предлагаются пошаговые инструкции, как создать тест-лабораторию, привлечь к этим задачам существующую ведомственную лабораторию, вступить в договорные отношения с внешней лабораторией, а также воспользоваться механизмами поддержки внутри и за пределами ВОЗ. Непременным условием для последнего является приоритетное внимание страны к вопросам регулирования табачных изделий и выделение ресурсов на эти цели, а руководство ВОЗ, в свою очередь, обеспечит регулирующие органы инструментами для укрепления потенциала в области регулирования табака согласно статье 9 РКБТ ВОЗ.

Второй документ дополняет консультативную записку по проблеме ментола, опубликованную в 2016 г., в которой содержались фактические данные о распространенности ментола в составе табачных изделий и его воздействии на здоровье, а также научно обоснованные выводы и рекомендации для регуляторных органов в отношении ментола в его различных формах. В ходе анализа примеров приводятся практические указания и варианты, на основании которых страны могут выбрать эффективные стратегии регулирования табачных изделий.

На сегодня существует целый ряд регуляторных подходов к ограничению использования ментола. К их числу относятся введение запрета на ментол в некоторых категориях изделий, тотальный запрет на использование любых ароматизаторов и запрет любых изделий с напоминающими ментол ароматизирующими добавками. В публикации также приводится полезная информация о достоинствах и недостатках различных концепций регулирования.

Насилие в отношении детей: стратегия INSPIRE

Большинство случаев насилия в отношении детей можно классифицировать с использованием одного из 6 основных типов межличностного насилия:

- жестокое обращение;
- травля (в том числе в киберпространстве);
- насилие среди подростков и молодежи;
- насилие со стороны интимного партнера (или бытовое насилие);
- сексуальное насилие;
- эмоциональное или психологическое насилие.

Принятая в мае 2016 г. резолюция Всемирной ассамблеи здравоохранения одобрила первый Глобальный план действий ВОЗ по усилению роли системы здравоохранения в рамках национальных межсекторальных ответных мер по борьбе с межличностным насилием, в частности, в отношении женщин и девочек, а также детей.

Под руководством ВОЗ группа представителей 10 международных организаций разработала и одобрила основанный на фактических данных технический пакет «INSPIRE: 7 стратегий по ликвидации насилия в отношении детей». Этот пакет предназначен для содействия в выполнении Задачи 16.2 Целей устойчивого развития, заключающейся в том, чтобы положить конец насилию в отношении детей. Каждая буква в акрониме INSPIRE обозначает одну из 7 стратегий, многие из которых продемонстрировали эффективность в предупреждении различных типов насилия, а также положительные результаты в таких областях, как психическое здоровье, образование и сокращение преступности.

В число этих 7 стратегий входят следующие.

- Принятие (**I**mplementation) и обеспечение соблюдения законодательства (например, введение запретов на жестокие дисциплинарные меры и ограничение доступа к алкоголю и огнестрельному оружию);
- Изменение норм (**N**orms) и ценностей (например, изменение норм, освобождающих от ответственности за сексуальные надругательства над девочками или за агрессивное поведение среди мальчиков);
- Безопасные (**S**afe) условия (например, выявление горячих точек в микрорайонах с точки зрения насилия и последующее принятие мер в отношении причин путем проведения политики, ориентированной на проблему, и других мероприятий);
- Оказание поддержки родителям (**P**arental) и воспитателям (например, проведение занятий среди молодых пар, которые впервые стали родителями);
- Повышение доходов (**I**ncome) и улучшение экономического положения (например, с помощью микрофинансирования и обучения по вопросам гендерного равенства);
- Ответные действия и оказание поддержки (**R**esponse) (например, обеспечение доступа детей, подвергшихся насилию, к эффективной неотложной медицинской помощи и надлежащей психологической поддержке);
- Обучение (**E**ducation) и формирование жизненных навыков (например, обеспечение посещения школы и обучение жизненным и социальным навыкам).

Официальный сайт ВОЗ: http://who.int/

НОВОСТИ FDA

FDA одобрило применение искусственного клапана сердца для самых маленьких детей

6 марта Управление по контролю за продуктами питания и лекарственными средствами США (U.S. Food and Drug Administration – FDA) расширило показания к проведению операции по замене клапанов сердца, одобрив для применения механический сердечный клапан серии Masters размером всего 15 мм, который можно использовать даже у новорожденных. На сегодня это самый маленький механический сердечный клапан, одобренный в мире.

Клапанные болезни сердца – это нарушение функционирования одного или нескольких клапанов сердца. У педиатрических больных клапанные заболевания, как правило, врожденные. Ежегодно более 35 тыс. детей в США рождаются с врожденными пороками сердца, некоторым этим пациентам требуется хирургическое лечение. Тем не менее до настоящего времени варианты по замене клапанов сердца в этой группе были ограничены ввиду небольшого размера сердца у детей.

Механический сердечный клапан серии Master представляет собой 15 мм двустворчатый клапан, который состоит из двух полукруглых дисков, изменяющих положение в зависимости от артериального давления. Аппарат способен заменить дефектный аортальный или митральный клапан, компактные размеры позволяют имплантировать его даже новорожденным детям.

Механический сердечный клапан серии Masters был впервые одобрен в 1995 г. для пациентов с поврежденным аортальным или митральным клапаном. Устройство также одобрено для использования при замене ранее имплантированных аортальных либо митральных протезов. Расширение диапазона доступных размеров предоставляет эффективный вариант лечения и самым маленьким пациентам.

Новый искусственный клапан был тщательно изучен в исследовании, в котором приняли участие 20 детей в возрасте от 1,5 нед до 27 мес с тяжелой сердечной недостаточностью. Через год после операции выживаемость составила 69,3%, при этом у 66,8% пациентов не отмечалось побочных эффектов, связанных с установкой искусственного клапана.

Серьезные нежелательные явления, связанные с имплантацией клапана, включали тромбообразование и церебральное кровотечение. Для их предотвращения рекомендуется назначение антикоагулянтной терапии. В исследовании отмечается, что пациентам с непереносимостью антикоагулянтов имплантация искусственного клапана запрещена.

Клапан серии Master для маленьких детей будет выпускать компания St. Jude Medical.

FDA одобрило препарат для лечения ВИЧ с множественной лекарственной устойчивостью

6 марта FDA одобрило препарат Трогарзо для лечения взрослых пациентов с ВИЧ-инфекцией с множественной лекарственной устойчивостью. Препарат Трогарзо вводится внутривенно 1 раз каждые 2 нед обученным медицинским работником. Лекарственное средство должно использоваться в сочетании с другими антиретровирусными препаратами (АРП).

«В то время как большинство живущих с ВИЧ могут успешно лечиться с использованием комбинации ≥2 АРП, небольшая часть пациентов, которые в прошлом принимали много средств для терапии ВИЧ, имеют множественную лекарственную устойчивость. Это ограничивает варианты лечения и относит таких пациентов в группу риска осложнений, а также прогрессирования болезни до летального исхода,– отмечает Джефф Мюррей, заместитель директора отдела АРП Центра по оценке и исследованиям лекарственных препаратов FDA.– Трогарзо – первый представитель нового класса АРП, который может значительно улучшить результаты лечения данной группы пациентов с ВИЧ».

Безопасность и эффективность Трогарзо оценивались в клиническом исследовании с участием 40 пациентов с ВИЧ 1 типа (ВИЧ-1) с множественной лекарственной устойчивостью и высокой концентрацией вируса в крови, несмотря на прием АРП. Многие из участников ранее получали ≥10 АРП. Через 1 нед после добавления к антиретровирусной терапии препарата Трогарзо у большинства пациентов наблюдалось значительное снижение концентрации РНК ВИЧ. Спустя 24 нед такого лечения 43% пациентов добились подавления уровня РНК ВИЧ.

Клиническое исследование было сосредоточено на небольшой популяции пациентов с ограниченными возможностями лечения и продемонстрировало преимущество Трогарзо в достижении снижения бремени ВИЧ-инфекции. При оценке программы развития Трогарзо также были рассмотрены серьезность заболевания, необходимость индивидуализации режима лечения и данные по безопасности из других испытаний. Всего в рамках исследования лекарственного средства было пролечено 292 пациента с инфекцией ВИЧ-1. Наиболее частыми побочными эффектами, связанными с приемом препарата, были диарея, головокружение, тошнота, сыпь. Тяжелые нежелательные явления включали сыпь и изменения в иммунной системе (синдром иммунной реконструкции).

Препарат Трогарзо производит компания TaiMed Biologics USA Corp.

Одобрены первые тесты для обнаружения в донорской крови ДНК и антител к *B. microti*

6 марта FDA одобрило тесты Arrayed Fluorescent Immunoassay (AFIA) для обнаружения антител к *Babesia microti* в плазме человека и Nucleic Acid Test (NAT) для обнаружения ДНК *B. microti* в образцах цельной крови человека. Эти тесты компании Oxford Immunotec Inc. предназначены для использования в качестве скрининга доноров цельной крови и ее компонентов, а также доноров живых органов и тканей.

«Американская система обеспечения препаратами крови остается самой безопасной в мире благодаря проводимой FDA работе по внедрению стандартов сбора крови, а также выявлению и реагированию на потенциальные угрозы для безопасного кровоснабжения. Хотя бабезиоз можно предотвратить и вылечить, до сегодня не было возможности проводить мониторинг этой инфекции среди доноров крови,– сообщил Питер Маркс, директор Центра по оценке и исследованиям биологических препаратов FDA.– Нынешнее одобрение представляет собой первое утверждения тестов на выявление *Babesia* для использования при скрининге доноров цельной крови и компонентов крови и других доноров органов и тканей».

Бабезиоз – острое инфекционное заболевание человека и животных, которое относится к трансмиссивным паразитарным зоонозным инфекциям. Возбудитель бабезиоза принадлежит к типу простейших, семейству *Babesiidae*. Заболевание человека вызывают три вида бабезий: *B. divergens*, *B. rodhaini* в Европе и *B. microti* в Америке. Передается бабезиоз через укусы клещей почти всех родов семейства *Ixodidae*. Ежегодно в США регистрируется около 1-2 тыс. случаев бабезиоза.

Преимущественно инфицирование *B. microti* имеет бессимптомный характер. У некоторых людей развиваются симптомы гриппа, такие как лихорадка, головная боль и боли в теле. По данным Центров по контролю и профилактике заболеваний США (CDC), у некоторых пациентов, особенно у лиц с ослабленной иммунной системой, заболевание может приобретать тяжелое, угрожающее жизни течение.

Изучение эффективности тестирования донорских материалов для обнаружения бабезиоза проводилось с августа 2012 г. в отдельных эндемичных регионах США. Было показано, что использование этих тестов эффективно при скрининге доноров на выявление инфекции *B. microti*. Следует отметить, что данные тест-системы не предназначены для диагностики инфекции бабезиоза.

Официальный сайт FDA: www.fda.gov

Подготовила ***Ольга Татаренко***

Bionorica®

Запалення сечових шляхів?
Камені нирок?

Канефрон® Н

- німецька якість фітопрепарату
- значний досвід призначень різним віковим групам та категоріям пацієнтів[1-3]
- потенціювання протизапальної терапії[4]

Розкриваючи силу рослин

ПАНАЦЕЯ
ПРЕПАРАТ
РОКУ2012

Для розміщення у спеціалізованих виданнях, призначених для медичних установ та лікарів, а також для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики. Матеріал призначений виключно для спеціалістів у галузі охорони здоров'я.

Канефрон® Н
Таблетки, вкриті оболонкою: 1 таблетка містить порошок висушених лікарських рослин: трави золототисячнику 18 мг, кореня любистку 18 мг, листя розмарину 18 мг. Краплі оральні: 100 г крапель містять 29 г водно-спиртового екстракту (1:16) з лікарських рослин: трави золототисячнику 0,6 г, кореня любистку 0,6 г, листя розмарину 0,6 г.
Показання. Базисна терапія, а також як компонент комплексної терапії при гострих та хронічних інфекціях сечового міхура і нирок; хронічні неінфекційні захворювання нирок; профілактика утворення сечових каменів. Протипоказання. Підвищена індивідуальна чутливість до компонентів препарату. Пептична виразка у стадії загострення. Краплі не слід застосовувати як монотерапію у випадках порушень функції нирок. Не слід застосовувати Канефрон® Н для діуретичної терапії набряків, спричинених серцевою або нирковою недостатністю. Умови відпуску. Без рецепту.
Канефрон® Н таблетки в/о Р.П. № UA/4708/02/01 від 22.12.2016, **Канефрон® Н** краплі оральні Р.П. № UA/4708/01/01 від 22.12.2016.

Джерело: 1 - Медведь В.И., Исламова Е.В. (2009) Безопасность Канефрона Н во время беременности: от клинического опыта к доказательствам. Мед. аспекты здоровья женщины, 3(20): 2-5. **2 -** Кравченко Н.Ф. Мурашко Л.Е. (2008) Использование препарата Канефрон® Н для профилактики и лечения гестоза при патологии мочевыделительной системы. Репрод. здоровье женщины, 1 (35): 48-51. **3 -** Каладзе Н.Н., Слободян Е.И. (2012) Патогенетически ориентированный метод оптимизации восстановительного лечения детей, больных хроническим пиелонефритом. Соврем, педиатрия, 2(42): 124-129. **4 -** Дудар І.О., Лобода О.М.,Крот В.Ф. та ін. (2009) 12-місячне порівняльне дослідження застосування препарату Канефрон® Н у лікуванні хворих із інфекцією сечової системи. Здоровье мужчины, 3(30): 85-90.

Виробник: ТОВ «Біонорика», 02095, Київ, вул. Княжий Затон, 9.
Тел.: (044) 521-86-00; факс: (044) 521-86-01; e-mail: info@bionorica.ua

Инфекции мочевыводящих путей у беременных в свете обновленных рекомендаций Европейской ассоциации урологов

В 2017 году было опубликовано обновленное руководство Европейской ассоциации урологов (ЕАУ) по ведению пациентов с инфекциями мочевыводящих путей (ИМП).

Какие новшества появились в руководстве и как вести беременных с ИМП, нашему изданию рассказал **руководитель отделения внутренней патологии беременных ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины», член-корреспондент НАМН Украины, доктор медицинских наук, профессор В.И. Медведь.**

? Владимир Исаакович, с чем связан пересмотр рекомендаций по ИМП у беременных? В чем актуальность этой проблемы?

– ЕАУ ежегодно обновляет рекомендации по ведению пациентов с ИМП, поскольку эти заболевания широко распространены и методы лечения постоянно совершенствуются. Последняя редакция этих рекомендаций была опубликована в первой половине 2017 г. ИМП у беременных – зона особого внимания как для семейного врача, так и для акушера-гинеколога, потому что ИМП являются одной из наиболее частых экстрагенитальных инфекционных патологий в акушерской практике. Эти инфекции характеризуются наличием бактерий в моче (бактериурия) в сочетании с воспалительной реакцией мочевых путей. По локализации ИМП делятся на инфекции верхних (пиелонефрит) и нижних (цистит, уретрит, бессимптомная бактериурия) отделов мочевыводящих путей. Среди беременных распространенность бессимптомной бактериурии (ББ) достигает 8%, острого цистита и пиелонефрита – 1-4% и 1-2,5% соответственно. При этом данные проведенных исследований и метаанализа четко показывают, что у пациенток с ИМП в 2 раза повышается риск преждевременных родов и в 1,5 раза – риск рождения ребенка с низкой массой тела. Поэтому своевременное выявление и лечение ИМП крайне важно. Почему я делаю акцент именно на выявлении? Потому что ББ в отличие от острого цистита и пиелонефрита не имеет яркой клинической манифестации, но это вовсе не означает, что она безобидна. Семейному врачу, сопровождающему беременность, важно об этом помнить. Доказано, что частота острых манифестных ИМП (в частности наиболее тяжелой и опасной формы – пиелонефрита) зависит от выявления и лечения у беременных именно ББ. Если проводилось активное лечение, то менее чем у 5% таких женщин клинически развивается ИМП, а вот при отсутствии лечения – у 15-57%.

ИМП традиционно разделяют на неосложненные и осложненные. Неосложненные ИМП – это заболевания, возникающие у молодой женщины без предшествующей урологической патологии. ИМП осложняют анатомические нарушения мочевых путей (врожденные аномалии развития и/или расположения, поликистоз почек, стриктуры мочеточников, уретры, мочекаменная болезнь), функциональные нарушения мочевой системы (гиперактивный мочевой пузырь, пузырно-мочеточниковый рефлюкс, мочеточниково-лоханочный рефлюкс), а также тяжелые сопутствующие заболевания (сахарный диабет, сердечная недостаточность, почечная недостаточность, СПИД, нейтропения различного генеза). Несмотря на то что беременность является абсолютно физиологическим состоянием женщины, она также признана фактором, осложняющим течение ИМП, о котором необходимо помнить.

? Какие изменения появились в новой версии рекомендаций?

– В последней версии рекомендаций ЕАУ (2017 г.) были обновлены отдельные главы, в частности раздел, касающийся проблемы наиболее эффективного лечения взрослых с ББ. Последние исследования показали, что наличие ББ обеспечивает защиту организма от суперинфекции и манифестных ИМП, в то время как неоправданное назначение антибиотиков ведет к развитию микробной резистентности. Поэтому лечение ББ следует проводить только в случаях доказанной пользы для пациента.

В рекомендациях подчеркивается, что терапию ББ не назначают небеременным женщинам, пациентам домов престарелых, лицам с сахарным диабетом, повреждением спинного мозга, катетерассоциированными ИМП. Назначать лечение ББ следует пациентам, которым планируется проведение инвазивных урологических процедур, и беременным женщинам. И хотя есть отдельные работы, в которых не было выявлено разницы в частоте преждевременных родов у женщин с ББ и без, все же следует признать, что наличие бактериурии у беременных имеет существенное негативное значение для течения беременности, поскольку может способствовать повышению риска инфицирования верхних отделов мочевыводящих путей. Так, на конгрессе ЕАУ, который состоялся в 2017 году, большинство ученых сошлись во мнении, что у беременных необходимо проводить скрининг ББ, а при ее выявлении – проводить соответствующее лечение.

? Как диагностировать и как лечить ББ у беременных в соответствии с новыми рекомендациями?

– Критерии ББ просты: во-первых, это наличие бактерий в средней порции мочи в количестве $>10^5$ КОЕ/мл, определенных дважды с интервалом >24 ч (один и тот же вид микроорганизмов), во-вторых – отсутствие клинических симптомов. Лейкоцитурия у таких пациентов может отсутствовать. В более ранних версиях руководств ЕАУ было указано, что у большинства пациенток ББ существовала еще до наступления беременности, в связи с этим скрининг следует проводить в I триместре беременности. Кроме того, соответствующий критериям ББ результат бактериологического исследования (10^5 КОЕ/мл) должен быть получен дважды при бескатетерном заборе мочи, но достаточно однократного посева при заборе мочи катетером. В нашей стране действует приказ МЗ № 417 от 15.07.2011 г. «Об организации амбулаторной акушерско-гинекологической помощи в Украине», в котором сказано, что скрининг на ББ является обязательным в I триместре и лечить ее необходимо даже при однократом выявлении обсеменения.

Как лечить ББ у беременных? Этот вопрос активно дискутируется в научных кругах уже достаточно продолжительное время. В большом количестве исследований, посвященных изучению лечебных подходов к ББ у беременных, было показано, что антибиотикотерапия способствовала значительному уменьшению количества рецидивов ИМП по сравнению с плацебо или отсутствием лечения, а также была более эффективна в купировании ББ по сравнению с плацебо. Что касается влияния на перинатальные исходы, то лечение антибиотиками ассоциировалось с более низкой частотой рождения детей с меньшей массой тела по сравнению с плацебо или отсутствием лечения. Кроме того, риск преждевременных родов на фоне антибиотикотерапии был ниже по сравнению с плацебо или отсутствием лечения. Поэтому экспертами ЕАУ закономерно сделан вывод о том, что беременные должны получать стандартные курсы антибиотиков при наличии ББ.

? В каких еще ситуациях, кроме ББ, может потребоваться посев мочи? Нужно ли его проводить, когда диагноз цистита или пиелонефрита очевиден?

– Посев мочи рекомендуют:
- всем женщинам в I триместре беременности;
- при подозрении на пиелонефрит;
- при наличии симптомов, которые не устраняются или повторяются в течение 2-4 нед после завершения лечения;
- мужчинам с подозрением на ИМП;
- женщинам с атипичными симптомами.

Микробиологическим критерием цистита является обнаружение колоний уропатогенов в количестве 10^3 КОЕ/мл. Согласно последней версии руководства ЕАУ (2017 г.), для диагностики неосложненного цистита, в т. ч. у беременных, бактериологическое исследование мочи желательно, но не обязательно. В качестве альтернативного метода диагностики можно рассматривать использование специальных тест-полосок.

При подозрении на пиелонефрит посев мочи обязателен. Для диагностики пиелонефрита требуются также дополнительные визуализационные методы, выбор которых у беременных ограничен. УЗИ или магнитно-резонансная томография – предпочтительные методы, в то время как компьютерная томография, экскреторная урография или сканирование с димеркаптоянтарной кислотой несут высокий радиационный риск для плода.

Симптомные ИМП, цистит и пиелонефрит, подлежат обязательному лечению у беременных. Подавляющее большинство уропатогенов относится к грамотрицательным бактериям. Приблизительно в 80% случаев ИМП вызваны *Escherihia coli*, на долю грампозитивной флоры (*Staphylococcus epidermidis*, *S. saprofitus*, *Streptococcus agalactiae*) приходится всего 10-15%. Учитывая спектр типичных возбудителей ИМП, список рекомендуемых для лечения препаратов в целом остается неизменным – это пенициллины, цефалоспорины, фосфомицин, нитрофурантоин (при отсутствии дефицита глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы и не в конце беременности), триметоприм (не в I триместре) и сульфонамиды (не в последнем триместре). Для профилактики рецидивирующих ИМП у женщин с анамнезом частых ИМП допускается посткоитальное применение пероральных цефалоспоринов (цефалексина или цефаклора) один раз в сутки.

Таким образом, семейный врач, наблюдающий беременную женщину, обязан в I триместре назначить ей посев мочи, даже если она не имеет жалоб и ее анамнез не отягощен. При выявлении бактерий в количестве $>10^5$ КОЕ/мл необходимо подобрать адекватную антибактериальную терапию и повторить посев после лечения. Своевременная противорецидивная терапия позволит предотвратить повторное обсеменение мочевых путей. При симптомных ИМП у беременных обязательно назначается антибактериальное, а после выздоровления – противорецидивное лечение. При остром цистите антибиотик назначают эмпирически, хотя посев мочи желательно проводить. При подозрении на острый пиелонефрит показано лечение в условиях стационара. После выздоровления женщина получает противорецидивную терапию под наблюдением семейного врача. Противорецидивная терапия крайне важна, поскольку рецидивы ИМП и повторные курсы антибактериального лечения крайне нежелательны.

Вместе с тем проблема нарастающей антибиотикорезистентности ставит перед исследователями задачу поиска новых методов лечения и профилактики рецидивирующих ИМП. Согласно последним данным, резистентность уропатогенов к антибиотикам в мире составляет порядка 10-40%. Поэтому ведется активный поиск эффективных методов профилактики ИМП. Одним из безопасных методов, который разрешен в акушерской практике, является иммунопрофилактика с использованием лиофилизированного лизата бактерий *Escherichia coli* ОМ-89. Как было показано в нескольких исследованиях, этот метод эффективнее плацебо и имеет хороший профиль безопасности у беременных. Новым и достаточно перспективным методом является применение D-маннозы, однако исследований по данному методу накоплено недостаточно и его изучение продолжается. Во всяком случае, пока что D-манноза рекомендована только для использования в научных исследованиях.

? Владимир Исаакович, а как же работы по применению пробиотиков, препаратов клюквы? Безопасность этих средств не доказана для применения у беременных?

– Скорее не доказана их эффективность. Несмотря на полученные ранее обнадеживающие результаты исследований, в последней редакции рекомендаций ЕАУ (2017 г.) не предложена профилактика пробиотиками (*Lactobacillus spp.*) и препаратами клюквы, поскольку убедительных данных о пользе этих методов так и не было получено.

А вот эффективность фитонирингового препарата Канефрон® Н (компания «Бионорика СЕ») доказана, поэтому данное средство может с успехом применяться для профилактики рецидивирующих ИМП в акушерской практике. Канефрон® Н содержит растительные компоненты, стандартизованные по содержанию ключевых биологически активных веществ лекарственных растений: траву золототысячника, корень любистка и листья розмарина в равных пропорциях. Такой состав обеспечивает препарату комплексный эффект: спазмолитический, диуретический, противовоспалительный, антибактериальный. Кроме того, препарат улучшает почечную гемодинамику (расширяет артериолы клубочков) и одновременно может уменьшать протеинурию. Безопасность для матери и плода – основное преимущество этого препарата. Систематический обзор 17 исследований с участием более 2 тыс беременных показал высокую безопасность и эффективность Канефрона Н при лечении ИМП, в т. ч. при длительном применении (до 28 нед). На базе нашего отделения также проведено не одно исследование, подтвердившее высокую безопасность Канефрона Н как для матери, так и для ребенка.

Подготовила ***Мария Марчук***

Ін'єкційна ефективність в таблетках[1*]

при респіраторних інфекціях

UA/4379/01/02, UA/4379/01/03 від 15.05.2015

Флемоксин Солютаб®

амоксицилін

Препарат вибору при неускладнених інфекціях дихальних шляхів та лор-органів у дітей та дорослих[2]

Має високу активність щодо ключових збудників респіраторних інфекцій (*S. pneumoniae, S. Pyogenes, H. influenzae*)[3, 4, 5, 6]

1. Яковлев С.В., Довгань Е.В. Аспекты эффективности антибиотиков. Справочник поликлинического врача. 2014, № 6, стр. 4-6. 2. Стратегия и тактика рационального применения антимикробных средств в амбулаторной практике: Евразийские клинические рекомендации / под ред. С.В. Яковлева, С.В. Сидоренко, В.В. Рафальского, Т.В. Спичак. М.: Издательство «Пре100 Принт», 2016 144 с. 3. Козлов Р.С. и соавт. КМАХ 2010; 12:329-341. 4. Азовскова О.В., Козлов Р.С. и соавт. КМАХ. 2012; 14(4): 309-321. 5. Козлов Р.С. и соавт. КМАХ. 2010; 12(4): 329-341. 6. Інструкція з медичного застосування препарату Флемоксин Солютаб (РП № UA/4379/01/01 UA/4379/01/02 UA/4379/01/03 UA/4379/01/04 UA/4379/01/01 від 15.05.2015).

*Антибіотики в лікарській формі «таблетки, що диспергуються» забезпечують створення в крові концентрації активної речовини, порівнянні з ін'єкційними лікарськими формами і, як наслідок, демонструють «ін'єкційну ефективність», тобто ефективність, яку можна порівняти з такою парентеральних лікарських форм препаратів.

І Н С Т Р У К Ц І Я для медичного застосування лікарського засобу ФЛЕМОКСИН СОЛЮТАБ®(FLEMOXIN SOLUTAB®)

Склад: діючі речовини: aamoxicillin 1 таблетка містить амоксициліну (в формі амоксициліну тригідрату) - 125 мг, 250 мг, 500 мг, 1000 мг; допоміжні речовини: целюлоза мікрокристалічна, целюлоза дисперсна, кросповідон, ванілін, ароматизатор мандариновий, ароматизатор лимонний, сахарин, магнію стеарат. Лікарська форма. Таблетки, що диспергуються. Основні фізико-хімічні властивості: таблетки білого або майже білого кольору (при зберіганні можливий світло жовтий відтінок), довгастої форми з гравюванням «231» для Флемоксину Солютабу® 125 мг, «232» - для Флемоксину Солютабу® 250 мг, «234» - для Флемоксину Солютабу® 500 мг, «236» - для Флемоксину Солютабу® 1000 мг, позначкою на одному боці та рискою на іншому боці. Фармакотерапевтична група. Протимікробні засоби для системного застосування. Бета-лактамні антибіотики. Пеніциліни широкого спектру дії. Амоксицилін. Код АТС J01CA04. Фармакологічні властивості. Фармакодинаміка. Флемоксин Солютаб® - бактерицидний антибіотик широкого спектра дії групи напівсинтетичних пеніцилінів. Дані in vitro щодо чутливості до амоксициліну деяких клінічно значущих мікроорганізмів.

Активність *in vitro*	**Середня мінімальна інгібуюча концентрація (MIC)**cmax Tmax*		
	0.01 – 0.1 мкг/мл	0.1 – 1 мкг/мл	1 – 10 мкг/мл
Грампозитивні мікроорганізми	*Streptococci group A, Streptococci group B, Str. pneumonie, Cl.welchii, Cl. tetani*	*Staph. aureus* (бета-лактамазонегативні штами), *B. anthracis, L.subtilis, L. monocytogenes*	*Str. faecalis*
Грамнегативні мікроорганізми	*N. gonorrhoeae , N. meningitidis*	*H. influenzae, Bordetella pertussis*	*E. coli, P. mirabilis, S. typhi, Sh. sonnei, V.cholerae*

Амоксицилін неактивний до мікроорганізмів, які виробляють бета-лактамази, наприклад, таких як Pseudomonas, Klebsiella, індол-позитивних штамів Proteus та штамів Enterobacter. Рівень резистентності чутливих мікроорганізмів може бути варіабельним на різних територіях. Фармакокінетика. Всмоктування. Після перорального прийому таблеток «Флемоксин Солютаб®» амоксицилін всмоктується швидко і практично повністю (85 - 90 %), препарат кислотостійкий. Прийом їжі практично не впливає на абсорбцію препарату. Максимальна концентрація активної речовини у плазмі крові при прийомі таблеток «Флемоксин Солютаб®» досягається через 1-2 години. Після прийому внутрішньо 375 мг амоксициліну у плазмі крові реєструвалася максимальна концентрація активної речовини, яка становить 6 мкг/л. При подвоєнні (або зниженні у 2 рази) дози препарату максимальна концентрація у плазмі крові також змінюється (збільшується або зменшується) у 2 рази. Розподіл. Приблизно 20 % амоксициліну зв'язується з білками плазми крові. Амоксицилін проникає у слизові оболонки, кісткову тканину та внутрішньоочну рідину, мокротиння у терапевтично ефективних концентраціях. Концентрація амоксициліну в жовчі перевищує її концентрацію в крові у 2-4 рази. В амніотичній рідині та пуповинних судинах концентрація амоксициліну становить 25-30 % від його рівня у плазмі крові вагітної жінки. Амоксицилін погано проникає у спинномозкову рідину; однак при запаленні мозкових оболонок (наприклад при менінгітах) концентрація у спинномозковій рідині становить приблизно 20 % від концентрації у плазмі крові. Метаболізм. Амоксицилін частково метаболізується, більшість його метаболітів неактивна щодо мікроорганізмів, але володіють алергенними властивостями. Виведення. Амоксицилін елімінується переважно нирками, приблизно 80 % - шляхом канальцевої екскреції, 20 % - шляхом клубочкової екстракції. Приблизно 90 % амоксициліну виводиться через 8 годин, 60-70 % у незмінному стані нирками. При відсутності порушень функції нирок період напіввиведення амоксициліну становить 1-1,5 години. У недоношених, новонароджених дітей та немовлят до 6 місяців – 3 - 4 години. При порушенні функції нирок (кліренс креатиніну рівний або менше 15 мл/хв) період напіввиведення амоксициліну збільшується і досягає при анурії 8,5 години. Період напіввиведення амоксициліну не змінюється при порушенні функції печінки. Клінічні характеристики. Показання. Інфекції, спричинені чутливими до лікарського засобу мікроорганізмами: - органів дихання; - органів сечостатевої системи; - органів шлунко-кишкового тракту (ШКТ); - шкіри та м'яких тканин. Протипоказання. Підвищена чутливість до амоксициліну або інших бета-лактамних антибіотиків (пеніцилінів і цефалоспоринів), а також до будь-яких з допоміжних речовин препарату. Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій. При одночасному застосуванні алопуринолу та амоксициліну може підвищуватися ризик виникнення шкірних алергічних реакцій. Описані окремі випадки збільшення рівня міжнародного нормалізованого відношення (МНВ) у пацієнтів, які одночасно приймали амоксицилін та аценокумарол або варфарин. Якщо таке застосування необхідне, слід ретельно контролювати протромбіновий час або МНВ з додаванням або припиненням лікування амоксициліном. Крім того, може виникати необхідність проведення корекції дози пероральних антикоагулянтів. Пеніциліни можуть зменшувати виведення метотрексату, що може спричинити зростання токсичності останнього. При лікуванні амоксициліном для визначення рівня глюкози в сечі слід використовувати неферментативні реакції з глюкозооксидазою, оскільки неферментні методи можуть давати хибнопозитивні результати. Пробенецид, фенілбутазон, оксифенбутазон, меншою мірою - ацетилсаліцилова кислота та сульфінпіразон, пригнічують тубулярну секрецію препаратів пеніцилінового ряду, що призводить до збільшення періоду напіввиведення та концентрації амоксициліну в плазмі крові. Як і інші антибіотики, амоксицилін може мати вплив на флору кишечнику, що призводить до зменшення реабсорбції естрогенів та зменшення ефективності комбінованих пероральних контрацептивних засобів. Препарати, що мають бактеріостатичну функцію (антибіотики тетрациклінового ряду, макроліди, хлорамфенікол), можуть нейтралізувати бактерицидний ефект амоксициліну. Паралельне застосування аміноглікозидів є можливим (синергічний ефект). Особливості застосування. Гіперчутливість. Перед початком лікування амоксициліном необхідно точно визначити наявність в анамнезі реакцій гіперчутливості до пеніцилінів, цефалоспоринів або інших алергенів. Серйозні, а часом навіть летальні випадки гіперчутливості (анафілактоїдні реакції) спостерігаються у пацієнтів під час терапії пеніциліном. Такі реакції вірогідніше виникають у хворих з наявністю гіперчутливості до пеніцилінів в анамнезі чи наявності гіперчутливості до різних алергенів. У разі виникнення алергічної реакції терапію амоксициліном слід припинити та призначити відповідне лікування. Інфекційний мононуклеоз. У пацієнтів з інфекційним мононуклеозом чи лейкемоїдними реакціями лімфатичного типу часто (в 60-100% випадках) відмічалася екзантема, яка не являється наслідком гіперчутливості до пеніцилінів. Таким чином, антибіотики класу ампіциліну не слід застосовувати у пацієнтів з мононуклеозом. Амоксицилін не рекомендується застосовувати для лікування хворих із гострим лімфолейкозом через підвищений ризик еритематозних висипань на шкірі. Перехресна резистентність. Може існувати перехресна гіперчутливість та перехресна резистентність між пеніцилінами та цефалоспоринами. Резистентність. Тривале застосування препарату іноді може спричинити надмірний ріст нечутливої до препарату мікрофлори. Як і при застосуванні інших пеніцилінів широкого спектру дії, можуть виникати суперінфекції. Псевдомембранозний коліт. При застосуванні практично всіх антибактеріальних препаратів, включаючи амоксицилін, повідомлялося про розвиток антибіотикоасоційованого коліту від легкого ступеня до такого, що становить загрозу життю. При виникненні антибіотикоасоційованого коліту, слід вжити відповідних заходів. Слід також вжити необхідні заходи при виникненні геморагічних колітів чи реакцій гіперчутливості. Ниркова недостатність. У пацієнтів з нирковою недостатністю, виведення амоксициліну може знижуватись в залежності від ступеня ниркової недостатності. При тяжкій нирковій недостатності необхідно зменшувати дозу амоксициліну. У пацієнтів з порушенням функції нирок у поодиноких випадках можуть виникати судоми. При застосуванні високих доз препарату необхідно вживати достатню кількість рідини для профілактики кристалурії, яка може бути викликана амоксициліном. Наявність високої концентрації амоксициліну у сечі може спричинити випадання осаду в сечовому катетері, тому його слід візуально перевіряти через певні проміжки часу. Поява на початку лікування генералізованої еритеми з гарячкою, асоційованої з пустулами, може бути симптомом гострого генералізованого екзантематозного пустульозу. У такому разі необхідно припинити лікування і в подальшому протипоказано застосовувати амоксицилін. При лікуванні протягом тривалого часу рекомендовано періодично оцінювати функцію систем організму, включаючи ниркову, печінкову та гемопоетичну систему. Під час терапії високими дозами слід регулярно контролювати показники крові. Застереження для недоношених дітей і в неонатальному періоді: слід контролювати функцію нирок, печінки та крові. Комбінована терапія для ерадикації Helicobacter pylori: при застосуванні амоксициліну в складі комбінованої терапії для ерадикації Helicobacter pylori слід ознайомитися з інструкцією для медичного застосування інших лікарських засобів, що застосовуються для комбінованої терапії. Застосування в період вагітності та або годування груддю. Дослідження амоксициліну на тваринах показали відсутність тератогенної дії. Амоксицилін застосовується в клінічній практиці з 1972 року і його застосування під час вагітності підтверджено клінічними дослідженнями. При необхідності призначення амоксициліну під час вагітності необхідно провести оцінку відношення потенційного ризику для плоду та очікуваної користі для жінки. Амоксицилін у незначній кількості виділяється в грудне молоко. Застосування в період годування груддю можливе, ризик для дитини незначний за винятком можливої сенсибілізації. Годування груддю слід припинити, якщо у новонародженого шлунково-кишкові розлади (діарея, кандидоз або висипання на шкірі). Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або роботі з іншими механізмами. Не проводились дослідження впливу на здатність керувати автомобілем та іншими механізмами. Проте можуть виникати побічні реакції (наприклад алергічні реакції, запаморочення, судоми), які можуть впливати на здатність керувати автомобілем або іншими механізмами (див. розділ «Побічні ефекти»). Спосіб застосування та дози. При інфекціях помірного чи середнього ступеня тяжкості рекомендовані наступні дози: Дорослі (включаючи пацієнтів похилого віку) : внутрішньо 500 -750 мг 2 рази на добу або 500 мг 3 рази на добу. Діти з масою тіла <40 кг Добова доза для дітей становить 40-90 мг/кг/добу, розділивши на 2-3 прийоми (не перевищувати дозу 3 г/добу), залежно від показань, тяжкості захворювання і чутливості мікроорганізмів (див. розділи «Особливості застосування», «Фармакологічні властивості»). Дані фармакокінетики та фармакодинаміки показують, що застосування тричі на добу володіє кращою ефективністю, ніж при прийомі двічі на добу (рекомендуються, якщо дози становлять верхню межу рекомендованих доз). Дітям з масою тіла більше, ніж 40 кг, слід застосовувати в рекомендованих для дорослих дозах. Спеціальні рекомендації. Тонзиліт: 50 мг/кг/добу, розділивши на 2 прийоми. Гострий середній отит: в зоні високої поширеності пневмококу із зниженою чутливістю до пеніцилінів, дозовий режим повинен відповідати національним/локальним рекомендаціям. Рання стадія хвороба Лайма (ізольована еритема мігрантів): 50 мг/кг/добу, розподіливши на 3 прийоми, протягом 14-21 днів. Профілактика ендокардиту: 50 мг амоксициліну/кг маси тіла, при прийомі разової дози за 1 годину до планової хірургічної процедури. Гонорея (гостра, неускладнена): прийом разової дози 3 г. При лікуванні інфекцій з тяжко доступними вогнищами, наприклад, гострий середній бактеріальний отит, кращим є трьохкратний прийом препарату. При лікуванні хронічних захворювань, при рецидивах, інфекціях тяжкого перебігу, рекомендується прийом препарату 3 рази на добу в дозах по 750-1000 мг 3 рази на добу; дітям – до 60 мг/кг/добу (розподілених на 3 прийоми). Тривалість застосування. У випадку інфекцій легкого та середнього ступеня тяжкості препарат приймають протягом 5-7 днів. Однак у випадку інфекцій, спричинених стрептококом, тривалість лікування повинна становити не менше 10 днів. При лікуванні хронічних захворювань, локальних інфекційних уражень, інфекцій тяжкого перебігу дози препарату повинні визначатися клінічною картиною захворювання. Прийом препарату треба продовжувати протягом 48 годин після зникнення симптомів захворювання. Пацієнти з порушеннями функції нирок. Необхідно знизити дозу препарату у пацієнтів з тяжкою нирковою недостатністю. У пацієнтів з кліренсом креатиніну нижче, ніж 30 мл/хв, рекомендовано збільшувати інтервал між прийомом препарату і зменшувати добову дозу препарату (див. розділ «Особливості застосування», «Фармакологічні властивості»). *Гемодіаліз:* в кінці процедури гемодіалізу необхідно прийняти 500 мг амоксициліну. Пацієнти з порушеннями функції печінки. Порушення функції печінки не впливає на період напіввиведення препарату. Спосіб застосування. Препарат призначають незалежно від прийому їжі (до їди, під час прийому їжі, після їди). Флемоксин Солютаб® можна проковтнути, запивши склянкою води; можна також розвести у воді (у 20 мл - ½ склянки), з утворенням солодкуватої суспензії, що має приємний лимонно-мандариновий смак. *Діти.* Дітям з масою тіла <40 кг добова доза становить 40-90 мг/кг/добу, розділивши на 2-3 прийоми (не перевищувати дозу 3 г/добу), залежно від показань, тяжкості захворювання і чутливості мікроорганізмів. Дані фармакокінетики/фармакодинаміки показують, що відмічається краща ефективність при прийомі 3 рази на добу, тому прийом двічі на добу рекомендований тільки, якщо застосовується доза верхньої рекомендованої межі. Дітям з масою тіла більше, ніж 40 кг, слід застосовувати в рекомендованих для дорослих дозах. ***Передозування.*** Симптоми: при передозуванні виникають порушення функції травного тракту такі, як нудота, блювання, діарея; наслідком чого може бути порушення водно-електролітного балансу. Повідомлялося про випадки кристалурії, що іноді призводили до ниркової недостатності. *Лікування:* слід викликати блювання або провести промивання шлунка, після чого прийняти активоване вугілля та осмотичний послаблювальний засіб (натрію сульфат). Слід підтримувати водний та електролітний баланс. Амоксицилін можна видалити з кровотоку шляхом гемодіалізу. Специфічний антидот невідомий. ***Побічні реакції.*** *Інфекції та інвазії:* кандидоз шкіри та слизових оболонок, надмірний ріст нечутливих мікроорганізмів. *З боку крові:* агранулоцитоз, гемолітична анемія, тромбоцитопенія, оборотна лейкопенія включаючи нейтропенію, збільшення часу кровотечі та протромбінового індексу. *З боку імунної системи:* тяжкі алергічні реакції, включаючи анафілактичний шок, ангіоневротичний набряк, анафілаксію, сироваткову хворобу, алергічний васкуліт. *З боку травного тракту:* нудота, блювання, діарея, чорний волосатий язик, зміна кольору зубів, антибіотикоасоційований коліт, включаючи псевдомембранозний коліт і геморагічний коліт. *З боку нервової системи:* гіперактивність, запаморочення, судоми (у випадках порушення функції нирок або у випадках передозування). *З боку печінки та жовчовидільних шляхів:* гепатит, холестатична жовтяниця, помірне підвищення рівня печінкових ферментів (АСТ, АЛТ). *З боку шкіри:* шкірні висипання, кропив'янка, свербіж, мультиформна еритема, синдром Стівенса-Джонсона, токсичний епідермальний некроліз, пухирчастий ексфоліативний дерматит, гострий генералізований екзантематозний пустульоз. *З боку сечовидільного тракту:* інтерстиціальний нефрит, кристалурія (див. розділ «Передозування»). ***Термін придатності.*** 5 років. **Умови зберігання.** Зберігати при температурі не вище 25 °С в оригінальній упаковці. Зберігати у недоступному для дітей місці **Упаковка.** По 5 таблеток у блістері, по 4 блістери у картонній пачці. **Категорія відпуску.** За рецептом. **Виробник.** Астеллас Фарма Юроп Б.В. **Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.** Хогемат 2, 7942 ДЖ Меппел, Нідерланди. **Дата останнього перегляду** - 15.05.2015. У випадку виникнення побічних ефектів просимо направляти інформацію до Представництва Астеллас Фарма Юроп Б. В., на адресу 04050 м. Київ, вул. Пимоненка, 13, кор. 7-В, офіс 41, тел.044 490 68 25, факс. 044 490 68 26.

Інформація для фахівців охорони здоров'я.

Існують протипоказання. Перед призначенням необхідно ознайомитися з повною інструкцією для медичного застосування, що затверджена МОЗ України на **http://www.drlz.kiev.ua**

ТОВ «Астеллас Фарма» 04050, м. Київ, вул. М. Пимоненка, 13, корп. 7В, оф. 7В/41, тел./факс +38 044 490 68 25

Ниркова недостатність у дорослих пацієнтів (включаючи пацієнтів похилого віку)		
Кліренс креатиніну, мл/хв	Доза	Інтервал між прийомом
>30	Відсутня необхідність в корекції дози	-
10-30	500 мг	12 год
<10	500 мг	24 год

Ниркова недостатність у дітей з масою тіла менше 40 кг		
Кліренс креатиніну, мл/хв	Доза	Інтервал між прийомом
>30	Звичайна доза	Відсутня необхідність в зміні
10-30	Звичайна доза	12 год (відповідно до 2/3 дози)
<10	Звичайна доза	24 год (відповідно до 1/3 дози)

FLE/2017/0013/UA/Oct/Logos

A. Srinivasan

Стратегия рационального назначения антибактериальных препаратов: что мы должны и что мы можем

Стратегия рационального назначения антибиотиков (АБ) всегда считалась хорошей идеей. В настоящее время она рекомендуется Объединенным комитетом и Центром по обслуживанию программ медицинского страхования Medicare и Medicaid. Данная статья представляет собой обзор проблемы по применению АБ в США и усилий, направленных на оптимизацию их использования в клинической практике.

Антибиотики отличаются от других лекарств

Эффективность АБ уменьшается с течением времени. Они являются единственными лекарственными средствами, которые со временем становятся менее полезными, даже если они корректно применяются. Несмотря на то что другие виды медикаментов постоянно улучшаются, АБ и сегодня работают так же, как и в то время, когда они впервые появились. Однако антибактериальные препараты, использовавшиеся 50 лет назад, в настоящее время уже стали неэффективными.

АБ являются препаратами общего пользования. Их регулярно используют различные специалисты как для оказания рутинной, так и специализированной медицинской помощи. Оперативные вмешательства, трансплантации, иммуносупрессивная терапия были бы небезопасными без использования АБ для подавления инфекционного начала. Некоторые пациенты, ожидающие трансплантации легких, не считаются подходящими кандидатами, если имеются данные о наличии у них антибиотикорезистентных микроорганизмов.

Индивидуальное применение может нанести вред другим. Пациенты, не подвергающиеся воздействию АБ, могут пострадать от последствий использования этих препаратов у других больных. В ретроспективном когортном исследовании, проведенном Freedberg и соавт., анализировался риск развития инфекции *Clostridium difficile* у стационарных больных. Исследователи зафиксировали возрастание риска, если предыдущий пациент, занимавший данную кровать, получал АБ. Предполагаемый механизм заключается в том, что у больного, принимающего АБ, происходит изменение кишечной флоры, что способствует выделению спор *C. difficile*, устойчивых к воздействию обычных чистящих средств, в окружающую среду. Следующий пациент, пользующийся такой кроватью, подвергается их воздействию и заражается.

Антибиотики часто назначаются

В США назначение АБ контролируют Центры по контролю и профилактике заболеваний (Centers for Disease Control, CDC). В амбулаторных учреждениях по всей стране назначается большое количество АБ: каждые 5 из 6 пациентов ежегодно получают 1 курс антибиотикотерапии (835 назначений на 1000 больных). Этот показатель значительно варьирует по всей стране: минимальный уровень зафиксирован на Аляске (501 назначение на 1000 человек), максимальный – в Западной Вирджинии (1285 назначений на 1000 пациентов). Для сравнения: в скандинавских странах назначается около 400 курсов антибиотикотерапии на 1000 населения, что на 20% ниже наименьшего показателя для США.

АБ, вероятно, являются наиболее часто назначаемыми медикаментами в американских стационарах. Данные, полученные на протяжении 2006-2012 гг., утверждают, что 55% стационарных больных получили по крайней мере 1 дозу АБ и что на протяжении приблизительно 75% дней пребывания в больнице пациенты принимали антимикробный препарат. Показатели не зависели от размера стационара, но в неклинических госпиталях имелась тенденция к более частому назначению АБ по сравнению с клиническими больницами. АБ значительно чаще назначаются в отделениях интенсивной терапии, чем в других отделениях (1092 и 720 дней антибиотикотерапии на 1000 пациенто-дней соответственно).

Несмотря на то что общие показания к применению АБ с течением времени существенно не изменились, перемены произошли в характере назначений: использование фторхинолонов сократилось на 20%, что, вероятно, отражает растущую резистентность или пристальное внимание к нежелательным реакциям, ассоциированным с их приемом (хотя фторхинолоны остаются наиболее назначаемым классом АБ у стационарных больных), и применение цефалоспоринов I поколения снизилось на 7%. Причина для беспокойства заключается в том, что увеличилась частота назначений АБ широкого спектра действия и препаратов из т.н. группы резерва: карбапенемов – на 37%, ванкомицина – на 32%, β-лактамов, ингибиторов β-лактамаз – на 26%, цефалоспоринов III и IV поколения – на 12%.

Около $^1/_3$ назначений являются необоснованными

Многие исследования пытались определить частоту нецелесообразного или необоснованного применения АБ. Результаты оказались удивительно согласованными: 20 и 40% в исследованиях, проведенных с участием стационарных и амбулаторных пациентов, соответственно. В одном исследовании стационарных больных, не находившихся в отделениях неотложной помощи, установлено, что 30% из 1941 дня антимикробной терапии оказались необоснованными, главным образом за счет приема АБ на протяжении более длительного времени, чем это необходимо, или в связи с применением антибактериальных препаратов для лечения неинфекционных синдромов или ликвидации природных колонизирующих микроорганизмов.

Воздействие антибиотиков имеет негативные последствия

Прием любого медикамента ассоциирован с вероятностью возникновения побочных явлений; это утверждение справедливо и для АБ, независимо от того, является ли их назначение обоснованным. Согласно оценкам, 140 тыс. ежегодных обращений в отделения неотложной помощи обусловлены нежелательными реакциями, вызванными приемом АБ. У стационарных больных эти реакции могут быть достаточно тяжелыми, включая почечную недостаточность и миелотоксичность. Как и в случае с любыми другими медикаментами, следует взвешивать риски и преимущества антибиотикотерапии для каждого пациента.

Нарушение кишечного микробиома

Разрушительное действие АБ на нормальную микрофлору кишечника становится все более понятным и, как полагают, сопровождается увеличением риска развития ожирения и бронхиальной астмы.

В экспериментальных моделях на животных получены доказательства того, что изменение флоры ассоциируется с сепсисом, что объясняет роль кишечного микробиома в сдерживании расселения бактерий по всему организму.

Рост инфекции *C. difficile*

АБ оказывают селекционное давление, подавляя активность чувствительных бактерий и приводя к появлению резистентных микроорганизмов.

Риск инфекции *C. difficile* возрастает в 7-10 раз в течение 1 мес после использования АБ, а спустя 2 мес после окончания курса антибиотикотерапии – в 3 раза по сравнению с исходным уровнем. Многочисленные исследования продемонстрировали, что стратегия рационального назначения АБ, направленная на сокращение использования этих препаратов, привела к снижению распространенности клостридиальной инфекции.

Цель: лучшая помощь (не дешевая помощь и не сокращение назначений антибиотиков)

Основной задачей стратегии рационального назначения АБ является улучшение оказания медицинской помощи. Цель не заключается в уменьшении назначений АБ или сокращении стоимости лечения, хотя эти параметры могут рассматриваться в качестве благоприятных побочных эффектов. Иногда лучшее медицинское обслуживание больных предполагает использование большего количества АБ: например, пациенту с предполагаемым сепсисом следует незамедлительно назначить АБ широкого спектра действия; это действие также расценивается как рациональное применение АБ. Усилия по рациональному назначению следует сфокусировать на оптимизации надлежащего использования, т. е. поощрении назначений необходимого препарата в корректной дозе и целесообразной длительности.

Рациональное назначение антибиотиков улучшает клинические исходы

Рациональное назначение АБ имеет большое значение не только для общества, но и для каждого пациента.

Singh и соавт. рандомизировали пациентов с предполагаемой пневмонией, ассоциированной с искусственной вентиляцией легких, и низкой вероятностью возникновения пневмонии для 3-дневного приема ципрофлоксацина или стандартного лечения (антибиотикотерапия на протяжении 10-21 дня; выбор препарата и длительность лечения определялись лечащим врачом). Через 3 дня состояние больных оценивали повторно и прекращали терапию АБ, если вероятность наличия пневмонии оценивалась как низкая. Средняя длительность пребывания в отделении интенсивной терапии больных, получавших короткий курс АБ, составила 9 дней, при этом риск развития антибиотикорезистентной суперинфекции во время пребывания в стационаре оказался равен 14%, тогда как в группе стандартного лечения длительность госпитализации и риск антибиотикорезистентной суперинфекции составили 15 дней и 38% соответственно.

Разработка эффективной программы по рациональному применению антибиотиков

Хорошей моделью для совершенствования назначений АБ является недавно внедренная национальная программа, разработанная с целью уменьшения катетер-ассоциированных инфекций системы кровообращения. Распространенность подобных инфекций снизилась приблизительно на 50% в течение последних 5 лет. Программа включала:

- исследования, направленные на улучшение понимания проблемы и разработку мер по борьбе с ней;
- четко определенные программы и мероприятия;
- обучение выполнению вмешательств, например, оптимальных техник введения и поддержания функционирования катетера;
- мощная национальная система для отслеживания инфекций.

Что представляет собой программа по рационализации назначений антибиотиков?

CDC проанализировали эффективные программы по рациональному назначению АБ в различных больницах, включая крупные академические госпитали и небольшие стационары, и определили 7 ключевых элементов, которые могут являться основными принципами, необходимыми для успешной реализации данных программ:

- обязательная поддержка администрации;
- один лидер, ответственный за результаты;
- один ведущий фармацевт;
- регистрация назначений АБ;
- регулярные отчеты о применении АБ и резистентности;
- обучение врачей обоснованному назначению и предоставление информации о резистентности;
- конкретные мероприятия по оптимизации.

Рациональное назначение затруднено в некоторых учреждениях

Опрос CDC, проведенный в 2014 г., показал, что 41% из более 4 тыс. больниц использует программы по рациональному назначению АБ со всеми 7 ключевыми элементами. Единственным элементом, прогнозировавшим, будет ли программа использоваться в полном объеме, являлась поддержка руководства. В следующем году 48% респондентов сообщили, что они внедрили на местах программу в полном объеме. Процентное соотношение варьировалось в зависимости от штата: максимум в Юте и Калифорнии (77 и 70% соответственно), минимум – в Северной Дакоте и Вермонте (12 и 7% соответственно). Крупные стационары и клинические больницы чаще внедряли программу, содержащую все 7 элементов: полную программу использовал 31% больниц, рассчитанных

Продолжение на стр. 24.

A. Srinivasan

Стратегия рационального назначения антибактериальных препаратов: что мы должны и что мы можем

Продолжение. Начало на стр. 23.

на ≤50 коек, по сравнению с 66% больниц, рассчитанных на >200 коек.

Определение улучшений

CDC одобрили 3-ступенчатый подход для определения улучшений по назначению АБ в стационарах:

- оценить совокупное применение АБ в национальных масштабах, как это описано выше;
- получить информацию о назначении АБ от исследовательских центров, практических учреждений и врачей;
- оценить надлежащее использование АБ.

Стационары нуждаются в собственной системе оценки и сравнения данных с результатами подобных учреждений. Мониторинговая программа CDC под названием Antibiotic Use Option of the National Healthcare Safety Network охватывает электронные базы данных по назначению АБ в различных учреждениях, что позволяет контролировать их применение в каждом отделении. Данные могут быть проанализированы на региональном, федеральном, национальном уровнях. Эта информация может использоваться для разработки критериев сравнительной оценки применения АБ, что сделает возможным сопоставление результатов аналогичных больниц.

Какое количество назначений антибиотиков является правильным?

Используйте SAAR

Разработка критериев сравнительной оценки назначения АБ поднимает ряд проблем, отличных от других сфер деятельности системы здравоохранения. Большинство показателей общественного здравоохранения являются бинарными – например, люди либо страдают инфекционными заболеваниями, либо прошли вакцинацию, воспользовались определенными мерами с целью отказа от курения, либо нет – и направление прогресса становится ясно. АБ отличаются: не все больные нуждаются в них, но некоторые пациенты – да. Их применение следует сократить, но насколько – остается непонятным и варьирует в зависимости от стационара.

CDC предприняли первые шаги по разработке критериев сравнительной оценки с учетом вероятного риска: был создан стандартизированный коэффициент назначения антимикробных препаратов (Standardized Antimicrobial Administration Ratio, SAAR). Этот коэффициент сравнивает назначения АБ в стационарах с одновременным расчетом прогнозируемого показателя применения, основываясь на характеристиках конкретного учреждения. Несмотря на то что внедрение данного критерия находится на раннем этапе, SAAR уже используется и получил одобрение Национального форума качества. Около 200 стационаров представляют данные в CDC и сотрудничают с CDC в оценке эффективности SAAR в оптимизации назначений АБ.

Проблемы определения надлежащего применения

Определение надлежащего назначения АБ легче проводить в амбулаторных учреждениях, где подробные данные собираются уже на протяжении многих лет.

Fleming-Dutra и соавт. сопоставили медикаменты, назначенные во время амбулаторных визитов, и диагнозы, кодировавшие эти визиты. Они обнаружили, что около 31% обращений амбулаторных больных сопровождались назначением АБ, из них в 30% случаев не указывался диагноз, который оправдал бы применение АБ (например, диагностировалась респираторная вирусная инфекция). Данная информация представляет собой мишень для программ по рациональному назначению АБ.

Намного труднее провести подобный анализ в больницах. Простое сравнение эпикризов в отношении назначенных АБ недостаточно эффективно: часто они назначаются эмпирически при госпитализации пациента с симптомами и объективными признаками инфекции, затем они отменяются, если диагноз не оправдывает их назначения, что является разумной стратегией.

Кроме того, у пациентов с бессимптомной бактериурией, не нуждающихся в антибиотикотерапии, зачастую ошибочно диагностируется инфекция мочевыводящих путей, которая предполагает назначение АБ. Поэтому простой просмотр кодов, указанных в эпикризе, не поможет установить, была ли терапия обоснованной.

Национальная деятельность по рациональному назначению антибиотиков

В 2014 г. Белый дом запустил национальную стратегию по борьбе с антибиотикорезистентностью, а в 2015 г. утвердил план действий. В результате сделаны новые инвестиции в совершенствование назначений АБ, включая денежные средства на финансирование учреждений здравоохранения с целью рационального применения антибактериальных средств и расширения информированности населения по проблеме чрезмерного использования АБ. Также финансируются исследования для улучшения реализации существующей стратегии рационального назначения АБ и разработки новых методик.

Проверенные вмешательства

Относительно ключевых вмешательств, которые, вероятно, окажутся эффективными и будут хорошо восприниматься врачами: к ним относится и полезная стратегия рационального назначения АБ. Целесообразность ряда таких вмешательств подтверждена результатами исследований.

Обзоры назначений, или «Тайм-аут» для антибиотиков

Антибиотикотерапия часто начинается эмпирически для лечения стационарных больных при подозрении на наличие инфекции. Необходимость назначения АБ следует оценить спустя несколько дней, после получения результатов культурального исследования и большего количества клинической информации.

Elligsen и соавт. оценивали влияние формального обзора и рекомендаций по оптимизации антимикробной терапии, назначаемой реанимационными бригадами 3 отделений интенсивной терапии в одной больнице спустя 3 и 10 дней лечения. Среднее ежемесячное использование АБ снизилось с 644 дней на 1000 пациенто-дней в прединтервенционный период до 503 дней на 1000 пациенто-дней ($p<0,0001$). Количество случаев инфицирования *C. difficile* сократилось с 11 до 6. Общая восприимчивость грамотрицательных бактерий к меропенему в отделениях неотложной помощи значительно возросла.

Целенаправленное воздействие на некоторые инфекции

Некоторые инфекции особенно важны для прицельного воздействия.

В 2011 г. Magill и соавт. провели 1-дневное исследование в 183 больницах 10 штатов с целью изучения моделей назначения АБ. Они обнаружили, что более половины причин всех назначений АБ пришлось на инфекционные заболевания нижних отделов дыхательных путей и инфекции мочевыводящих путей (35 и 22% соответственно), делая их подходящими кандидатами для оптимизации назначений.

Воздействие на внебольничную пневмонию может осуществляться с нескольких сторон. В одном исследовании продемонстрировано, что у около 30% больных, госпитализированных в отделения неотложной помощи по поводу внебольничной пневмонии, диагноз пневмонии не был подтвержден. Длительность антибиотикотерапии также является одним из возможных вариантов воздействия. Действующие руководства рекомендуют большинству пациентов с неосложненным течением внебольничной пневмонии назначать антибиотикотерапию на протяжении 5-7 дней. Avdic и соавт. провели простое исследование, включавшее обучение и обратную связь с медицинским персоналом одной больницы по вопросам выбора АБ и длительности терапии. Это привело к уменьшению длительности антибиотикотерапии внебольничной пневмонии с 10 до 7 дней.

Бессимптомная бактериурия часто ошибочно диагностируется как инфекция мочевыводящих путей, и АБ назначаются без необходимости.

Trautner и соавт. исследовали эту проблему, целенаправленно воздействуя на культуральный анализ мочи, а не на АБ, используя простой алгоритм: если у пациента нет клинических проявлений инфекции мочевыводящих путей (лихорадки, острой гематурии, делирия, судорог, боли в боку, дискомфорта в малом тазу, ургентных и частых позывов на мочеиспускание, дизурии, боли в надлобковой области), то проведение бактериологического анализа мочи не рекомендуется. Если пациента беспокоили симптомы, но проблема, вероятно, связана не с поражением мочевыводящих путей, то рекомендовалось исключить другие источники инфекции. Применение данного алгоритма способствовало сокращению количества бактериологических исследований мочи и меньшему назначению АБ при бессимптомной бактериурии. Уменьшение количества назначений сохранялось после завершения исследования.

«Тайм-аут» для антибиотиков при выписке из стационара

В другом исследовании изучалась методика, предусматривавшая консультацию фармацевтом реанимационных бригад при необходимости отмены внутривенного введения АБ (в основном по поводу пневмонии). Анализ медицинских карт показал, что в 28% случаев инфекция была полностью вылечена на момент выписки, поэтому необходимости в дальнейшей антибиотикотерапии не было. Пациенты, которым при выписке не назначались АБ, впоследствии не нуждались в повторной госпитализации и не обращались в отделения неотложной помощи.

Целенаправленное воздействие в амбулаторных условиях

В ряде исследований изучалась эффективность простых манипуляций с целью совершенствования назначений АБ амбулаторным пациентам. Meeker и соавт. поместили в экзаменационных комнатах плакаты с изображением врача и подписью, комментирующей надлежащее назначение АБ. Количество необоснованных назначений препаратов уменьшилось на 20% в исследуемой группе по сравнению с контролем ($p=0,02$).

В последующем исследовании эта же группа ученых рекомендовала врачам при каждом назначении АБ дополнительно вносить в электронные медицинские карты поясняющую запись с указанием показаний для его применения, несмотря на то что действующие руководства не предусматривают данной меры. Количество необоснованных назначений сократилось с 23 до 5% ($p<0,001$). Еще одно нововведение, использованное в данном исследовании, предусматривало обратную связь с врачами по поводу соответствия назначенной ими терапии положениям руководств. Врачи получали по электронной почте письмо с выводом «Вы – лидер» или «Вы – не лидер». Содержание электронного письма предусматривало предоставление данных о том, сколько назначений АБ противоречило положениям руководств, а также сравнение рекомендаций по приему АБ, сделанных ими, с таковыми их лидирующих коллег. Среднее количество необоснованных назначений АБ сократилось с 20 до 4%.

Ключевые положения

- АБ принципиально отличаются от других лекарств, создавая особые проблемы и обусловливая необходимость оптимизации их применения.
- Назначение АБ в США значительно варьирует среди учреждений здравоохранения.
- Усилия по рациональному применению АБ следует направить на оптимизацию их назначения, а не просто на сокращение применения.
- Эффективные мероприятия включают своевременные консультации и обеспечение обратной связи с лечащими врачами.

Сегодня в США сложилась критическая ситуации в отношении рационального применения АБ. Эта проблема никогда не была более актуальной, но и, к счастью, имеющиеся возможности никогда не были более обширными. Потребность в программах рационального назначения АБ создаст условия для их внедрения, но лечебные учреждения будут нуждаться в поддержке и руководстве, необходимых для максимальной эффективности данных стратегий. В конечном счете, оптимизация назначений АБ может потребовать солидарности всех заинтересованных сторон. CDC стремятся сотрудничать с организациями, предоставляющими медицинские услуги, а также другими учреждениями для совершенствования применения АБ.

Статья печатается в сокращении.

Srinivasan A. Antibiotic stewardship: Why we must, how we can. Cleveland clinic journal of medicine. 2017. Vol. 84. N9. P. 673-679. doi: 10.3949/ccjm.84gr.17003.

Перевела с англ. ***Татьяна Можина***

В.І. Попович, д.м.н., професор, головний державний експерт МОЗ України зі спеціальності «Оториноларингологія», завідувач кафедри оториноларингології та офтальмології з курсом хірургії голови і шиї Івано-Франківського національного медичного університету

Гострий вірусний риносинусит та ГРВІ – тотожні поняття?

В.І. Попович

Ще кілька років тому термін «риносинусит» був дивиною, а діагноз «гайморит» звучав майже як вирок, адже пацієнту він загрожував тривалим курсом стаціонарного лікування з хірургічними втручаннями та ін'єкційною антибіотикотерапією. При цьому лікарі-отоларингологи, встановлюючи діагноз «гайморит» переважно на підставі результатів рентгенографії навколоносових синусів, досить часто коментували його фразою на зразок «як можна було так запустити респіраторну інфекцію?».

Сьогодні ситуація кардинально змінилася. Діагноз «гострий риносинусит» (ГРС) став звичним для сімейних лікарів, значення рентгенографії для встановлення діагнозу переглянуто, а схема лікування істотно скоротила перелік медикаментів завдяки призначенню препаратів із доведеною ефективністю. Проте етіологія та патогенез ГРС досі викликають досить багато запитань. Чи можна розглядати ГРС як ускладнення гострої респіраторної вірусної інфекції (ГРВІ)? Чи є бактеріальний ГРС ускладненням вірусного? Ускладненням чого слід вважати орбітальні й внутрішньочерепні риногенні ускладнення? На ці та інші суперечливі запитання нам відповів професор Василь Іванович Попович.

Василю Івановичу, нагадайте, що змінилося останніми роками в діагностиці та лікуванні ГРС?

– На щастя, сучасна оториноларингологія не стоїть на місці. Ми живемо в дуже цікавий час, коли можемо не лише спостерігати розквіт світової науки, а й безпосередньо брати участь у цьому процесі та впроваджувати найкращі досягнення у своїй країні. Прикладом такого впровадження можна вважати публікацію актуальної адаптованої клінічної настанови «Гострий риносинусит», заснованої на доказах, відповідно до наказу МОЗ України від 11.02.2016 № 85. Цей документ, без перебільшення, змінив уявлення вітчизняних практикуючих лікарів про етіологію, патогенез, діагностику та лікування ГРС. Причому йдеться не лише про оториноларингологів, а й про терапевтів, педіатрів, сімейних лікарів, адже вони також отримали можливість діагностувати й лікувати ГРС. Сьогодні я можу з упевненістю сказати, що українські пацієнти із ГРС мають змогу лікуватися за сучасними європейськими стандартами. Які конкретно зміни передбачені адаптованою клінічною настановою? Змінено класифікацію: такі поняття, як «гостра респіраторна інфекція», «катаральний» чи «гнійний риніт», «синусит», замінено термінами «вірусний», «післявірусний» і «бактеріальний ГРС»; підхід до діагностики (спростовано високе значення стандартної рентгенографії навколоносових синусів і лабораторних методів, натомість деталізовано симптоматичний і клінічний алгоритми діагностики); принципи лікування (призначення антибіотика лише за наявності бактеріального ГРС, застосування лише засобів із доведеною ефективністю). Зміни справді кардинальні, однак важливо наголосити, що вони не продиктовані суб'єктивною думкою спеціалістів, може, і провідних, а є відображенням найкращого світового досвіду, адже за кожною рекомендацією стоїть солідна доказова база, отримана за допомогою сучасних інформативних і об'єктивних наукових інструментів – багатоцентрових плацебо-контрольованих досліджень.

Чи можна сьогодні говорити про ГРС як про ускладнення ГРВІ?

– На жаль, така думка досить поширена як серед пацієнтів, так і серед лікарів. Проте вона є хибною. На мою думку, причина криється в недооцінці змісту самого терміна «ускладнення». Це, скоріше, медико-філософське, а не конкретно нозологічне його розуміння. Згідно з визначенням Великої медичної енциклопедії ускладнення – вторинний по відношенню до існуючого захворювання патологічний процес, який виникає у зв'язку з особливостями патогенезу первинного (основного) захворювання в конкретного пацієнта. Клінічне значення ускладнень визначається тим, що вони виникають гостро і самі можуть створювати загрозу для життя хворого. Тому виникнення ускладнень потребує проведення невідкладних лікувальних заходів, досить часто – хірургічних.

Чи є риносинусит ускладненням чогось? Наприклад, ГРВІ? Звісно, що ні. Проте, якщо поміркувати, то що таке ГРВІ? Що має лікувати лікар – вірусну інфекцію, що вражає респіраторний тракт? Чи захворювання якогось органа? Тоді якого? Фактично цією назвою характеризується комплекс симптомів, які виникають унаслідок запалення респіраторних органів, таких як ніс, навколоносові пазухи (синуси), носо-, ротоглотка, гортань, трахея тощо, спричинений вірусами. У контексті нашої розмови йдеться про ГРВІ з ураженням носа та навколоносових пазух. А це і є вірусний ГРС. Чому саме риносинусит? У зв'язку з особливостями анатомії і фізіології носова порожнина і навколоносові пазухи – єдиний комплекс. Тож риніт і синусит зазвичай супроводжують один одного і виникають одночасно, саме тому ми й використовуємо сьогодні термін ГРС. Тому й клінічна картина, й діагностика, й лікування цих двох (відповідно до старого розуміння) захворювань, а насправді одного і того самого (згідно з нинішніми уявленнями) є ідентичними. А на практиці лікарі не оториноларингологічної спеціальності лікують ГРВІ, отоларингологи – риніт, синусит як ускладнення ГРВІ. І хоча йдеться фактично про одне і те саме захворювання, діагноз встановлюється залежно від лікаря, до якого звернувся пацієнт.

Звучить дуже логічно. Звідки ж тоді взагалі взялося уявлення про те, що синусит є ускладненням?

– Раніше не було змоги ідентифікувати наявність запалення синусів при риніті на тлі ГРВІ, оскільки симптоми і риніту, і синуситу ідентичні, тому вважалося, що запалення синусів виникає вторинно. Навіть у відносно свіжому, але вже не чинному вітчизняному «Протоколі надання медичної допомоги хворим з гострим риносинуситом» (наказ МОЗ України від 24.03.2009 № 181) є така фраза: «Інфікування верхньощелепного синусу частіше відбувається риногенно – шляхом переходу запалення з носової порожнини в пазуху або гематогенно». Для порівняння: сьогодні визначення ГРС виглядає так: «ГРС – це запалення носа та приносових пазух, що характеризується двома або більше симптомами, одним з яких є або закладеність/обструкція/набряк носа, або виділення з носа (переднє/заднє назальне затікання)». Є чітко визначені критерії диференційної діагностики вірусного (ГВРС), післявірусного (ГПВРС) і бактеріального (ГБРС) ГРС. Фактично сьогодні ми маємо три нозологічні одиниці, які трапляються при гострому запаленні верхніх дихальних шляхів. Звісно, враховуючи локалізацію, у них є спільні ланки патогенезу, але вони істотно відрізняються за етіологічним компонентом, тривалістю перебігу, ступенем функціональних порушень і тяжкістю процесу.

Наголошую, що концептуальною основою сучасного погляду на захворювання є положення, що ГРС – це одночасне запалення слизової оболонки носа та навколоносових пазух. Виключенням є, мабуть, тільки одонтогенний чи травматичний процес у синусах.

Ви розповіли про три форми ГРС. Вони можуть мати послідовний перебіг. Чи означає це, що ГБРС є ускладненням ГВРС чи ГПВРС?

– Таке твердження не є коректним. ГБРС є формою ГРС, проте не ускладненням. Це особлива форма захворювання, яка характеризується наявністю бактеріального запалення і потребує лікування антибіотиками. Однак у більшості випадків це можна робити в амбулаторних умовах без застосування ін'єкційних препаратів. На щастя, сьогодні фармацевтичний ринок пропонує якісні дієві антибіотики в сучасних формах (диспергувані таблетки, суспензії), які забезпечують рівень біодоступності діючої речовини, що не поступається парентеральним формам.

Однак не варто недооцінювати ГВРС, ГПВРС чи ГБРС. Наявність за будь-якої форми риносинуситу хоча б одного з таких симптомів, як переважно однобічний періорбітальний набряк / гіперемія; зміщення очного яблука; двоїння в очах; зниження гостроти зору; виражений головний біль; припухлість у лобній ділянці; менінгеальні чи неврологічні знаки, свідчить про можливу наявність ускладнень ГРС. Тому така ситуація має стати стовідсотковим приводом для госпіталізації пацієнта з ГРС до стаціонарного ЛОР-відділення.

Зазначені вище симптоми є ознаками ускладнень? Яких? І чи коректно саме їх називати ускладненнями?

– Так, перераховані симптоми є ознаками орбітальних чи внутрішньочерепних риносинусогенних ускладнень. Тому дуже важливо знати симптоми, характерні для риносинуситу. Вони, як відомо, поділяються на великі й малі. А от поява нехарактерних симптомів має бути сигналом для лікаря про можливі ускладнення. Прикладами таких ускладнень є реактивний набряк клітковини орбіти та повік, періостит, ретробульбарний, екстра- і субдуральний абсцеси, менінгіт, абсцес мозку, тромбоз печеристого і верхнього поздовжнього синусів, риногенний сепсис тощо. Безумовно, указані стани становлять серйозну загрозу здоров'ю і життю пацієнта. Саме тому лікувати риносинусит слід своєчасно й адекватно – згідно із стандартами доказової медицини, оскільки ускладнення можуть виникнути незалежно від форми риносинуситу. Думка про те, що ускладнення можуть бути наслідком бактеріального риносинуситу, абсолютно безпідставна і хибна. До речі, орбітальні та внутрішньочерепні риногенні ускладнення є саме ускладненнями, тут не варто шукати жодних термінологічних підтекстів. І це є ще одним підтвердженням хибної думки про ГРС як про ускладнення. Якщо ГРС є ускладненням, то, наприклад, періостит орбіти чи риногенний абсцес мозку мають бути ускладненням ускладнення? Зрозуміло, що ні.

Чому, на Вашу думку, розуміння лікарями того, що ГРС не є ускладненням, є важливим?

– Тому що в іншому разі лікування є переважно неадекватним і саме воно лежить в основі невиправдано частого призначення антибіотиків і неправильної тактики. Ну як, виходячи з такого розуміння, не призначити антибіотик, якщо є ускладнення? Як не направити пацієнта до ЛОР-лікаря чи взагалі до стаціонара і, як наслідок, не зробити пункцію пазухи?

Для мене є очевидним, що лікар, який не розуміє патогенезу ГРС, навряд чи зможе систематично влучати своїм лікуванням у яблучко. Натомість усвідомлення того, що ГРС, навіть ГБРС, не є ускладненням, допоможе зменшити кількість невиправданих госпіталізацій із приводу ГРС, скоротити перелік додаткових обстежень, зменшити використання антибіотиків (особливо важливо припинити практику призначення антибіотиків для внутрішньом'язового та внутрішньовенного застосування в амбулаторній практиці). До того ж коректна термінологія – це шлях до адекватної наступності медичної допомоги, що може надаватися одному хворому різними лікарями послідовно. Отже, стандартизована термінологія і застосування принципів доказової медицини в рутинній лікарській практиці – запорука надання якісної допомоги кожному пацієнту.

Сьогодні ми торкнулися цікавого питання, яке виникло зовсім не спонтанно. Дуже багато українських лікарів наразі досі не розуміють етіології і патогенезу ГРС, призначають зайві діагностичні й лікувальні методи, застосовують препарати з недоведеною ефективністю. Навіть серед оториноларингологів побутує велика кількість міфів про ГРС, а серед терапевтів чи педіатрів їх іще більше. Задля розвінчання найпопулярніших із них я запросив до бесіди професора кафедри педіатрії № 2 Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця (м. Київ), заслуженого лікаря України, доктора медичних наук Сергія Петровича Кривопустова.

Читайте в наступному номері.

Bionorica®

Кашель? Бронхіт?

Бронхипрет®

- ефективний з перших днів терапії[1,2]
- продуктивно виводить мокроту[2,3]
- дбайливо ставиться до бронхів[2,3]
- оптимальний за терміном лікування[2,4]

Розкриваючи силу рослин

Бронхипрет®. Показання для застосування: лікування запальних захворювань верхніх та нижніх дихальних шляхів, зокрема гострого та хронічного бронхіту, що супроводжується утворенням мокротиння та кашлем. **Дозування:** Бронхипрет® сироп 50мл.,100 мл. Діти від 1 року до 5 років – 3,2 мл. 3 рази на день. Діти від 6 до 11 років – 4,3 мл. 3 рази на день. Діти від 12 років та дорослі 5,4 мл 3 рази на день. Бронхипрет® табл. № 20, № 50. Діти від 12 років та дорослі приймають по 1 таблетці на 3 рази на день. **Протипоказання:** Підвищена індивідуальна чутливість до компонентів препарату. **Особливості застосування:** не рекомендується застосовувати під час вагітності та годування груддю. Побічні ефекти: у поодиноких випадках підвищена чутливість шкіри, шлункові розлади та алергічні реакції.

1. Schindler et al., Phytomedicine 7 suppl 2, 2000
2. Новітні дослідження підтверджують терапевтичну ефективність препарату «Бронхипрет» Medical Nature, №7/2011 стор 23-26 (оригінальне джерело - Kemmerich et al., Arzneim.Forschung, 56, Nr.9, 2006)
3. Ismail et al., Bronchipret® in cases of acute bronchitis. Schw. Zschr. GanzheitsMedizin 15, 2003, 171-175; Нові можливості застосування секретолітиків в комплексній терапії гострого обструктивного бронхіту дітей раннього віку (В. Дуднік), «Сучасна педіатрія» 2(42)/2012
4. Можливості профілактики гострого бронхіту як ускладнення ГРВІ шляхом застосування рослинного препарату Бронхипрет. Л.І. Вакуленко, к.м.н., І.І. Самохіна. Medical Nature, 2012, №4(12)

Бронхипрет® таблетки: Р.П. № UA/8674/01/01 від 18.07.2013 р. **Бронхипрет® сироп:** Р.П. № UA/8673/02/01 від 18.07.2013 р.

ТОВ «Біонорика», 02095, м. Київ, вул. Княжий Затон, 9, тел.: (044) 521-86-00, факс: (044) 521-86-01, e-mail: info@bionorica.ua.

Для розміщення у спеціалізованих виданнях, призначених для медичних установ та лікарів, а також для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики. Матеріал призначений виключно для спеціалістів у галузі охорони здоров'я.

Я. Зайбель, М. Воннеманн, О. Верц, М.Д. Леннер

Багаторівневий підхід до дослідження механізму протизапальної активності комбінованого рослинного лікарського засобу, що містить екстракти трави чебрецю та коренів первоцвіту

Бронхипрет® ТП, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, – рослинний лікарський препарат, що містить комбінацію сухих екстрактів трави чебрецю та коренів первоцвіту. Понад 20 років Бронхипрет® ТП використовується як засіб від кашлю, що супроводжується утворенням мокротиння, при інфекціях/запаленні нижніх дихальних шляхів. Наразі рекомендованою добовою дозою для дорослих пацієнтів є 660 мг/день [1]. У клінічних випробуваннях за участю хворих на гострий бронхіт, що супроводжувався кашлем, Бронхипрет® ТП у зазначеній добовій дозі продемонстрував терапевтичну ефективність щодо полегшення симптомів і прискорення одужання [2]. Клінічні дані стосовно ефективності стали підставою для внесення фітопрепарату Бронхипрет® ТП до рекомендацій S3 Німецького товариства з лікування респіраторних захворювань (діагностика та лікування кашлю в дорослих) [3].

Гострий бронхіт – це респіраторне захворювання, в більшості випадків зумовлене респіраторними вірусами, які індукують запальні реакції в дихальних шляхах, що призводить до підвищення продукції мокротиння і, як наслідок, до виникнення кашлю. Ці симптоми найбільш обтяжливі для пацієнта [4], тому ключовою метою фармакологічного втручання є симптоматична терапія запальних процесів.

Нещодавно була підтверджена протизапальна активність сиропу Бронхипрет® ТП, що містить комбінацію рідких екстрактів трави чебрецю та листя плюща; можливим механізмом протизапальної дії було вказано пригнічення утворення та/або вивільнення ейкозаноїдів як медіаторів запалення [5].

Ейкозаноїди – ліпідні медіатори, що утворюються внаслідок метаболізму арахідонової кислоти (АК). Їх можна розділити на різні групи, з-поміж яких простаноїди та лейкотрієни є основними речовинами, що беруть участь у регуляції запалення. Ключові етапи їх утворення каталізуються циклооксигеназами (ЦОГ-1 і ЦОГ-2) або 5-ліпоксигеназою (5-ЛО). Простагландин (ПГ) $ПГЕ_2$ відіграє важливу роль у запальних процесах (збільшує проникність кровоносних судин), натомість лейкотрієни (ЛТ), наприклад $ЛТВ_4$, чинять безпосередньо протизапальну дію. $ЛТВ_4$ діє на лейкоцити як хемоатрактант і полегшує їх адгезію в кровоносних судинах запаленої тканини. Цистеїнові лейкотрієни (цисЛТ), потужні індуктори бронхоспазму, сприяють запаленню за рахунок підвищення проникності судин і стимуляції активації та міграції лейкоцитів, зокрема в дихальних шляхах [6, 7].

Для рослинних екстрактів було описано кілька механізмів втручання в утворення або активність ейкозаноїдів включно з регуляцією експресії ферментів [8-10] та ферментативної активності [11], а також впливом на експресію рецепторів ейкозаноїдів [8, 12]. Було показано, що декілька окремих хімічних сполук рослинного походження, такі як флавоноїди, хінони, сесквітерпени та ін., зменшують продукцію ейкозаноїдів [13, 14]. Екстракти чебрецю містять декілька компонентів, що діють на широке коло біологічних мішеней [15, 16]. Зокрема, було описано протизапальну дію тимолу, карвакролу і тимохінону, зумовлену інгібуванням біосинтезу ПГ та ЛТ через вплив на активність ЦОГ-2 [11, 17] та 5-ЛО [18].

Беручи до уваги продемонстровану клінічну ефективність, ми застосували багаторівневий підхід до вивчення протизапальної активності суміші сухих екстрактів трави чебрецю і коренів первоцвіту, що міститься в лікарському засобі Бронхипрет® ТП, спочатку in vivo – на тваринній моделі запалення легень, а в подальших експериментах in vitro – в метаболічному шляху ейкозаноїдів у лейкоцитах та в безклітинній системі. Метою такого підходу було визначити механізми, що лежать в основі дії препарату, та виявити можливі активні інгредієнти, які сприяють фармакодинамічній активності продукту.

Методи

Матеріали дослідження

Для експериментів in vivo та in vitro використовували BRO – суміш натуральних сухих екстрактів трави чебрецю та коренів первоцвіту, що містяться в препараті Бронхипрет® ТП, без допоміжних речовин, із сумарним співвідношенням сухого екстракту чебрець/первоцвіт 2,67:1 або окремі екстракти. При цьому екстракти були стандартизовані за вмістом специфічних маркерних сполук. Суміш трав'яних екстрактів та окремі екстракти постачалися компанією «Біонорика СЕ» (Німеччина).

Для досліджень in vivo суміш сухих екстрактів суспендували в 0,9% фізіологічному розчині. Для експериментів in vitro суміш розчиняли у 50% етанолі до концентрації 100 мг/мл та гомогенізували протягом 5 хв на вортексі з подальшою 30-хвилинною інкубацією в ультразвуковій ванні при кімнатній температурі (КТ). Отриману суспензію центрифугували (3000 g) протягом 10 хв при КТ, після чого супернатант фільтрували через одноразовий шприц-фільтр (PVDF; розмір пор 0,22-0,45 мкм; наприклад, Millipore, США) і відразу ж використовували для аналізу.

Для досліджень на активність 5-ЛО використовували й окремі сполуки: тимол (Carl Roth/Lactan, Австрія), сульфат тимолу (Witega Laboratorien, Німеччина), а також карвакрол, тимохінон і розмаринову кислоту (всі сполуки – Sigma-Aldrich, США). Ці сполуки розчиняли в етанолі до концентрації 30 мг/мл і відразу ж використовували для аналізу. Для всіх досліджень з кров'ю щурів або клітинами крові людини використовували кінцеву концентрацію в етанолі 0,5% або 0,025% відповідно. Для аналізу ізольованого ферменту 5-ЛО кінцева концентрація в етанолі становила 0,1% або 0,25%. Відповідні концентрації також слугували контрольними розчинниками.

Оцінка протизапальної активності in vivo

Умови утримання тварин. Дослідження на тваринах проводилися на основі керівних принципів ARRIVE [19]. Щури лінії Вістар чоловічої статі масою 160-260 г були отримані з розплідника в Раполово (РФ). Протягом усього експерименту вони утримувалися в полікарбонатних клітках (тип T4A, площа 2194 $см^2$) з кришкою зі сталевого дроту (6 тварин у клітці) при температурі повітря 21±1 °C і відносній вологості 61-75% з 12-годинним циклом чергування світла/темряви. Було забезпечено ad libitum доступ до води та повноцінного харчування гранульованим кормом (19% білка; Aller Petfood, РФ). Експерименти проводилися відповідно до рекомендацій і правил національного стандарту РФ ГОСТ Р-53434-2009, згідно з протоколом, який раніше був затверджений Комітетом з питань етики АТ «Санкт-Петербурзький фармацевтичний інститут» (РФ). Усі болісні маніпуляції з тваринами виконували відповідно до нормативних вимог (Директива 2010/63/ЄС Європейського Парламенту та Європейської Ради від 22 вересня 2010 р. про захист тварин, які використовуються для наукових цілей).

Індукція бронхоальвеоліту та лікування тварин. Бронхоальвеоліт був індукований, як описано в попередньому дослідженні [5]. Тварини (n=66) за допомогою модифікованого методу блокової рандомізації були довільно розділені та розподілені на 5 груп (по 10-16 на групу) лікування (з індукованим ліпополісахаридами (ЛПС) запаленням) та додаткову групу, що не отримувала лікування (здоровий контроль) [20]. До початку експерименту тварини були акліматизовані протягом 14 днів.

Маніпуляції виконували в попередньо знеболених тварин (Золетил® (тилетамін/золазепам; Virbac, Франція) внутрішньовенно 0,4 мг/кг) шляхом інтратрахеального введення 100 мкг ЛПС *Escherichia coli* (Sigma-Aldrich, США) на тварину за 1 год до першого перорального застосування досліджуваних сполук. Потім тваринам вводили 1 р/добу через шлунковий зонд або розчинник (0,9% фізіологічного розчину) дексаметазон (DEX, 5 мг/кг) або BRO (13,6; 68 або 339 мг/кг) у загальному об'ємі 10 мл/кг. Дози відповідають 0,2-; 1- та 5-кратній рекомендованій добовій дозі для людини після алометричного перерахунку в еквівалентні дози для людини [21].

Збір та аналіз рідини бронхоальвеолярного лаважу. Тварин умертвляли внутрішньовенною термінальною анестезією препаратом Золетил® 0,7 мг/кг через 48 год після ЛПС-індукції для відбору проб рідини бронхоальвеолярного лаважу (РБАЛ), як описано в попередньому дослідженні [5]. РБАЛ була отримана після лігування правого головного бронха, катетер був вставлений з трахеї в ліву легеню. Теплий фізіологічний розчин (37 °C) циркулював через катетер декілька разів; отриману РБАЛ (приблизно 200 мкл) пропускали через сітку (200 мкм, «Волзька мануфактура», РФ) для видалення слизу, після чого центрифугували (1500 g) при 4 °C протягом 15 хв (центрифуга Z216 MK, Hermle Labortechnik GmbH, Німеччина).

Гранули ресуспендували й вимірювали загальний обсяг клітин на ветеринарному гематологічному аналізаторі (Abacus Junior Vet, Diatron, Угорщина). Супернатанти видаляли та зберігали замороженими при температурі -20 °C до аналізу рівня ейкозаноїдів. Рівень $ПГЕ_2$, $ЛТВ_4$ та цисЛТ у зразках РБАЛ оцінювали за допомогою імуноферментного аналізу (Cayman Chemical, США) відповідно до інструкцій виробника.

Аналіз утворення простагландину та лейкотрієну в цільній крові щурів

Забір крові, лікування, стимуляція та кількісне визначення ейкозаноїдів. Цільну кров ретроорбітально відібрали з 4 щурів чоловічої статі лінії Вістар Хан IGS (Charles River Laboratories, Франція). Кров, яку попередньо знезаражували ізофлураном, поміщали в пробірки з гепарином, розмішували, розбавляли середовищем RPMI (1:1), а потім крапельно розподіляли у 24-лунковий планшет (470 мкл на лунку). У повтор додавали BRO для досягнення кінцевої концентрації 1, 3, 10, 30, 100 і 300 мкг/мл і через 5 хв додавали A23187 в концентрації 15 мкг/мл. Планшети інкубували при температурі 37 °C протягом 120 хв. Щоб зупинити реакцію, планшети поміщали на лід на 5 хв, а потім центрифугували (300 g) протягом 10 хв при температурі 4 °C. Супернатанти збирали, аліквотували та зберігали при температурі -80 °C до визначення рівня ейкозаноїдів. Рівні $ЛТВ_4$, цисЛТ та $ПГЕ_2$ визначали кількісно з використанням комплектів ОВНС (Cayman Chemical, США) відповідно до інструкцій виробника.

Аналіз утворення лейкотрієну в клітинах крові людини

Клітини крові людини та виділення клітин. Нейтрофіли та моноцити були виділені з лейкоцитарної плівки здорових дорослих добровольців в Інституті трансфузійної медицини університетської лікарні Єни (Німеччина). Нейтрофіли відразу були виділені шляхом осадження в декстрані та центрифугування на подушках Nycoprep (PAA Laboratories, Австрія) з подальшим гіпотонічним лізисом еритроцитів, як описано раніше [22]. Моноцити відділили від мононуклеарних клітин периферичної крові шляхом їх прилипання до стінок колби, як описано раніше [23]. Насамкінець клітини ресуспендували в PBS з pH 7,4 що містить 1 мг/мл глюкози та 1 мМ $CaCl_2$ (буфер PGC).

Аналіз на цитотоксичність в інтактних нейтрофілах та моноцитах людини. Життєздатність нейтрофілів і моноцитів проаналізовано МТТ-методом (відновлення 3-(4,5-диметил-2-тіазоліл)-2,5-дифеніл-2H-тетразол броміду (МТТ) до формазану), як описано раніше [24]. До клітин, що були

Продовження на стор. 28.

Я. Зайбель, М. Воннеманн, О. Верц, М.Д. Леннер

Багаторівневий підхід до дослідження механізму протизапальної активності комбінованого рослинного лікарського засобу, що містить екстракти трави чебрецю та коренів первоцвіту

Продовження. Початок на стор. 27.

внесені в 96-лункові планшети, додавали тестові сполуки або розчинник (з кінцевою концентрацією 0,375% етанолу). Зразки інкубували протягом 30 хв при температурі 37 °C. Позитивний контроль для лізису клітин – 1% тритон або 16,6% етанол.

Утворення $ЛТВ_4$ в інтактних нейтрофілах людини. Нейтрофіли (5×10^6 клітин/мл PGC-буфера) попередньо інкубували з досліджуваними сполуками чи розчинником (0,025% етанол) протягом 10 хв при температурі 37 °C, а потім стимулювали 10 хв з іонофором A23187 (2,5 мкМ). Реакцію зупиняли додаванням 1 мл метанолу та 30 мкл 1N HCl. Після цього додавали 500 мл PBS і 200 нг $ПГВ_1$ (внутрішній стандарт). Зразки піддавали твердофазній екстракції за допомогою ВЕРХ на колонках C18 (100 мг, UCT, США) та аналізували методом зворотно-фазової високоефективної рідинної хроматографії (RP-HPLC), як описано раніше [25]. Рівень $ЛТВ_4$ був розрахований на основі PGB_1. Рівні цисЛТ: C_4, D_4 та E_4 (визначені за допомогою комплекту імуноферментного аналізу; зазначено в наступному параграфі) – були нижчими за межу виявлення.

Утворення цисЛТ в інтактних моноцитах людини. Моноцити (1×10^6 клітин/мл у буфері PGC) інкубували з досліджуваними сполуками чи розчинником (0,025% етанолу) протягом 10 хв при температурі 37 °C, а потім стимулювали 10 хв з іонофором A23187 (2,5 мкМ). Щоб зупинити реакцію, планшети поміщали на лід на 5 хв, а потім центрифугували (500 g) протягом 10 хв при температурі 4 °C. Супернатанти аналізували на рівень цисЛТ, використовуючи набори імуноферментного аналізу для виявлення $ЛТС_4$, D_4 та E_4 відповідно до інструкції виробника (Sapphire Biosciences, Австралія).

Активність очищеної 5-ЛО. Рекомбінантна 5-ЛО людини була експресована в клітинах *E. coli* BL21 (DE3), які трансформували за допомогою pT3-5LO й очистили, використовуючи колонку із сорбентом АТФ-агарозою [26]. 5-ЛО (0,5 мкг/мл PBS; pH 7,4; 1 мМ ЕДТА, 1 мМ АТФ) попередньо інкубували протягом 10 хв при температурі 4 °C із досліджуваними сполуками чи розчинником (0,025% етанол), попередньо нагрітим протягом 30 с до температури 37 °C, та 2 мМ $CaCl_2$ і 20 мкМ АК. Реакцію зупиняли через 10 хв при температурі 37 °C додаванням льодового метанолу та $ПГВ_1$. Сформовані метаболіти (всі транс-ізомери $ЛТВ_4$ та 5-H(P)ETE) піддавали твердофазній екстракції та аналізували за допомогою ВЕРХ на C18-колонках, як описано вище. Інгібування активності 5-ЛО за допомогою досліджуваних сполук розраховували як відсоток від утворення основного продукту 5-ЛО.

Статистика. Дані дослідження in vivo представлені як окремі величини та їхні середні значення у вигляді діаграми розсіювання. Оцінка статистичних даних у порівнянні з контролем ЛПС/розчинник здійснювалась одноособовим аналізом дисперсії (ANOVA) за допомогою одностороннього дисперсійного аналізу з подальшим апостеріорним множинним порівнянням Даннета з логарифмічним перетворенням даних.

Для експериментів in vitro результати виражалися як середнє арифметичне ± середнє квадратичне відхилення повторів в одному експерименті (цільна кров щура) або як середнє арифметичне ± стандартна похибка середнього, отриманих на підставі як мінімум двох незалежних експериментів для кожної окремо взятої одиниці даних (клітини крові людини та ізольована 5-ЛО). Значення IC_{50} були розраховані методом нелінійної регресії. Статистичний аналіз та наближення проводилися за допомогою програми GraphPad Prism 7 (GraphPad Software Inc., США). Значення $p<0,05$ вважалося статистично значущим.

Результати

Вплив BRO на маркери запалення у тваринній моделі запалення легень

Протизапальний потенціал BRO досліджувався в моделі щурів із ЛПС-індукованим запаленням легень після перорального введення BRO в трьох дозах (14, 68 та 339 мг/кг), що відповідають 0,2-; 1- та 5-кратному еквіваленту рекомендованої добової дози для людини.

Інтратрахеальне введення ЛПС (100 мкг на одного щура) призвело до розвитку сильної запальної реакції в легенях, що характеризується збільшенням загальної кількості клітин (рис. 1а), які складаються переважно з гранулоцитів (77±8% у групі з ЛПС проти 12±3% у здорових тварин), та вивільненням ейкозаноїдів $ПГЕ_2$ (рис. 1б), $ЛТВ_4$ (рис. 1в) та цисЛТ (рис. 1г), рівень яких вимірювали в РБАЛ через 48 год після стимуляції.

Лікування з BRO мало наслідком дозозалежне ослаблення запалення, що змінювалося на таку ж величину, що й референтний контроль з DEX (5 мг/кг). Зокрема, після введення BRO в середній та високій дозах (68 і 339 мг/кг) загальна кількість клітин і вміст $ЛТВ_4$ у РБАЛ повернулися до початкових рівнів.

Ефекти BRO на $ЛТВ_4$ і $ПГЕ_2$, виділених із цільної крові щурів

Щоб оцінити, чи має BRO безпосередній вплив на вивільнення ейкозаноїдів із лейкоцитів, ми досліджували його ефекти на утворення ейкозаноїдів у цільній крові щурів, стимульованої Ca^{2+}-іонофором A23187, що зазвичай використовується як агент для індукування утворення 5-ЛО. Стимуляція крові підвищила вивільнення $ЛТВ_4$ та $ПГЕ_2$ з 0,178±0,026 до 9,8±3,0 нг/мл та з 1,8±0,3 до 7,5±0,5 нг/мл відповідно.

BRO виявив залежну від концентрації інгібуючу дію на вивільнення $ЛТВ_4$ і $ПГЕ_2$ в діапазоні концентрацій з 0,3 до 300 мкг/мл при значеннях IC_{50} 8,6 та 70,0 мкг/мл для $ЛТВ_4$ та $ПГЕ_2$ відповідно (рис. 2).

Через досить слабку інгібуючу дію BRO на $ПГЕ_2$ та результати досліджень in vitro, які свідчать про відсутність інгібування овечої ЦОГ-1 та людської рекомбінантної ЦОГ-2 при концентраціях до 300 мкг/мл (неопубліковані дані), ми зосередили наші дослідження на впливі BRO на лейкотрієнову гілку метаболічного шляху арахідонової кислоти.

Вплив BRO на вивільнення цисЛТ та $ЛТВ_4$ з клітин крові людини

Щоб з'ясувати, чи можна результати, отримані на щурах, екстраполювати на людину, ми оцінили вивільнення ЛТВ4 і цисЛТ з A23187-стимульованих нейтрофілів і моноцитів людини відповідно. Щоб точніше визначити активні речовини в BRO, ми також включили в аналіз екстракти трави чебрецю та кореня первоцвіту. Аналіз на цитотоксичність проводився для діапазону концентрацій з 0,4 до 100 мкг/мл для всіх тестових елементів, які використовувалися в аналізі (дані не показані).

Так само, як і в цільній крові щурів, BRO виявляв залежну від концентрації інгібуючу дію на утворення $ЛТВ_4$ у нейтрофілах людини (рис. 3а). Повне інгібування досягалося при 100 мкг/мл зі значенням IC_{50} 40,6 мкг/мл. Екстракти чебрецю та первоцвіту проявляли аналогічну активність зі значеннями IC_{50} 27,8 та 34,3 мкг/мл відповідно. Крім того, екстракт чебрецю та BRO також значно інгібували вивільнення цисЛТ із моноцитів людини (рис. 3б) зі значеннями IC_{50} 10,6 та 12,2 мкг/мл відповідно, тоді як екстракт первоцвіту демонстрував слабший вплив на вивільнення цисЛТ (IC_{50} 30,4 мкг/мл). Тому подальші експерименти були зосереджені на такому компоненті BRO, як трава чебрецю.

Інгібування ферментативної активності 5-ЛО за допомогою BRO, екстракту чебрецю та окремих хімічних сполук

5-ЛО є ферментом, який каталізує перші основні етапи біосинтезу ЛТ. Щоб оцінити, чи має місце ефект BRO та екстракту чебрецю в клітині через безпосереднє пригнічення активності 5-ЛО, ми досліджували вплив BRO та екстракту чебрецю на очищену рекомбінантну 5-ЛО людини в безклітинній системі. Дійсно, BRO та екстракт чебрецю інгібують активність 5-ЛО зі значеннями IC_{50} 3,4 та 18,7 мкг/мл відповідно (рис. 4а).

Ми також намагалися визначити окремі хімічні сполуки, що потенційно зумовлюють активність екстракту чебрецю. Тимохінон, розмаринова кислота, тимол, карвакрол та метаболіт фази II сульфат тимолу інгібують активність 5-ЛО зі значеннями IC_{50} 1,1; 7,7; 16,0; 24,5 та 89,4 мкг/мл відповідно (рис. 4б). Середній базальний рівень синтезу 5-ЛО (контроль – 100%) в усіх проведених експериментах був 643±325 мкг/мкл (середнє значення ± середнє квадратичне відхилення).

Обговорення

Беручи до уваги клінічно підтверджену ефективність препарату Бронхипрет® ТП у пацієнтів з гострим бронхітом [2], наша мета полягала в тому, щоб з'ясувати механізми дії препарату та виявити окремі інгредієнти, що сприяють його фармакодинамічній активності.

На жаль, реплікація стану індукованого вірусом гострого самолімітованого бронхіту в тваринних моделях є доволі складною через відмінність чутливості до вірусних патогенів; тому ми досліджували ефекти перорального введення BRO на більш механістичній тваринній моделі запалення легень, спричиненого інтратрахеальним введенням ЛПС. Як повідомлялося раніше, ця модель є придатною системою для вивчення самолімітованого запалення бронхів у тварин через подібність до гострого бронхіту, хоча в ній відсутня вірусна етіологія, характерна для гострого бронхіту в людей [27]. ЛПС зумовлює сильні неспецифічні імунні реакції в легенях, що призводять до інфільтрації лейкоцитів та набряку легень. Ця реакція

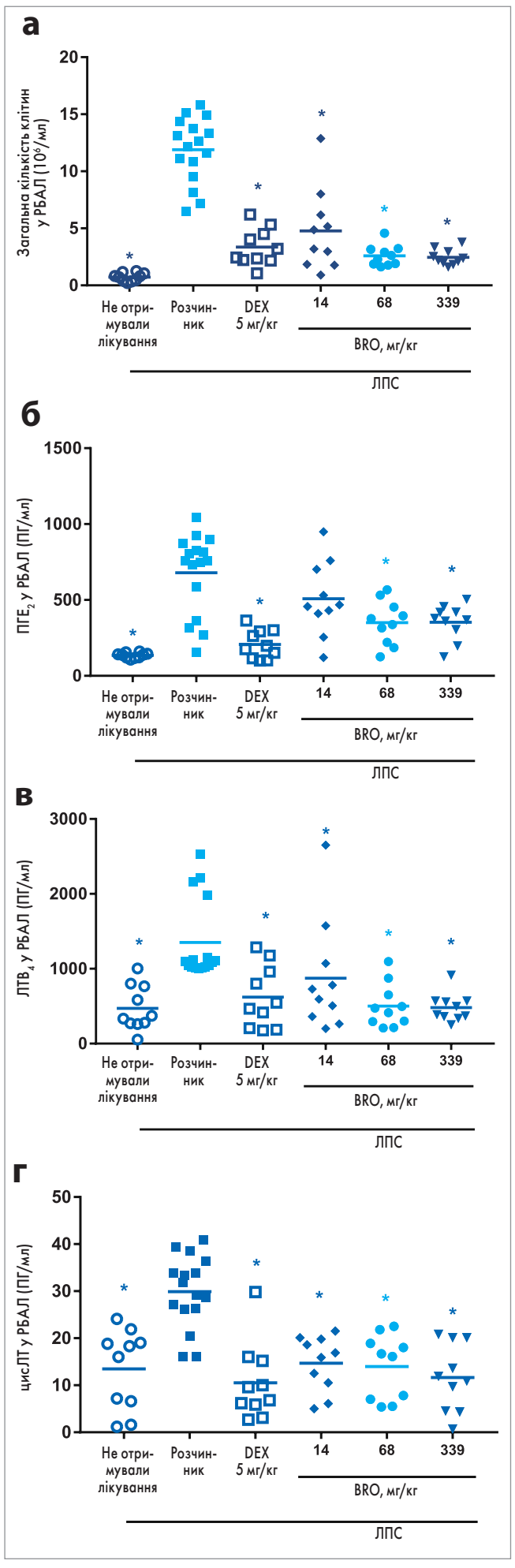


Рис. 1. Аналіз впливу BRO на маркери запалення в РБАЛ. Пероральне лікування BRO значно знижує загальну кількість клітин (а), $ПГЕ_2$ (б), $ЛТВ_4$ (в) і рівень цисЛТ (г) у РБАЛ щурів з інтратрахеально ЛПС-індукованим запаленням. Дані виражені як окремі величини та їхні середні значення

*Примітки: *статистично значимі в порівнянні ЛПС/розчинник; $p<0,05$; ANOVA з логарифмічним перетворенням даних + тест Даннета.*

опосередкована різними лейкоцитами (включно з нейтрофільними гранулоцитами та моноцитами). На підставі результатів попереднього дослідження з використанням сиропу Бронхипрет® ТП [5] ми проаналізували окремі запальні показники через 48 год після введення ЛПС після двох процедур із BRO в дозах, що відповідають 0,2-; 1- та 5-кратному еквіваленту рекомендованої добової дози для людини. Лікування тварин з використанням BRO демонструвало яскраво виражений позитивний вплив на ступінь запалення, що виражався значним зменшенням міграції лейкоцитів у легені (рис. 1а).

Такі результати чітко вказують на протизапальну ефективність перорального BRO в клінічно значимих еквівалентах дози in vivo. Крім того, терапія BRO мала наслідком ослаблення збільшення кількості прозапальних ейкозаноїдів $ПГЕ_2$, $ЛТВ_4$ та цисЛТ (рис. 1б-г). З цього можна зробити висновок, що потенційним механізмом дії BRO є прямий чи непрямий вплив на метаболічний шлях АК. Для подальшої характеристики інгібуючого ефекту BRO на метаболічний шлях АК кислоти ми вивчали вплив цієї комбінації на утворення ейкозаноїдів в in vitro моделі стимульованої крові щурів. Вивільнення $ЛТВ_4$, індуковане іонофором, суттєво інгібується при додаванні BRO (IC_{50} 8,6 мкг/мл), натомість вплив на вивільнення $ПГЕ_2$ був менш значним (IC_{50} 70,0 мкг/мл). Цей висновок демонструє, що BRO безпосередньо впливає на вивільнення ейкозаноїдів з лейкоцитів в умовах in vitro. Оскільки вплив на вивільнення $ЛТВ_4$ був значно сильнішим, ніж пригнічення синтезу $ПГЕ_2$, і тести in vitro виявили, що BRO не впливає на активність ферменту ЦОГ-2 (неопубліковані дані), ми зосередили наші зусилля на дослідженні ефектів BRO на лейкотрієнову гілку метаболічного шляху АК. Наші дослідження на лейкоцитах людини підтвердили, що інгібуюча активність BRO на вивільнення ЛТ, виявлена на щурах, спостерігається і в клітинах людського походження (рис. 3).

Провівши тестування BRO та його окремих компонентів – екстрактів трави чебрецю та коренів первоцвіту, ми очікували отримати інформацію про те, які саме компоненти BRO зумовлюють цю фармакодинамічну активність. Найсильніший інгібуючий ефект (найнижчі значення IC_{50}) на вивільнення ЛТ спостерігався для BRO та екстракту чебрецю (рис. 3), що спонукало нас зосередити увагу в подальших аналізах саме на останньому. Крім того, цисЛТ (рис. 3б) був більш сприйнятливий до інгібування, ніж $ЛТВ_4$ (рис. 3а).

Той факт, що BRO порушував вивільнення як цисЛТ, так і $ЛТВ_4$, свідчить про те, що цей процес зумовлює його інтерференція з 5-ЛО – ключовим ферментом біосинтезу ЛТ. Дійсно, як BRO, так і екстракт чебрецю сприяли значному інгібуванню активності 5-ЛО (рис. 4а); це підтверджує гіпотезу про те, що активність 5-ЛО є фармакологічною мішенню BRO. Ці результати також підтверджують раніше опубліковані дані для сиропу Бронхипрет® ТП [5].

Раніше були описані різні протизапальні властивості кількох окремих хімічних компонентів екстракту чебрецю. Серед цих сполук протизапальну активність найкраще було досліджено в монотерпенового фенолу тимолу й карвакролу [28-30]. Крім того, встановлено, що таніни, які містяться в розмариновій кислоті, мають протизапальну активність і також перешкоджають утворенню ейкозаноїдів [31]. Щоб ідентифікувати основні активні компоненти екстракту трави чебрецю, ми оцінили інгібуючу дію тимолу, карвакролу та розмаринової кислоти в аналізі з 5-ЛО. Щоб збільшити релевантність наших результатів в експериментах in vivo, у яких було

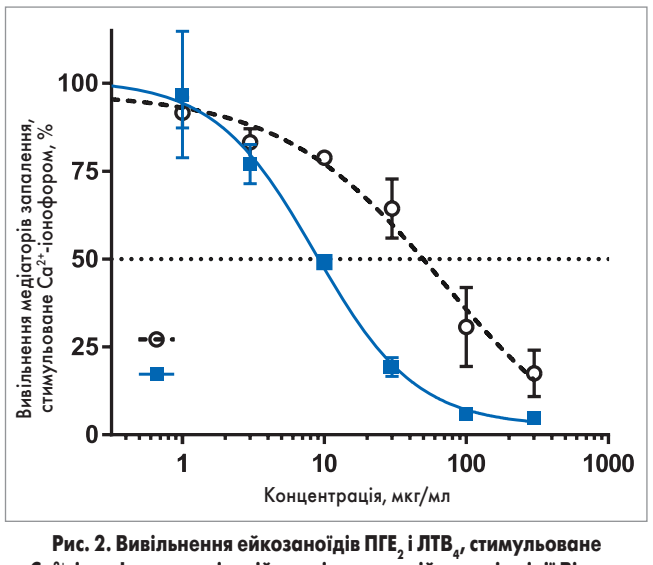


Рис. 2. Вивільнення ейкозаноїдів $ПГЕ_2$ і $ЛТВ_4$, стимульоване Ca^{2+}-іонофором, у цільній крові, отриманій у щурів лінії Вістар, у присутності зростаючої концентрації BRO

Примітки: дані виражені як середні значення ± середнє квадратичне відхилення; n=2 (повтори в одному експерименті).

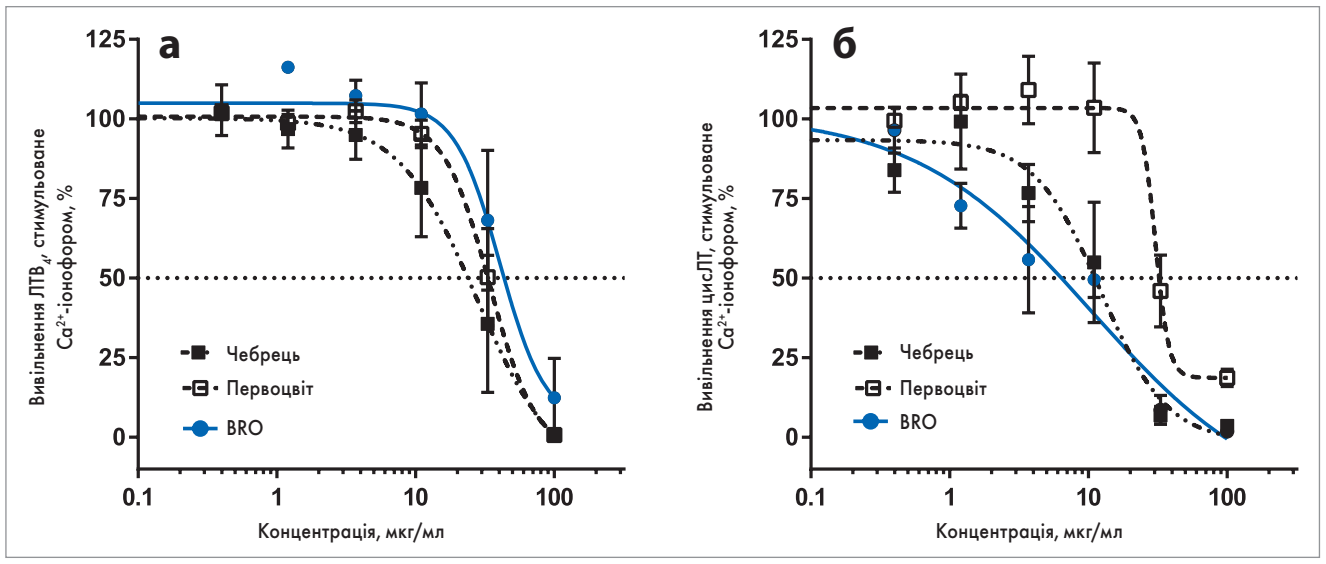


Рис. 3. Вивільнення ейкозаноїдів $ЛТВ_4$ з нейтрофілів людини (а) і цисЛТ (б) з моноцитів людини, стимульоване Ca^{2+}-іонофором, у присутності зростаючої концентрації BRO або окремо екстрактів чебрецю й первоцвіту

Примітки: дані виражені як середні значення ± стандартна похибка середнього; n=3 (окремі експерименти).

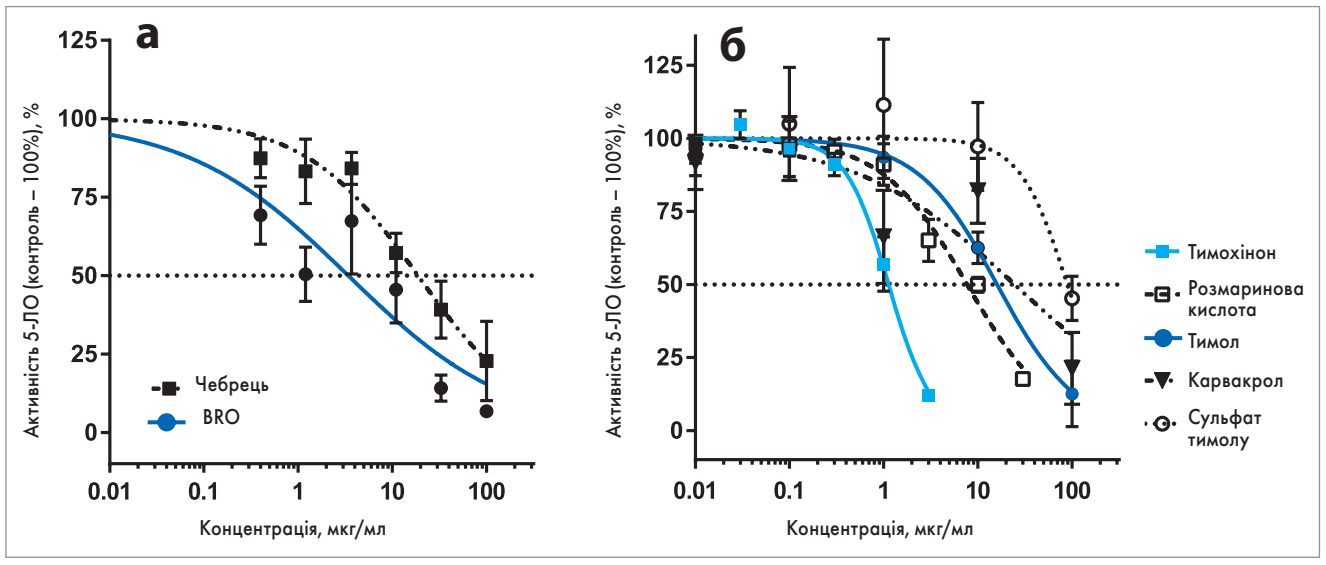


Рис. 4. Інгібування ферментативної активності очищеної рекомбінантної 5-ЛО за допомогою BRO та екстракту чебрецю (а) й окремих сполук тимолу, сульфату тимолу, карвакролу, тимохінону і розмаринової кислоти (б)

Примітки: дані виражені як середні значення ± стандартна похибка середнього; n=3-4 (окремі експерименти). Базальний рівень синтезу 5-ЛО (контроль – 100%) становив 643±325,3 мкг/мкл (середнє значення ± середнє квадратичне відхилення).

продемонстровано швидкий метаболізм тимолу [32], ми також включили в дослідження метаболіти тимолу фази I та фази II – тимохінон і сульфат тимолу. Як повідомлялося, метаболіт фази I тимохінон [33], який також входить до складу чебрецю, є потужним інгібітором активності 5-ЛО, а отже, біосинтезу ЛТ [18]. Хоча всі окремі компоненти демонстрували певну інгібуючу активність на 5-ЛО, значення IC_{50} перебувало в аналогічному діапазоні, що й для екстракту трави чебрецю. Зважаючи на низький відносний уміст (<2%; дані не наведені) окремих компонентів екстракту чебрецю, ймовірно, жоден з них не міг би самостійно зумовлювати активність екстракту чебрецю. Схоже, що інгібування 5-ЛО екстрактом чебрецю та BRO відбувається шляхом реалізації сукупності індивідуальних пригнічувальних властивостей кількох активних інгредієнтів. Стосовно метаболітів тимолу не передбачається, що концентрація сульфату тимолу, необхідна для відповідного інгібування 5-ЛО, буде досягнута після перорального введення клінічної дози (Kohlert та ін. описали C_{max} 93мг/мл для сульфату тимолу в плазмі людини після прийому 1 таблетки препарату Бронхипрет® ТП [32]). Отже, суттєвий внесок сульфату тимолу у зниження рівня ЛТ у нашій моделі щурів теж, вочевидь, є малоймовірним. Тимохінон показав найвищу ефективність у нашому аналізі. На жаль, відсутність біоаналітичних даних після перорального введення BRO не дозволяє проводити будь-яку суттєву оцінку in vivo релевантності тимохінону в складі BRO на інгібування ЛТ. Результати цих експериментів вказують на те, що, хоча переважно компонент чебрецю зумовлює протизапальну активність BRO, необхідна комбінація з первоцвітом, щоб забезпечити повний діапазон фармакодинамічної активності згаданої комбінації екстрактів. Наприклад, на моделі індукованого лимонною кислотою кашлю в морської свинки ми змогли показати, що BRO має заспокійливу дію на кашель [34] і що це переважно пов'язано з вмістом у ньому екстракту первоцвіту.

Наші дані доповнюють попередні результати, отримані Fachini-Queriroz і співавт. [35], які вивчали позитивний вплив ефірної олії Thymus vulgaris та її терпенових компонентів – тимолу й карвакролу – з використанням in vivo (плеврит у щурів, індукований карагінаном) та in vitro (хемотаксис лейкоцитів, виділених з плевральної порожнини щурів) моделей запального набряку.

Отже, інгібування 5-ЛО може розглядатися як один з механізмів, що зумовлює протизапальний ефект BRO, який спостерігався in vivo. Проте остаточне підтвердження інгібування 5-ЛО in vivo наразі відсутнє; зниження рівня ЛТ, яке ми спостерігали на моделі щурів, може мати вторинну природу для зменшення міграції запальних клітин і бути зумовленим іншими непов'язаними механізмами.

Подальші дослідження мають надати більш детальну інформацію про фармакокінетику компонентів BRO для виявлення біодоступних речовин, які співвідносяться з фармакодинамічним ефектом в організмі людини. Крім того, дослідження, що оцінюють вплив на інший тип медіаторів запалення та метаболічні шляхи цитокінів без участі ейкозаноїдів, мають повністю охарактеризувати профіль фармакологічної активності BRO.

Висновки

Бронхипрет® ТП – рослинний лікарський засіб, який успішно застосовується для лікування гострого бронхіту, – демонструє значну протизапальну активність у тваринній моделі ЛПС-індукованого запалення легень та інгібування утворення ейкозаноїдів. Дослідження in vitro, проведені зі стимульованими клітинами крові щурів і людини, показали, що суміш екстрактів чебрецю/первоцвіту інгібує переважно вивільнення ЛТ і що 5-ЛО може стати прийнятною фармакологічною мішенню. Інгібуюча активність встановлена передусім у компоненті екстракту чебрецю, де були виявлені декілька активних індивідуальних хімічних компонентів, які, можливо, сприяють його 5-ЛО-інгібуючій активності. Наші висновки є базою для подальшого з'ясування зв'язків фармакокінетики/фармакодинаміки, які доповнюють наше розуміння фармакологічних механізмів суміші екстрактів чебрецю/первоцвіту в препараті Бронхипрет® ТП.

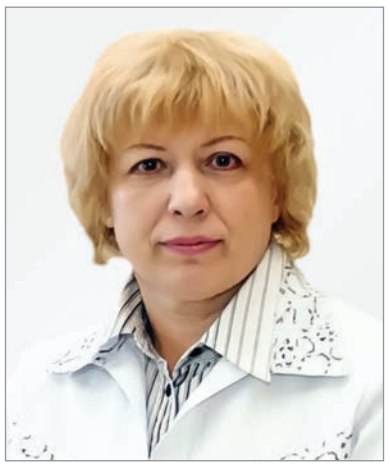
Стаття друкується в скороченні.

Список літератури знаходиться в редакції.

Seibel J., Wonnemann M., Werz O., Lehner M.D. A tiered approach to investigate the mechanism of anti-inflammatory activity of an herbal medicinal product containing a fixed combination of thyme herb and primula root extracts. Clinical PhytoscienceInternational Journal of Phytomedicine and Phytotherapy 2018; 4: 4. DOI 10.1186 / s40816-018-0062-2.

І.Л. Височина, ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України»

Мукоциліарний кліренс: значення та можливості корекції його порушень при інфекціях дихальних шляхів у практиці сімейного лікаря



І.Л. Височина

Комплексний ефективний захист дихальних шляхів здійснюється за допомогою природних механізмів (аеродинамічна фільтрація, мукоциліарна транспортна система, кашель) і факторів неспецифічного і специфічного протиінфекційного захисту, функціонування яких дозволяє забезпечити очисну дренажну функцію дихальних шляхів та відновлення порушених структур і функцій респіраторної системи.

Мукоциліарна система – це система війок і келихоподібних клітин миготливого епітелію і трубчасто-ацинозних бронхіальних залоз підслизового шару. Один з перших описів війок відноситься до 1835 року, і на сьогодні відомо, що на кожній клітині міститься близько 100-250 рухливих клітинних придатків, званих віями, шириною 0,3 мкм і довжиною 5 мкм, які б'ють близько 1000 разів на хвилину, або 12-15 Гц. Ця «наномашина» складається з більш ніж 600 білків на додаток до різних ферментів і інших молекулярних комплексів, які беруть участь в їх рухливості, а численні мітохондрії знаходяться в цитоплазмі в апікальній частині, забезпечуючи активний метаболізм у цій області клітини. Ця структура разом з великою кількістю підслизових залоз і келихоподібних клітин, які забезпечують продукцію слизу, і є мукоциліарною системою. Координаційна міжклітинна взаємодія з розчинними субстанціями секрету – найважливіший фактор ефективного функціонування повітряноопровідних шляхів, легеневої паренхіми і сурфактантної системи в фізіологічних умовах.

Відомо, що гомеостаз дихальної системи забезпечується багатьма фізіологічними механізмами, серед яких одним із найважливіших і найбільш вивчених є мукоциліарний кліренс, – кашлем, складною архітектонікою бронхів, адаптивним імунітетом слизових і диспергаційним транспортом (переміщенням різного роду патогенного субстрату з бронхів шляхом диспергування і перенесення частинок бронхоальвеолярного вмісту з потоком повітря). Секрет з невеликою в'язкістю і пружністю видаляється з бронхів переважно за допомогою мукоциліарної системи, а більш в'язкий – кашльовим диспергаційним транспортом, при чому надмірно текучий слиз погано видаляється мукоциліарним транспортом (Запевалов П.П., 1982; Амеліна Е.Л. і співавт., 2006). Отже, мукоциліарний транспорт ефективний тільки в певному діапазоні фізичних властивостей бронхолегеневого секрету. Процеси бронхіальної і альвеолярної секреції і транссудації, які безперервно функціонують, формують слизовий покрив дихальної трубки, яка має різноманітні захисні властивості: видалення інгаляційних частинок, бактерій, продуктів метаболізму, антибактеріальні і антивірусні властивості, захист слизової оболонки дихальних шляхів від пошкоджень, пов'язаних з коливаннями температури і вологості повітря (King M. et al., 1985).

Слиз – це в'язкопружний гель, який утворює тонку захисну плівку 10-15 мкм на поверхні слизової оболонки дихальних шляхів, складний водний розчин ліпідів, глікокон'югатів і білків. У здорових дихальних шляхах слиз утворює двошарову структуру над епітелієм, причому поверхнево-активна речовина розділяє гелеві і зольні шари. Слиз війкового «килима» оновлюється кожні 20-30 хв, хоча ці значення сильно відрізняються навіть серед здорових людей.

Секрет слід розглядати як фільтр, що постійно оновлюється. Верхній шар секрету формується в основному за рахунок муцинів – групи високоглікозильованих протеїнів; 5-10% бронхіального слизу становлять нейтральні і кислі глікопротеїни, що визначають в'язкість бронхіального секрету і в значній мірі залежать від внутрішніх і міжмолекулярних дисульфідних і водневих зв'язків, руйнування яких призводить до зменшення в'язкості. Муцини (до 2% об'єму слизу дихальних шляхів) кодуються специфічними генами MUC і являють собою довгі, ниткоподібні складні глікокон'югати, що складаються з лінійного пептидного ланцюга (апомуціна) і сотні вуглецевих О-зв'язаних бічних ланцюгів і N-зв'язаних гліканів, зв'язаних один з одним. Ліпіди, що становлять 0,3-0,5%, представлені в основному фосфоліпідами з альвеол і бронхіол. Секрет за фізико-хімічною структурою є багатокомпонентним колоїдним розчином, що забезпечує ефективність мукоциліарного транспорту.

Механізми формування патологічно зміненого секрету (мокроти) визначають тяжкість порушень дренажної функції дихальних шляхів. Нерідко їх патогенетичне значення недооцінюється клініцистами, що звужує обсяг адекватних заходів, спрямованих на корекцію та відновлення мукоциліарного кліренсу.

Клінічними проявами порушення мукоциліарного кліренсу при інфекціях, алергії та інших патологічних станах є кашель, відходження в'язкого слизового мокротиння, хрипи, бронхіальна обструкція, задишка. При різних патологічних станах в'язкість і еластичність секрету можуть змінюватися по-різному, що обумовлює необхідність індивідуального підходу і вибору фармакологічного препарату. Засоби, що полегшують виведення мокротиння, – це муколітики, мукокінетики, мукорегулятори, препарати, що стимулюють відхаркування, мукогідранти, бронхолітики, комбіновані протикашльові препарати та ін.

Мукорегулятори відносяться до муколітичних препаратів непрямої дії, регулюють вироблення слизу залозистими клітинами і нормалізують їх секреторну функцію, поліпшують мукоциліарний кліренс шляхом нормалізації в'язкості та реологічних властивостей слизу незалежно від вихідного патологічного стану. Найбільш відомими препаратами цієї групи є карбоцистеїн та його похідні. Карбоцистеїн був синтезований у 1930 році, а з 1960 року застосовується як мукорегулятор при респіраторних захворюваннях. Карбоцистеїн (карбоксиметил-цистеїн) походить від цистеїну, але в той же час має деякі характеристики, що принципово відрізняють його як від ацетилцистеїну, так і від похідних бензиламінів.

Карбоцистеїн уповільнює продукцію кислих муцинів, зменшує число келихоподібних клітин і тим самим знижує гіперсекрецію слизу у відповідь на запалення. Наслідок дії карбоцистеїну обумовлений одночасно мукорегулюючим і муколітичним ефектами. Механізм його дії пов'язаний із сіаловою трансферазою – ферментом келихоподібних клітин слизової оболонки бронхів. Карбоцистеїн нормалізує кількісне співвідношення кислих і нейтральних сіаломуцинів бронхіального секрету (зменшує кількість нейтральних глікопептидів і збільшує кількість гідроксісіалоглікопептідів), що нормалізує в'язкість і еластичність слизу. Карбоцистеїн збільшує продукцію сіаломуцинів і здатність розривати дисульфідні зв'язки кислих мукополісахаридів мокротиння, що призводить до деполяризації мукопротеїдів і зменшенню в'язкості бронхіального секрету. Завдяки цьому між шаром в'язкого, патологічного слизу і слизовою оболонкою утворюється шар слизу з нормальними реологічними властивостями. Саме цей слиз контактує з війками миготливого епітелію, які витісняють вгору густий слиз. Це створює умови для нормалізації мукоциліарного кліренсу (Самсигіна Г.А., 2005) і підвищує життєздатність миготливого епітелію. При цьому в'язкий слиз зі зміненими реологічними властивостями евакуюється і видаляється з організму, перебуваючи на поверхні шару «нормального» слизу.

Також під впливом дії карбоцистеїну відбувається редукція келихоподібних клітин, особливо в термінальних бронхах і, як наслідок, зменшується вироблення слизу, активізується діяльність миготливого епітелію, що прискорює мукоциліарний кліренс і сприяє більш швидкому згасанню запалення. Карбоцистеїн має як пряму протизапальну активність (кінін – інгибіція активності сіаломуцинів), так і непряму (поліпшення капілярної перфузії, мікроциркуляції), сприяє регенерації слизової оболонки бронхів, пригнічує місцеві ефекти медіаторів запалення.

Молекулярні механізми впливу карбоцистеїну

S-карбоксиметил-L-цистеїн (карбоцистеїн) покращує в'язкопружні властивості бронхіального слизу in vivo через збільшення відносної пропорції сіаломуцинів бронхіального слизу та сприяє статистично значимому збільшенню активності ферменту легеневої Сіал-трансферази, яка відповідає за приєднання сіалової кислоти до глікопротеїну (Berry, 1992). Однак даний молекулярний механізм впливу карбоцистеїну не є єдиним.

Майже вся сіалова кислота у слизі знаходиться в складі спеціальних глікопротеїнів – муцинів. Ці карбогідратні компоненти муцинів визначають реологічні властивості слизу, в т. ч. в'язкість. Карбоцистеїн пригнічує зумовлене фактором некрозу пухлини (ФНП) підвищення в'язкості і кількості антигенних епітопів

Механізми порушення мукоциліарного кліренсу (МЦК):
• запалення є пусковим механізмом порушення МЦК;
• проникнення патогену в дихальні шляхи, його фіксація на поверхні слизової оболонки, реплікація і цитопатична дія на тканини респіраторної системи призводять до десквамації епітелію з різким наповненням судин мікроциркуляторного русла, підвищення їх проникності
• набряк слизової і підслизового шару; погіршується дренаж дихальних шляхів і виникає кашель, розвиток бронхіальної обструкції;
• збільшення утворення слизу супроводжується зниженням антибактеріальної і противірусної активності секрету (умови для бактеріальної інфекції) за рахунок зменшення в ньому концентрації секреторного IgA, інтерферону, лактоферину, лізоциму – зниження місцевих захисних механізмів;
• змінюється координація і ефективність діяльності війок, фракція гелю починає переважати над золем, що, у свою чергу, сприяє підвищеній адгезії патогенних мікроорганізмів до слизової оболонки дихальних шляхів і створює сприятливі умови для мікробної колонізації;
• одночасно з циліарною дискінезією відбувається перебудова секреторного апарата – часткове заміщення війчастих клітин келихоподібними клітинами, які продукують слиз; гіперплазія бронхіальних залоз, зміна режимів продукції (гіперсекреція слизу). Порушення секреції характеризуються зниженням вмісту кислих гідрофільних сіаломуцинів – зменшення водного компонента і підвищенням вмісту нейтральних гідрофобних фукомуцинів, які відштовхують воду. Кислі муцини впливають на стан сітчастої структури слизу і на її здатність до гідратації. Секрет стає в'язким і густим;
• оксидативний стрес, порушення біосинтезу сурфактанту підвищують адгезивність патогену до слизової. Стагнація в'язкого секрету призводить до порушення вентиляційно-дифузійної функції легенів, що може бути основною причиною дихальної недостатності.
Мокрота – патологічно змінений трахеобронхіальний секрет, до якого в носовій частині глотки і порожнині рота зазвичай домішуються слина і секрет слизової оболонки носа і навколоносових пазух, додаються нативна ДНК, F-актин, фрагменти відторгнутих клітин і бактерій. Тривале перевантаження МЦК призводить до виснаження функціональних можливостей мукоциліарного апарата, до дистрофії і атрофії миготливого епітелію. Бактеріальні ферменти і лізосомальні протеази зруйнованих клітин можуть вдруге видозмінювати сіаломуцини і приводити до втрати ними здатності формувати волокнисті структури, що робить секрет рідким (втрата еластичності).
Таким чином, підсумком будь-якого іритативного, інфекційного або алергічного запалення слизової оболонки ВДШ є зміна кількісних і реологічних властивостей слизу, порушення дренажної функції дихальних шляхів.

«Сіал-Льюїс Х» на глікопротеїні MUC5AC (Ishibashi, 2010), який містить інтегрин-подібний фрагмент. Наявність інтегрин-подібного фрагмента в структурі муцину дозволяє припустити, що молекули муцину взаємодіють одна з одною і з епітелієм, тим самим збільшуючи в'язкість слизу і знижуючи його плинність, а карбоцистеїн нормалізує в'язкість слизу через відновлення балансу сіалових кислот у муцині дихальних шляхів (Ishibashi, 2010).

Одним із шляхів впливу карбоцистеїну на муцини є, ймовірно, його вплив на фермент еластазу нейтрофілів, висока концентрація якої в дихальних шляхах сприяє гіперсекреції слизу в пацієнтів з хронічними обструктивними захворюваннями легень. L-карбоцистеїн знижує продукцію активних форм кисню і також знижує активність еластази нейтрофілів і рівень секреції білка-муцина (MUC5AC) (Yasuo, 2009).

Одним з відомих механізмів впливу муколітиків при їх використанні в терапії гострих респіраторних інфекцій є уповільнення прикріплення бактерій до клітин епітелію верхніх дихальних шляхів. З експериментальних досліджень відомо, що карбоцистеїн зменшує закріплення *S. pneumoniae* (Cakan, 2003) і *Moraxella catarrhalis* (Zheng, 1999) на епітеліальних клітинах глотки людини (через збільшення товщини глікокаліксу клітин епітелію верхніх дихальних шляхів).

Також в експерименті показано, що карбоцистеїн захищає паренхіму легенів від ушкоджуючого ефекту екстракту сигаретного диму, запобігає розвитку емфіземи завдяки антиоксидантній активності, забезпечує зниження апоптозу і гальмування легеневих металопротеїназ MMP-2 і MMP-9 (Hanaoka, 2010). Дослідження показали, що при експерименті у щурів під впливом сигаретного диму збільшується навантаження на дихальну систему *H. influenzae*, спостерігається гіперсекреція слизу і затримка мукоциліарного кліренсу, в той час як використання карбоцистеїну знижувало титри *H. influenzae* і послаблювало гіперсекрецію слизу (Sun, 2010).

Важливо відзначити, що дія карбоцистеїну має противірусну складову у відношенні до сезонного грипу А, що обумовлено зниженням експресії рецепторів до вірусу грипу людини шляхом інгібування внутрішньоклітинного сигнального білка NF-kappaB і підвищенням pH в ендосомі клітини (Yamaya, 2009); також карбоцистеїн знижує експресію розчинних форм молекул міжклітинної адгезії (ICAM-1) в легенях і тим самим пригнічує розвиток риновірусної інфекції (Yasuda H. et al., 2006).

Дослідження M. Asada і співавт. (2012) виявили, що при зараженні респіраторно-синцитіальною вірусною інфекцією in vitro культури епітеліальних клітин людської трахеї використання карбоцистеїну призводило до пригнічення розмноження вірусу, а при профілактичному використанні – до запобігання проникненню віріонів у клітини шляхом зниження мембранної експресії рецепторів до РС-вірусу [47]. Yasuda H. і співавт. (2010) показали, що карбоцистеїн зменшує навантаження РС-вірусу, кількість РНК вірусу РС у клітинах, які були заражені, і нормалізує концентрації IL-6 і IL-8 після інфікування РС-вірусом.

Карбоцистеїн має протизапальний і імуномодулюючий ефект за рахунок впливу на цитокіновий баланс (Yasuda H. et al., 2006); зменшує рівень прозапальних цитокінів (Maccì A. et al., 2009); доведено, що карбоцистеїн зменшує інфільтрацію нейтрофілами та міграцію прозапальних клітин у дихальні шляхи, відновлює пошкоджений ендотелій і пов'язану з цим кашльову чутливість; знижує рівень IL-8, IL-6, рівень цитокінів і 8-ізопростана при хронічному обструктивному захворюванні легень (ХОЗЛ) [15].

Карбоцистеїн пригнічує адгезію бактерій і вірусів на війках епітеліальних клітин [16, 17], крім того, пригнічує прилипання патогенних бактерій за рахунок зменшення адгезивних властивостей епітелію верхніх дихальних шляхів, що може сприяти зниженню частоти респіраторних інфекцій. Карбоцистеїн відновлює секрецію sIgA і кількість сульфгідрильних груп компонентів слизу [32], стимулює секрецію глутатіону в епітеліальних клітинах слизових залоз, має виражену протизапальну і імуномодулюючу активність (Овчаренко С.І., 2002; Клячкіна І.Л., 2008).

Протизапальний ефект характерний для всіх препаратів тіоефірної групи, що впливають на активні форми кисню [13]. Карбоцистеїн підвищує виживаність клітин організму (епітелію дихальних шляхів і клітин імунного захисту) за рахунок зменшення окислювального пошкодження клітин (Yoshida, 2009) і зниження активності запалення, викликаного активними формами кисню. Антиоксидантна дія карбоцистеїну обумовлена зменшенням ендосомного окислення в епітеліальних клітинах дихальних шляхів, що забезпечує захист для клітин респіраторного тракту людини під час окисного стресу [18].

Карбоцистеїн підвищує ефективність антибактеріальної терапії, добре поєднується з ІГКС і бронхолітиками. Дія препарату проявляється на всіх рівнях респіраторного тракту: на рівні як слизової оболонки бронхіального дерева, так і носоглотки, носових пазух і середнього вуха [32].

У цілому карбоцистеїн підвищує активність регенерації слизової оболонки бронхів, зменшує число келихоподібних клітин, потенціює діяльність миготливого епітелію, що покращує мукоциліарний кліренс (Білоусов Ю.Б., 1996; Майданник В.Г., 2005). Прямим показанням для застосування карбоцистеїну є кашель з в'язким мокротинням [6].

Доказова база ефективності Флюдітека (карбоцистеїну)

Дослідження клінічної ефективності карбоцистеїну в терапії захворювань дихальної системи проводяться принаймні з початку 1970-х років (Magliulo, 1975; Fossati, 1975; Primer, 1975). Найбільша кількість досліджень ефективності застосування карбоцистеїну була проведена у пацієнтів, які страждають на інфекції дихальних шляхів.

Доведено, що у пацієнтів, які хворіють на хронічний риніт та ринофарингіт, прийом карбоцистеїну сприяв поліпшенню секреції, усував порушення носового дихання і почуття чужорідного тіла, відновлював нюх (Chezzi, 1987). Також у дітей і дорослих з риносинуситом застосування карбоцистеїну сприяло зменшенню гіперплазії слизової, зниженню слизисто-гнійних виділень, зменшенню набряку та гіперемії слизової (Catalano, 1981).

Г.Л. Балясинська і співавт. (2006) досліджували ефект Флюдітека в комбінації з антибактеріальною терапією (антибіотики пеніцилінового ряду, цефалоспорини III покоління і макроліди) і деконгестантами у дітей з гострим риносинуситом, гострим ексудативним середнім отитом і гострим ринофарингітом. Автори відзначили швидке настання позитивного ефекту при застосуванні препарату Флюдітек і нормалізацію реологічних властивостей слизу при відсутності збільшення обсягу секрету та дійшли висновку щодо ефективності, безпечності та патогенетичної виправданості застосування препарату для лікування запальних захворювань ЛОР-органів у дітей.

Систематичний огляд 34 досліджень, що включали 2064 дитини старше 2 років (Duijvestijn Y.C. et al., 2009), дозволив зробити висновок щодо високого профілю безпеки карбоцистеїну у дітей з ГРЗ [52]. У числі побічних ефектів дуже рідко можна виділити порушення травлення, нудоту, блювоту, біль у шлунку, в поодиноких випадках можуть виникати алергічні реакції.

У дітей з частими респіраторними інфекціями в динаміці терапії препаратом Флюдітек переконливо показано збільшення рівня sIgA в слині в 4 рази. Дослідження ексфоліативних цитограм дітей з інфекційним ринітом та аденоїдітом свідчать про врегулювання процесу фагоцитозу і зменшення кількості мікроорганізмів при включенні препарату Флюдітек у комплекс лікування (Тарасова Г.Д. та співавт., 2005).

У пацієнтів, які страждають на гострий і загострення хронічного риносинуситу, на тлі прийому Флюдітека позитивний ефект (контроль головного болю, утрудненого дихання, виділень з носа, зменшення гнійного ексудату) виникав швидше і в більшої кількості хворих. (Лопатин А.С., 2006). У пацієнтів з гострим і загостренням хронічного гайморит на тлі проведеного лікування карбоцистеїном уже з 3-го дня була встановлена стійка тенденція до зниження суб'єктивної і об'єктивної симптоматики гайморит. До 10 діб дослідження визначалася бактеріологічна санація носового секрету (щодо атипових збудників – до 30 діб) і статистично достовірне поліпшення функції миготливого епітелію (Овчинников А.Ю., 2006).

Метааналіз 6 рандомізованих контрольованих випробувань за участю 497 пацієнтів показав високу ефективність карбоцистеїну як муколітика (Chalumeau M., Duijvestijn Y.C. 2013)

Вивчення терапевтичної ефективності карбоцистеїну при лікуванні гострих обструктивних бронхітів у дітей показало, що при застосуванні Флюдітека середня тривалість бронхообструктивного синдрому і кашлю, а також тривалість госпіталізації знижується майже в 1,5 раза, що дозволяє констатувати, що муколітичний і мукорегулюючий ефект на тлі застосування препарату Флюдітек виявився більш вираженим, ніж у пацієнтів, які отримували амброксол (Балясинська Г.Л., 2010).

У дітей, хворих на астму легкої і середньої тяжкості, на тлі прийому Флюдітек сухий кашель уже до кінця 2-3 діб лікування ставав більш продуктивним і збільшувалася кількість Т-лімфоцитів у хворих з початково зниженими показниками (Єрмакова І.М., 2008).

T. Sumitomo і співавт. (2012) опублікували результати дослідження дії карбоцистеїну на інфекційний процес, спричинений *Streptococcus pneumoniae* в культурі альвеолярних епітеліоцитів людини in vitro. Показано, що застосування карбоцистеїну запобігає адгезії патогену або зменшує її міцність.

Перспективне використання карбоцистеїну в терапії ХОЗЛ. У пацієнтів із ХОЗЛ карбоцистеїн знижував інтенсивність кашлю і поліпшував толерантність до фізичних навантажень (Джумабаєва К.М., 2006). У багатоцентровому рандомізованому дослідженні 709 пацієнтів з ХОЗЛ, яке проводилося в 22 центрах в Китаї, 354 пацієнти приймали карбоцистеїн і 355 – плацебо. Результати показали, що кількість загострень ХОЗЛ на одного пацієнта на рік значно знизилася в групі, де використовували карбоцистеїн у порівнянні з групою плацебо. При цьому ризик загострень ХОЗЛ зменшувався в середньому на 25% (відношення шансів 0,75; 95% ДІ 0,62-0,92, Zheng, 2008).

За даними доказової медицини, карбоцистеїн – ефективний і безпечний засіб для довгострокового лікування ХОЗЛ. Препарат не тільки зменшує частоту загострень, але і сприяє поліпшенню якості життя пацієнтів з ХОЗЛ (Yasuda, 2006). Карбоцистеїн зменшує окислювальний стрес у пацієнтів з ХОЗЛ, поєднаний із серцево-судинними захворюваннями і нейродегенеративними розладами (Maccio, 2009; Yamaya, 2007).

Препарат Флюдітек на основі карбоцистеїну представлений у вигляді добре забуферованого розчину з показником pH, наближеним до нейтрального (6,2-6,5). При прийомі всередину він швидко і практично повністю всмоктується, пікової концентрації в крові досягає протягом 1,5-2 год, терапевтична концентрація зберігається протягом 8 год після прийому. Флюдітек випускається у вигляді сиропу 50 мг/мл (для дорослих) і 20 мг/мл (для дітей). Препарат підвищує ефективність антибіотикотерапії, діє синергічно з бронхолітиками і глюкокортикоїдами, при його використанні відсутній ризик надмірного розрідження мокроти.

ФЛЮДІТЕК
Склад лікарського засобу: *діюча речовина:* карбоцистеїн (carbocisteine); Флюдітек 2%: 1 мл сиропу містить 20 мг карбоцистеїну; Флюдітек 5%: 1 мл сиропу містить 50 мг карбоцистеїну.
Фармакотерапевтична група. Засоби, які застосовують при кашлі та застудних захворюваннях. Муколітичні засоби. Карбоцистеїн. Код АТС R05C B03.
Показання для застосування. Лікування симптомів порушень бронхіальної секреції та виведення мокротиння, особливо при гострих бронхолегеневих захворюваннях, наприклад, при гострому бронхіті; при загостреннях хронічних захворювань дихальної системи.
Протипоказання. Алергічна реакція до будь-якого з компонентів препарату в анамнезі (особливо до метилпарагідроксибензоату або інших солей парагідроксибензоату); пептична виразка шлунка та дванадцятипалої кишки у період загострення; I триместр вагітності, у зв'язку з недостатньою кількістю даних щодо тератогенної та ембріотоксичної дії.
Спосіб застосування та дози. Флюдітек 2%: діти віком від 2 до 5 років – по 1 доз. ст., наповненому до відмітки 5 мл, 2 рази на день; діти віком від 5 років до 15 років – по 1 доз. ст., наповненому до відмітки 5 мл, 3 рази на день. Флюдітек 5% – по 1 дозувальному стаканчику, наповненому до відмітки 15 мл, 3 рази на день.
Побічні ефекти. Дуже рідко можливі розлади травлення, нудота, блювання, біль у шлунку. Через наявність у складі Флюдітеку парагідроксибензоату в поодиноких випадках можуть виникнути алергічні реакції, в тому числі ангіоневротичний набряк, свербіж та шкірне висипання (можливо, віддалені у часі). У разі виникнення побічних ефектів рекомендується зменшити дозу або відмінити прийом препарату.
Категорія відпуску. Без рецепта.
РП № UA/8082/01/01, № UA/8082/01/02, Наказ МОЗ № 593 від 12.07.2013

Висновки

Багатокомпонентний вплив молекули карбоцистеїну на всі ланки та механізми порушень мукоциліарного кліренсу дозволяє стверджувати, що Флюдітек є препаратом вибору при захворюваннях дихальних шляхів.

Флюдітек є безпечним і ефективним препаратом при гострих і хронічних легеневих захворюваннях, що супроводжуються утворенням в'язкого мокротиння (бронхіт, трахеїт, бронхіальна астма, ХОЗЛ) і слизу (риносинусит, отит, фарингіт).

Флюдітек – муколіз без бронхоспазму!

Список літератури знаходиться в редакції.

Реорганізація комунальних закладів охорони здоров'я в комунальні некомерційні підприємства: переваги та особливості

6 квітня 2017 р. Верховною Радою (ВР) України було прийнято Закон України № 2002-VIII «Про внесення змін до деяких законодавчих актів України щодо удосконалення законодавства з питань діяльності закладів охорони здоров'я», відомий як Закон про автономізацію. Він набув чинності 6 листопада минулого року. Якими будуть перші практичні кроки щодо його виконання? Які медичні установи зможуть надавати платні послуги? Чи обов'язково бюджетним установам реорганізовуватись у комунальні некомерційні підприємства (КНП) і як відбуватиметься цей процес?

Фахові роз'яснення стосовно питань, які хвилюють і лікарів, і керівників закладів охорони здоров'я (ЗОЗ), і громадськість, надала **Ірина Володимирівна Сисоєнко, заступник голови Комітету ВР з питань охорони здоров'я, голова підкомітету з питань контролю реалізації медичної реформи**, під час відкритого засідання підкомітету, яке відбулося 28 лютого в МКЦ «Український дім» (м. Київ).

? Які основні положення Закону про автономізацію?

Відповідно до Закону про автономізацію залежно від форми власності ЗОЗ утворюються та функціонують як державні, комунальні, приватні чи засновані на змішаній формі власності.

За організаційно-правовою формою ЗОЗ комунальної власності можуть утворюватися та функціонувати як КНП або комунальні установи.

Утворені в результаті реорганізації шляхом перетворення ЗОЗ-КНП матимуть:

• самостійний баланс та відокремлене майно (у т.ч. кошти), закріплене за ними на праві оперативного управління;

• можливість самостійно затверджувати штатний розпис та відкривати рахунки в установах банків.

Законодавчою новелою є введення визначення «послуга з медичного обслуговування населення (медична послуга)». Це послуга, що надається пацієнту ЗОЗ або фізичною особою-підприємцем (ФОП), яка зареєстрована й одержала в установленому законом порядку ліцензію на провадження господарської діяльності з медичної практики, та оплачується її замовником. Замовником послуги з медичного обслуговування населення можуть бути держава, відповідні органи місцевого самоврядування, юридичні та фізичні особи, у т. ч. пацієнт, страхові компанії, роботодавці.

? Чи може реорганізований заклад бути приватизованим, змінити вид діяльності?

Державні та комунальні ЗОЗ не підлягають приватизації. Також забороняється зміна основного виду діяльності комунального ЗОЗ із медичного обслуговування населення (медична практика) у зв'язку з його реорганізацією.

? Які переваги перетворення бюджетного ЗОЗ у КНП?

Переваги реорганізації ЗОЗ – бюджетної установи в КНП:

• більша самостійність керівника в розпорядженні активами, фінансами, у формуванні кадрової політики ЗОЗ та визначенні його внутрішньої організаційної структури;

• можливість самостійно встановлювати будь-які форми оплати праці працівників, що допускаються законодавством, мотиваційні стимули;

• фінансування не за постатейним кошторисом витрат, а на основі власного фінансового плану;

• право утворювати об'єднання підприємств з іншими ЗОЗ-КНП із метою перерозподілу функцій між ними та оптимізації використання матеріальних, людських і фінансових ресурсів;

• право наймати за договорами підряду лікарів-ФОП, які зареєстровані та одержали відповідну ліцензію на здійснення господарської діяльності з медичної практики.

Джерелами фінансування КНП можуть бути як бюджетні кошти, так і кошти юридичних та фізичних осіб.

! Кошти, не використані протягом бюджетного періоду, не вилучаються та можуть бути застосовані надалі. Невикористання бюджетних коштів не може бути підставою для зменшення фінансування в наступному бюджетному періоді за умови належного виконання договорів про медичне обслуговування населення.

? Як регулюються трудові відносини під час реорганізації ЗОЗ – бюджетної установи в КНП?

Трудові відносини з працівниками реорганізованого ЗОЗ продовжуються, а звільнення під час реорганізації можливе лише у випадку скорочення чисельності (штату).

? Як відбувається перетворення ЗОЗ – бюджетної установи в КНП?

У разі реорганізації ЗОЗ – бюджетної установи шляхом перетворення має місце правонаступництво: до нової юридичної особи-правонаступника (КНП) переходять усе майно, права та обов'язки ЗОЗ – бюджетної установи.

В Україні прийняття рішень про створення, ліквідацію, реорганізацію та перепрофілювання підприємств, установ та організацій комунальної власності відповідної територіальної громади є компетенцією сільських, селищних, міських, обласних рад або об'єднаних територіальних громад.

Відповідна рада приймає рішення про:

• реорганізацію ЗОЗ – бюджетної установи шляхом перетворення в КНП;

• призначення комісії з реорганізації шляхом перетворення ЗОЗ – бюджетної установи, голови комісії та встановлення порядку і строку заявлення кредиторами своїх вимог до ЗОЗ – бюджетної установи, що припиняється. Виконання функцій комісії з реорганізації може бути покладено на орган управління (керівника) ЗОЗ – бюджетної установи, що підлягає реорганізації;

• розмір його статутного капіталу;

• затвердження статуту КНП.

Контроль за виконанням цих рішень може бути доручено виконавчому органу ради відповідної територіальної громади або іншому уповноваженому органу.

! Виконання заходів із реорганізації ЗОЗ шляхом перетворення в КНП (проведення розрахунків із кредиторами ЗОЗ; підготовка проекту передавального акта та створення ЗОЗ – підприємства тощо) здійснюється комісією з реорганізації на підставі даних бухгалтерського обліку ЗОЗ – бюджетної установи та результатів обов'язкової його інвентаризації.

Протягом 3 робочих днів з дати прийняття рішення про реорганізацію ЗОЗ – бюджетної установи державний реєстратор має бути письмово про це повідомлений.

? Чи передбачено преференції для ЗОЗ – бюджетних установ, які першими розпочнуть перетворення в КНП?

Виконання Закону про автономізацію базується на принципах добровільності, спонукання й мотивації, а не примусу, який є звичною тактикою для української системи охорони здоров'я.

Стимул для ЗОЗ змінювати організаційно-правову форму – пільговий режим реорганізації, що діятиме до 31 грудня 2018 р.:

• оцінка майна ЗОЗ не обов'язкова (достатньо результатів інвентаризації);

• кредитори ЗОЗ – бюджетних установ, що реорганізуються, не мають права вимагати виконання незабезпечених зобов'язань, припинення або дострокового виконання зобов'язання чи забезпечення виконання зобов'язання. Згода кредитора на заміну боржника в зобов'язанні в такому разі не вимагається.

? Хто забезпечує управління ЗОЗ – бюджетною установою після початку його реорганізації і відповідає за розрахунки з кредиторами?

До комісії з реорганізації з моменту її призначення переходять повноваження щодо управління ЗОЗ – бюджетною установою. Голова комісії та її члени представляють її у відносинах з третіми особами та виступають у суді від імені ЗОЗ – бюджетної установи, що припиняється. Комісія з реорганізації забезпечує проведення інвентаризації майна ЗОЗ – бюджетної установи, що припиняється, і розрахунків з кредиторами.

! Строк заявлення кредиторами своїх вимог до ЗОЗ – бюджетної установи, що припиняється, не може становити менше 2 і більше 6 місяців із дня оприлюднення повідомлення про рішення щодо реорганізації ЗОЗ – бюджетної установи шляхом перетворення в КНП.

Кожна окрема вимога кредитора (щодо сплати податків, зборів, єдиного внеску на загальнообов'язкове державне соціальне страхування) розглядається, приймається відповідне рішення, яке надсилається

кредитору не пізніше 30 днів із дня отримання ЗОЗ – бюджетною установою, що припиняється, відповідної вимоги кредитора.

Після закінчення строку для пред'явлення вимог кредиторами та задоволення/відхилення цих вимог комісія з реорганізації ЗОЗ – бюджетної установи складає передавальний акт. Він затверджується органом, який прийняв рішення про реорганізацію ЗОЗ – бюджетної установи. Згідно з передавальним актом ЗОЗ-КНП отримує відповідні активи (нерухоме та рухоме майно) та пасиви ЗОЗ – бюджетної установи.

Після закінчення строку на заявлення вимог кредиторами та закінчення процедури реорганізації здійснюється державна реєстрація припинення ЗОЗ – бюджетної установи та державна реєстрація новоствореного ЗОЗ-КНП.

? Хто здійснює управління новоствореним КНП і яким вимогам повинен відповідати його керівник?

Поточне керівництво (оперативне управління) КНП здійснює його керівник.

! Керівник ЗОЗ-КНП призначається на посаду на конкурсних засадах відповідно до постанови КМУ від 27 грудня 2017 р. № 1094 шляхом укладання контракту з виконавчим органом відповідної ради на строк від 3 до 5 років згідно з постановою КМУ від 16 жовтня 2014 р. № 642.

Слід зазначити, що керівник ЗОЗ-КНП має відповідати єдиним кваліфікаційним вимогам, затвердженим МОЗ України.

? Як забезпечуватиметься контроль діяльності новоствореного ЗОЗ-КНП?

Цю функцію виконуватимуть спостережні ради.

! При ЗОЗ, що надають медичну допомогу вторинного і третинного рівня, з якими головними розпорядниками бюджетних коштів укладені договори про медичне обслуговування населення, спостережні ради утворюються обов'язково. При інших ЗОЗ – за рішенням засновника ЗОЗ.

Порядок утворення, права, обов'язки спостережної ради ЗОЗ і типове положення про неї затверджені постановою КМУ від 27 грудня 2017 р. № 1077.

Спостережні ради розглядають питання щодо:

- дотримання вимог законодавства під час медичного обслуговування населення;
- забезпечення прав пацієнтів та їх безпеки (у т. ч. належний розгляд скарг пацієнтів, їх законних представників, членів сім'ї, родичів та реагування ЗОЗ на такі скарги);
- результатів фінансово-господарської діяльності ЗОЗ;
- покращення якості медичного обслуговування;
- розвитку матеріально-технічної бази та інфраструктури ЗОЗ;
- оптимізації організаційної структури ЗОЗ за напрямами його діяльності;
- недоліків діяльності ЗОЗ, помилок і т. ін.;
- здійснення заходів для усунення виявлених порушень.

Продовження на стор. 34.

Алгоритм реорганізації (перетворення) ЗОЗ – бюджетної установи в КНП

Етапи	Терміни	Примітки
Прийняття рішення про реорганізацію ЗОЗ, яке може містити дані про: а) порядок і умови здійснення припинення ЗОЗ шляхом перетворення, у т. ч. відомості про персональний склад комісії з реорганізації, її голову, реєстраційні номери облікових карток платників податків, порядок та строки заявлення кредиторами своїх вимог до ЗОЗ; б) розмір статутного капіталу (але не обов'язково) та найменування новоствореного ЗОЗ – підприємства; в) передання повноважень щодо контролю за виконанням цього рішення виконавчому комітету відповідної ради або іншому уповноваженому органу		
Передача державному реєстратору документів для державної реєстрації рішення про припинення ЗОЗ – бюджетної установи	Протягом 3 робочих днів із дати прийняття рішення	Державному реєстратору надаються: а) оригінал або нотаріально засвідчена копія рішення про припинення ЗОЗ; б) документи, що підтверджують особистість та повноваження особи, яка надає документ (паспорт, нотаріально засвідчена копія довіреності, якщо документи подаються представником за довіреністю)
Державна реєстрація в ЄДР рішення про реорганізацію ЗОЗ	Протягом 24 годин після надходження документів, крім вихідних та святкових днів	
Оприлюднення державним реєстратором рішення про реорганізацію (перетворення) ЗОЗ – бюджетної установи	Протягом 24 годин після надходження документів, крім вихідних та святкових днів	У день проведення реєстраційної дії технічний адміністратор ЄДР забезпечує передачу відповідних даних до інформаційних систем Пенсійного фонду України, податкового органу та служби статистики. Реорганізація шляхом перетворення на відміну від інших видів реорганізації юридичних осіб не є підставою для проведення органами доходів і зборів та органами Пенсійного фонду позапланової перевірки юридичної особи, що перетворюється
Розроблення статуту ЗОЗ-КНП	Один тиждень (орієнтовний строк)	Рекомендується затвердити статут разом із передавальним актом
Прийняття та розгляд вимог кредиторів ЗОЗ (задоволення або відхилення вимог кредитора)	Надання відповіді кредиторам за результатами розгляду – протягом 30 днів із дня отримання вимоги. Задоволення вимог – протягом строку, визначеного рішенням про реорганізацію ЗОЗ (від 2 до 6 місяців)	Кожна окрема вимога кредитора розглядається, після цього приймається відповідне рішення, яке надсилається кредитору не пізніше 30 днів із дня отримання юридичною особою, що припиняється, відповідної вимоги кредитора
Проведення інвентаризації	Один місяць (орієнтовний строк)	До 31 грудня 2018 р. обов'язкова оцінка майна для ЗОЗ, що реорганізуються, не застосовується
Складання комісією з реорганізації передавального акта, який має містити положення про правонаступництво щодо всіх зобов'язань установи, що припиняється, стосовно всіх її кредиторів та боржників, включно із зобов'язаннями, які оскаржуються сторонами	Після закінчення строку для пред'явлення вимог кредиторами	У разі реорганізації усе майно, усі права та обов'язки ЗОЗ переходять до його правонаступника – ЗОЗ-КНП
Затвердження передавального акта радою територіальної громади – органом, який прийняв рішення про припинення ЗОЗ, – **та статуту ЗОЗ-КНП**. Підписання акта головою і членами комісії з реорганізації		До 31 грудня 2018 р. передача нерухомого майна здійснюється на підставі даних бухгалтерського обліку ЗОЗ та результатів обов'язкової його інвентаризації
Подання документів для державної реєстрації створення ЗОЗ-КНП та державної реєстрації припинення ЗОЗ, пакети документів подаються одночасно. *Документи для державної реєстрації новоствореного ЗОЗ*: • заява про державну реєстрацію створення ЗОЗ; • заява про обрання юридичною особою спрощеної системи оподаткування та/або реєстраційна заява про добровільну реєстрацію як платника податку на додану вартість, та/або заява про включення до Реєстру неприбуткових установ та організацій за формами, затвердженими відповідно до законодавства, – за бажанням заявника; • примірник оригіналу (нотаріально засвідчена копія) рішення про створення ЗОЗ-КНП; • примірник статуту ЗОЗ – підприємства; • довіреність, інший документ, який підтверджує повноваження представника ЗОЗ подати документи на реєстрацію; • передавальний акт (примірник оригіналу, нотаріально засвідчена копія). *Документи для державної реєстрації припинення ЗОЗ*: • заява про державну реєстрацію припинення юридичної особи в результаті її реорганізації; • примірник оригіналу (нотаріально засвідчена копія) передавального акта; • довіреність, інший документ, який підтверджує повноваження представника ЗОЗ подати документи на реєстрацію	Після закінчення процедури припинення, але не раніше закінчення строку заявлення вимог кредиторами	Пакети документів для державної реєстрації припинення ЗОЗ (бюджетної установи) та новоствореного ЗОЗ-КНП подаються одночасно. Першим до ЄДР вноситься запис про припинення ЗОЗ (бюджетної установи), а потім – про створення нового ЗОЗ (підприємства). *Вимоги до оформлення документів*: • статут ЗОЗ викладається в письмовій формі, прошивається, пронумеровується та підписується засновниками (учасниками), уповноваженими ними особами, при цьому справжність підписів на статуті нотаріально засвідчується; • справжність підписів на передавальному акті також має бути нотаріально засвідчена
Внесення до ЄДР запису про проведення державної реєстрації новоствореного ЗОЗ – підприємства внаслідок перетворення ЗОЗ та про проведення державної реєстрації припинення ЗОЗ – бюджетної установи	Протягом 24 годин після надходження документів, крім вихідних та святкових днів	Дата внесення відповідного запису до ЄДР є датою державної реєстрації ЗОЗ – підприємства
Оприлюднення державним реєстратором **результатів державної реєстрації** припинення ЗОЗ – бюджетної установи та державної реєстрації новоствореного ЗОЗ (у т. ч. оприлюднення статуту новоствореного ЗОЗ-КНП)	Протягом 24 годин після надходження документів, крім вихідних та святкових днів	У день проведення реєстраційної дії технічний адміністратор ЄДР забезпечує передачу відповідних даних до інформаційних систем Пенсійного фонду України, податкового органу та статистики. Відомості з ЄДР про державну реєстрацію створення ЗОЗ є підставою для взяття ЗОЗ на облік в органах державної статистики, державної фіскальної служби та/або вчинення інших дій відповідно до законодавства
Повідомлення трудового колективу про реорганізацію ЗОЗ (скорочення або переведення на іншу посаду, якщо необхідно)	Після державної реєстрації припинення ЗОЗ – бюджетної установи та створення ЗОЗ-КНП	
Оформлення та реєстрація за ЗОЗ-КНП права користування об'єктами нерухомості (будівлями). Реєстрація проводиться відповідними державними реєстраторами	1,5-2 місяці	Переоформлення прав на будівлі за ЗОЗ-КНП здійснюється після його державної реєстрації
Оформлення та реєстрація за ЗОЗ-КНП права користування земельними ділянками (у т. ч. оренди)	4-9 місяців	
Подання до МОЗ заяви про переоформлення ліцензії на здійснення господарської діяльності з медичної практики згідно з діючими Ліцензійними умовами	Протягом 3 місяців	

Реорганізація комунальних закладів охорони здоров'я в комунальні некомерційні підприємства: переваги та особливості

Продовження. Початок на стор. 32.

До складу спостережної ради ЗОЗ, крім представників власника ЗОЗ (уповноваженого ним органу) та відповідних органів виконавчої влади та/або органів місцевого самоврядування, входять (за їхньою згодою) депутати місцевих рад, представники громадськості та громадських об'єднань, діяльність яких спрямована на захист прав у сфері охорони здоров'я, організацій, що здійснюють професійне самоврядування у сфері охорони здоров'я.

У чому відмінність спостережних та опікунських рад?

Спостережні ради відрізняються від наглядових/опікунських рад і функціями, і механізмом утворення.

Мета функціонування опікунських рад – сприяння діяльності ЗОЗ. Їх членами (за згодою) стають благодійники, представники громадськості та громадських об'єднань, благодійних, релігійних організацій, органів місцевого самоврядування, ЗМІ, волонтери та ін.

Рішення про створення опікунської ради при ЗОЗ та положення про неї затверджуються наказом керівника ЗОЗ або уповноваженого органу.

Чи потрібно переоформлювати ліцензію на медичну практику та ін.?

Після перетворення ЗОЗ – бюджетної установи в КНП ліцензія на господарську діяльність з медичної практики, ліцензія на роботу з наркотичними речовинами й прекурсорами зберігають чинність протягом 3 місяців і мають бути переоформлені упродовж цього строку.

Після державної реєстрації ЗОЗ-КНП на нього мають бути переоформлені права щодо нерухомості, у т. ч. на користування земельною ділянкою.

Які підзаконні акти, необхідні для реалізації Закону про автономізацію, вже затверджено, а які – ще на етапі розроблення?

Станом на 28.02.2018 КМУ вже затверджено:

- Порядок проведення конкурсу на зайняття посади керівника державного, комунального закладу охорони здоров'я та Порядок укладання контракту з керівником державного, комунального закладу охорони здоров'я, а також типову форма такого контракту.
- Порядок утворення, права, обов'язки спостережної ради закладу охорони здоров'я і типове положення про неї.
- Методику розрахунку вартості послуги з медичного обслуговування.

КМУ має затвердити:

- вимоги до надавача послуг з медичного обслуговування населення, з яким головними розпорядниками бюджетних коштів укладаються договори про медичне обслуговування населення, порядок укладання таких договорів та типову форму договору;
- перелік платних послуг з медичного обслуговування населення;
- перелік закладів охорони здоров'я, які не підлягають реорганізації в казенні підприємства та/або КНП.

МОЗ має затвердити: примірний договір між закладом охорони здоров'я та розпорядником бюджетних коштів.

Чи є вже ЗОЗ-КНП?

Так, в Україні вже успішно працюють ЗОЗ, які змінили організаційно-правову форму з бюджетної установи на КНП. Зокрема, це Харківський обласний клінічний онкологічний центр, ЗОЗ-КНП у Тернополі, Києві, Вінниці. До речі, деякі з них зробили це ще до затвердження Закону про автономізацію.

У відкритому засіданні підкомітету з питань контролю реалізації медичної реформи також взяли участь члени Комітету Костянтин Яриніч і Сергій Березенко, представники МОЗ та Міністерства фінансів.

*За словами **Павла Ковтонюка**, **заступника міністра охорони здоров'я**, на сьогодні немає підзаконного акта, відсутність якого гальмувала б процес автономізації: «З 1232 закладів, що надають первинну медичну допомогу (ПМД), протягом січня автономізовано 75. Хочу наголосити: неавтономізований ЗОЗ, що надає ПМД, не зможе працювати в умовах реформи». На думку доповідача, рішення про припинення комунальної установи та створення КНП доцільно приймати 1-го або 15-го числа, щоб не відбувалося затримок із виплатою заробітної плати у зв'язку із переоформленням документів в органах державного казначейства.*

«Після створення Національної служби здоров'я України КНП матимуть практично такі ж можливості, що й приватні заклади. Відмінність лише в тому, що прибуток, отриманий ЗОЗ, інвестуватиметься в розвиток», – уточнив Павло Ковтонюк.

Інформаційна підтримка фахівців щодо питань автономізації відбуватиметься й надалі: МОЗ у партнерстві з Deloitte та USAID регулярно оновлюватиме методичні рекомендації, а підкомітет з питань контролю реалізації медичної реформи проводитиме відкриті засідання у форматі «запитання/відповідь».

Підготувала **Ольга Радучич**

Громадська організація "Всеукраїнське об'єднання захисту медичних працівників"

Громадська організація «Всеукраїнське об'єднання захисту медичних працівників»

На запитання читачів відповідає **юрист громадської організації «Всеукраїнське об'єднання захисту медичних працівників» (ГО «ВОЗМП») Лілія Секелик**.

У Чернівцях два дні поспіль не вщухали снігопади. Через це сталося коротке замикання (струм був силою 380 Вт), внаслідок чого згоріла оргтехніка та апаратура в оргметодвідділі обласної клінічної лікарні. Хто має компенсувати вартість ремонту високовартісної оргтехніки? Чи повинен заклад ремонтувати її за власний рахунок?

Статтею 323 Цивільного кодексу (ЦК) України встановлено, що ризик випадкового знищення та випадкового пошкодження (псування) майна несе його власник, якщо інше не встановлено договором або законом.

Відповідно до ст. 22 ЦК особа, якій завдано збитків внаслідок порушення її цивільного права, має право на їх відшкодування. Збитками є втрати, яких особа зазнала у зв'язку зі знищенням або пошкодженням речі, а також витрати, які особа зробила або мусить зробити для відновлення свого порушеного права (реальні збитки); доходи, які особа могла б реально одержати за звичайних обставин, якби її право не було порушене (упущена вигода).

Згідно зі ст. 1166 ЦК майнова шкода, завдана неправомірними рішеннями, діями чи бездіяльністю особистим немайновим правам фізичної або юридичної особи, а також шкода, завдана майну фізичної особи або юридичної особи, відшкодовується в повному обсязі особою, яка її завдала.

Особа, яка завдала шкоди, звільняється від її відшкодування, якщо вона доведе, що шкоди завдано не з її вини.

За змістом вищезазначеної ст. 1166 ЦК для застосування такої міри відповідальності, як стягнення збитків, необхідною є наявність усіх елементів складу цивільного правопорушення, а саме: протиправної поведінки, збитків, причинного зв'язку між протиправною поведінкою боржника та збитками, вини (постанова Верховного Суду України від 22.01.2013 № 3-72гс12).

Згідно зі ст. 34 Закону України «Про благоустрій населених пунктів» від 6 вересня 2005 року № 2807-IV правила благоустрою території населеного пункту – нормативно-правовий акт, яким установлюються вимоги щодо благоустрою території населеного пункту.

Правила розробляються на підставі Типових правил благоустрою території населеного пункту (далі – Типові правила) для всіх сіл, селищ, міст і затверджуються відповідними органами місцевого самоврядування.

Типові правила розробляються та затверджуються центральним органом виконавчої влади, що забезпечує формування державної політики у сфері житлово-комунального господарства.

На сьогодні в Чернівцях діють Тимчасові правила благоустрою м. Чернівців, які затверджені рішенням Чернівецької міської ради від 03.02.2015 № 1489 (далі – Правила), а також Положення про Інспекцію з благоустрою при виконавчому комітеті Чернівецької міської ради, що затверджене рішенням Чернівецької міської ради від 28.01.2016 № 82.

Зокрема, п. 5.1. Правил передбачено, що зимове прибирання забезпечує нормальний рух пішоходів та транспорту і включає: підмітання та зсув снігу; усунення слизькості; прибирання снігу та сніжно-льодяних утворень до твердого покриття.

На територіях прибирання суб'єкти господарювання та підприємницької діяльності прибирають тротуари від снігу і льоду та посипають їх піском; прибирають дахи, водостічні труби, карнизи від льоду із забезпеченням заходів безпеки (встановлення огорож на тротуарах і негайне прибирання скинутого снігу та льоду).

Отже, вимагати відшкодування збитків ви можете лише при доведенні причинно-наслідкового зв'язку між протиправними діями Інспекції з благоустрою при виконавчому комітеті Чернівецької міської ради щодо прибирання снігу та короткого замикання, наслідком якого стало пошкодження оргтехніки.

Лікар загальної практики – сімейної медицини працює за контрактом, дія якого закінчується в серпні 2018 року. Далі має намір перекваліфікуватися, тому придбав путівку для проходження курсів з підвищення кваліфікації з березня 2018 року. Як правильно відсторонити його від роботи на 3 місяці? Чи можливо розірвати контракт?

Статтею 78 Основ законодавства України про охорону здоров'я від 19.11.1992 № 2801-XII передбачено, що медичні працівники зобов'язані постійно підвищувати рівень професійних знань та майстерності.

Відповідно до п. 1 Положення про порядок проведення атестації лікарів, яке затверджене наказом Міністерства охорони здоров'я України «Про подальше удосконалення атестації лікарів» від 19 грудня 1997 року № 359 (далі – Порядок), атестація лікарів спрямована на удосконалення діяльності закладів охорони здоров'я усіх форм власності щодо подальшого поліпшення надання медичної допомоги населенню.

Порядком передбачено такі види атестації лікарів:

- на визначення знань і практичних навичок із присвоєнням (підтвердженням) звання «лікар-спеціаліст»;
- на присвоєння кваліфікаційної категорії;
- на підтвердження кваліфікаційної категорії.

Відповідно до п. 7 розділу III Порядку кваліфікація лікарів-спеціалістів визначається атестаційною комісією за трьома кваліфікаційними категоріями: друга, перша, вища.

Відповідно до ст. 122 Кодексу законів про працю України при направленні працівників для підвищення кваліфікації з відривом від виробництва за ними зберігається місце роботи (посада) і провадяться виплати, передбачені законодавством.

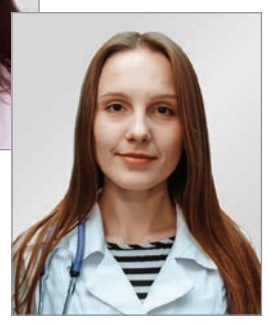
Згідно з Постановою Кабінету Міністрів України «Питання оплати праці працівників установ, закладів та організацій окремих галузей бюджетної сфери» від 11.05.2011 № 524 за медичними і фармацевтичними працівниками державних та комунальних закладів (установ), які направляються до закладів післядипломної освіти для підвищення кваліфікації, підготовки і перепідготовки, зберігається середня заробітна плата за кожним місцем роботи згідно із законодавством.

Враховуючи викладене, навчання працівника з метою присвоєння кваліфікаційної категорії, що відбулося в порядку, передбаченому чинним законодавством, не може бути підставою для розірвання контракту.

Л.С. Бабінець, д.м.н., професор, **О.Р. Шайген**, кафедра первинної медико-санітарної допомоги та загальної практики – сімейної медицини ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет ім. І.Я. Горбачевського МОЗ України»;
Г.О. Хомин, завідувач гастроентерологічного відділення КЗ ТОР «Тернопільська університетська лікарня»

Особливості коморбідного перебігу хронічного панкреатиту та вірусного гепатиту С у загальноклінічній практиці

Л.С. Бабінець



О.Р. Шайген

Хронічний панкреатит (ХП) є однією з найактуальніших проблем у сучасній гастроентерології. Його лікування становить значні труднощі через низьку ефективність, що призводить до погіршення якості життя пацієнтів найбільш працездатного віку. Відзначається загальносвітова тенденція до збільшення захворюваності на панкреатит, при цьому в різних країнах середній вік пацієнтів на момент встановлення діагнозу зменшився з 50 до 39 років, а первинна інвалідизація хворих сягає 15%. В останні роки все більше уваги приділяється інфекційному агенту, вплив якого може призвести до розвитку запального процесу в підшлунковій залозі (ПЗ) [4]. Причинами запалення можуть бути епідемічний паротит, вірус гепатиту, ентеровіруси, аденовірус, віруси Коксакі, мікоплазмоз, сальмонельоз, гельмінтоз та інші інфекції [5]. На сьогодні є мало даних про вплив на ПЗ інфекційних агентів. Особливо актуальним питанням є ураження ПЗ вірусами гепатиту, поширеність якого останнім часом значно зросла.

Значна медична і соціальна небезпека широкого розповсюдження хронічного гепатиту зумовлена тим, що у 25-30% осіб захворювання прогресує і призводить до формування фіброзу та цирозу печінки [2]. У разі захворювання на вірусний гепатит С (ВГС), для якого притаманний безсимптомний (безжовтяничний) перебіг із подальшим розвитком хронічного процесу у 80% пацієнтів, ситуація набагато складніша, порівняно з іншими гепатитами. Відсутність серйозних протиепідемічних заходів, таких як вакцинація проти гепатиту С, а також переважно безсимптомний перебіг захворювання спричиняють щорічне зростання кількості інфікованих у всьому світі. Морфологічні зміни у печінці при хронічному гепатиті С (ХГС) нерідко не відповідають клініко-біохімічним, і навіть цироз печінки може мати безсимптомний перебіг. Найчастіше від моменту зараження до появи перших ознак інфекції минає тривалий латентний період. Виокремлено низку факторів, які чинять негативний вплив на природний перебіг ХГС: вік понад 40 років до інфікування, чоловіча стать, раса (не європеоїдна), зловживання алкоголем, ожиріння, порушення обміну заліза, метаболічний синдром [3]. ХГС має широкий діапазон клінічних проявів – від форм з мінімальною активністю процесу до тяжких прогресуючих з розвитком цирозу та первинної гепатоцелюлярної карциноми. У частини пацієнтів ХГС формується після перенесеного гострого гепатиту С. При цьому чітко прослідковується закономірність: гострий гепатит – хронічний гепатит – цироз – цирозрак печінки. У решти хворих в анамнезі відсутній епізод гострої інфекції. ХГС тривалий час має перебіг за типом персистуючого з мінімально вираженими клінічними та біохімічними ознаками активності процесу, що є причиною пізньої діагностики [3].

Таблиця 1. **Основні гастроентерологічні синдроми у хворих на ХП із супутнім ВГС і хворих на ХП**

Показник	1-ша група (n=57), %	2-га група (n=20), %
Больовий синдром	100,0*	80,0
Диспепсичний синдром	87,5*	70,0
Порушення випорожнення	89,4*	65,0
Закреп	33,3*	25,0
Пронос	26,8*	15,0
Чергування закрепів і проносів	45,6*	45,0

*Примітка: *вірогідна різниця з показниками 2-ї групи (p <0,05).*

Таблиця 2. **Основні загальноклінічні та біохімічні показники хворих (M±m)**

Показник	1-ша група (n=57)	2-га група (n=20)
Еритроцити, 1012/л, жін.	4,02±0,33*	4,48±0,11
Еритроцити, 1012/л, чол.	4,4±0,2*	4,58±0,13
Гемоглобін, г/л, жін.	117,0±10,04*	132,0±9,48
Гемоглобін, г/л, чол.	140,0±7,6*	154,0±9,43
Лейкоцити, 106/л	5,34±1,13*	5,27±1,06
ШОЕ, мм/год	9,0±5,59*	8,0±5,47
Загальний білірубін, мкмоль/л	29,64±11,28*	15,83±3,76
Загальний білок, г/л	58,02±6,67*	82,6±3,54
Загальний холестерин, ммоль/л	5,52±0,83*	4,4±0,56
АЛТ, ммоль/л	1,36±0,51*	0,47±0,14
АСТ, ммоль/л	0,66±0,14*	0,26±0,11
Амілаза крові, мг/(год×мл)	38,97±9,08*	26,73±3,83
Діастаза сечі, мг/(год×мл)	168,6±97,34*	98,96±58,12

*Примітка: *вірогідна різниця з показниками 2-ї групи (p<0,05).*

В Україні також значно зросла поширеність патології травної системи за останні роки. Так, поширеність хронічного гепатиту з 2008 по 2012 рік збільшилась у 2,2 раза, патології ПЗ – у 3,2 раза. За даними Центру медичної статистики Міністерства охорони здоров'я (МОЗ) України за 2006-2013 рр., частота госпіталізації при хронічному перебігу панкреатиту зросла на 30,2%. При цьому у більшості пацієнтів гастроентерологічних клінік діагностують декілька захворювань, а одним із захворювань, які найчастіше є супутніми хронічному гепатиту та цирозу печінки, є ХП [1]. Недостатня розробка заходів первинної та вторинної профілактики ХП мотивує до глибшого вивчення механізму його розвитку на тлі ВГС, а також до розробки нових підходів до профілактики, лікування та реабілітації.

Матеріали та методи

Обстежено 57 пацієнтів із ХП та супутнім ВГС, які перебували на диспансерному обліку в центрі первинної медико-санітарної допомоги м. Тернополя і гастроентерологічному відділені Тернопільської міської клінічної лікарні № 2 (1-ша група). До групи порівняння включили 20 хворих на ХП (2-га група). Джерелом інформації слугували медичні карти амбулаторного хворого (ф. 025/о) і медичні карти стаціонарного хворого (ф. 003/о). Для встановлення клінічного діагнозу ХП та ВГС всім хворим проведено обстеження згідно з протоколами, затвердженими наказами МОЗ України від 10.09.2014 № 638 та від 18.07.2016 № 729. Середній вік учасників дослідження становив 53,5 ± 22,5 року. Переважали пацієнти працездатного віку. Діагноз ХП та ВГС верифікували на підставі даних анамнезу захворювання, клінічних проявів і результатів досліджень. Загальноклінічні та біохімічні обстеження проводили хворим на ХП у фазі загострення та нестійкої ремісії, хворим на ВГС – у фазі стійкої ремісії. Було проаналізовано результати копрологічного дослідження у пацієнтів обох груп. Одна патологічна ознака оцінювалася як 1 бал. Для інтерпретації результатів УЗД ПЗ використовували критерії візуалізації за Марсельсько-Кембриджською класифікацією ХП. Отримані дані статистично опрацьовано за допомогою програми Microsoft Excel. Обчислювали середні арифметичні величини (M) із середніми квадратичними відхиленнями (m). Перевірку гіпотез про достовірність різниці двох середніх (p) виконували за допомогою t-критерію Стьюдента. Результати вважали достовірними при рівні їх статистичної значущості p <0,05.

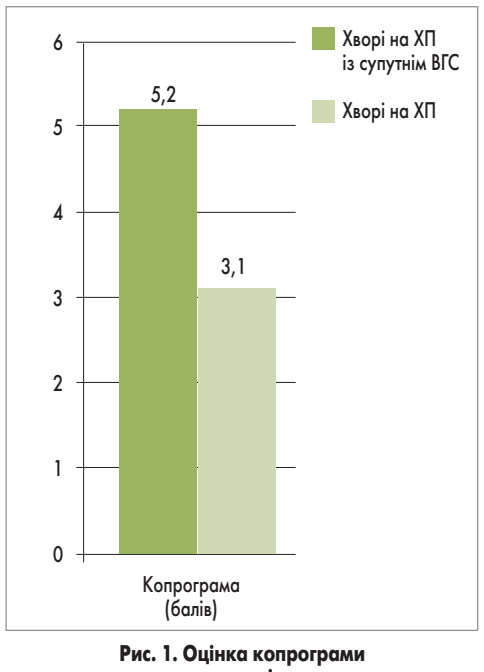


Рис. 1. Оцінка копрограми у групах дослідження

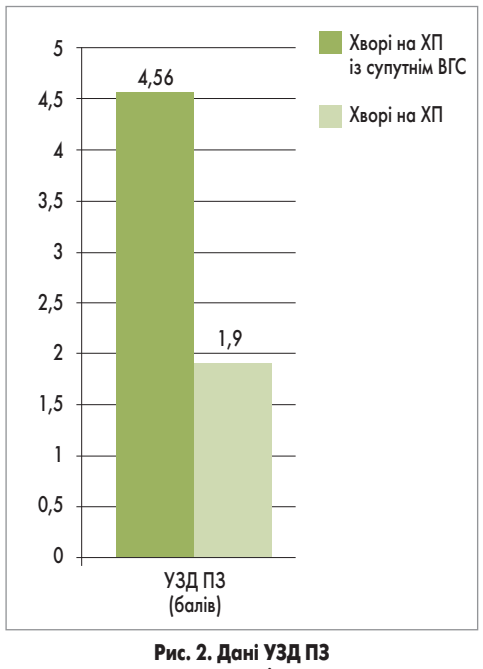


Рис. 2. Дані УЗД ПЗ у групах дослідження

Результати

У клінічному перебігу ХП із супутнім ВГС провідне місце займали больовий, диспепсичний синдроми та порушення випорожнення, що були вираженішими, ніж у групі порівняння (табл. 1).

У крові хворих на ХП із супутнім ВГС виявили анемію легкого ступеня, зниження рівня альбуміну, гіпербілірубінемію, гіперхолестеринемію, підвищення рівня ферментів аланінамінотрансферази (АЛТ) та аспартатамінотрансферази (АСТ), амілази, у сечі – підвищення рівня діастази (табл. 2).

Зміни показників крові свідчили про наявність у хворих на ХП із супутнім ВГС більш значущих порушень різних ланок обміну речовин, ніж у 2-й групі.

У хворих на ХП із супутнім ВГС оцінка копрограми склала 5,20±0,82 бала, а в пацієнтів із ХП – 3,10±0,32 бала (рис. 1). У двох досліджуваних групах переважала стеаторея 2 типу.

При аналізі копрограм хворих на ХП із супутнім ВГС було відмічено значно вираженіші, ніж у групі порівняння, патологічні зміни, що довело негативний вплив ВГС на клінічний перебіг ХП. Це було констатовано на підставі значно гірших показників, більш вираженого запального синдрому й ознак дисбіозу.

Аналіз результатів УЗД ПЗ показав, що глибина структурних змін ПЗ у групі хворих ХП із супутнім ВГС становила 4,56±0,55 бала, що відповідало процесу середнього ступеня тяжкості. У контрольній групі ступінь ураження становив 1,90±0,30 бала (рис. 2).

Порівняння цих параметрів (p <0,05) дозволило констатувати достовірно глибші структурні зміни у ПЗ (за даними УЗД) хворих із супутнім ВГС. Таким чином, вищенаведені дані доводять, що наявність ВГС у фазі ремісії ускладнює клінічний перебіг ХП і погіршує лабораторно-інструментальні параметри у пацієнтів із таким коморбідним поєднанням.

Висновки

За даними оцінки клінічних синдромів, супутній ВГС ускладнював клінічний перебіг ХП. Оцінка змін показників крові свідчить про наявність більш значущих порушень різних ланок обміну речовин у хворих на ХП із супутнім ВГС, ніж у групі порівняння. На основі аналізу результатів копрограми було встановлено, що у хворих на ХП супутній ВГС погіршував перебіг ХП, про що свідчить істотна вираженість патологічних змін (виявлено значно гірші показники, більш виражені запальний синдром і дисбактеріоз). У пацієнтів із ХП і супутнім ВГС відзначено глибші структурні зміни у ПЗ порівняно з такими у хворих на ХП, що свідчить про негативний вплив ВГС на орган.

Література

1. Пасиешвили Л.М., Заздравнов А.А. Роль вирусной инфекции в поражении поджелудочной железы у больных ишемической болезнью сердца // Врачебная практика. – 2001. – № 4. – С. 43-45.
2. Решетилов Ю.И., Токаренко А.И., Дмитриева С.Н., Кузнецова Л.Ф., Сурмило Н.Н., Проценко Н.Н., Клавдиева Е.Ю., Кремзер А.А. Инфекции и их место среди других причин возникновения панкреатита // Сучасна гастроентерологія. – 2002. – № 2 (8). – С. 24-29.
3. Гаврилюк А.О. Наслідки хронічних вірусних гепатитів В, С та В+С // Клінічна та експериментальна патологія. – 2015. – Т XIV. – № 4. – С. 203-208.
4. Лапасов С.Х. Диагностика, лечение и профилактика хронического гепатита С в условиях первичного звена медицинской помощи (обзор литературы) // Здобутки клінічної і експериментальної медицини. – 2017. – № 2 (30). – С. 13-21.
5. Губергриц Н.Б. Современные возможности лечения сочетания хронического гепатита и хронического панкреатита токсической этиологии // Участковый врач. – 2015. – № 6. – С. 23-25.

М.Ю. Зак, д.м.н., професор, **М.О. Клименко**, д.м.н., професор, Чорноморський національний університет ім. Петра Могили, м. Миколаїв

Дуоденогастральний рефлюкс: клінічне значення та підходи до терапії

М.Ю. Зак

М.О. Клименко

Дуоденогастральний рефлюкс (ДГР) – ретроградне закидання дуоденального вмісту в шлунок, яке може бути як фізіологічним, так і патологічним.

Сьогодні виділяють наступні механізми формування жовчного рефлюксу [3]:

• неспроможність сфінктерного апарату – дуоденальний вміст вільно досягає шлунка і стравоходу через пілоричний та нижній стравохідний сфінктери;

• антродуоденальна дисморика – порушення координації між антральним, пілоричним відділами шлунка та дванадцятипалої кишки (ДПК);

• ліквідація природного антирефлюксного бар'єра (після часткової резекції шлунка та інших оперативних втручань).

Слід пам'ятати, що фізіологічний ДГР нерідко спостерігається в здорових осіб. При патології верхніх відділів шлунково-кишкового тракту ретроградне закидання дуоденального вмісту виявляється в 45-100% випадків [1, 2]. Деякі автори розглядають ДГР як захисну реакцію організму на надходження в ДПК шлункового соку з високою кислотно-пептичною активністю, підкреслюють його важливу роль у регуляції шлункової секреції [3, 4]. Проте, на нашу думку, яка збігається з точкою зору, що випливає з авторитетних досліджень, тривалий біліарний рефлюкс зумовлює ушкодження слизової шлунка та стравоходу.

У розвитку ДГР поряд з антиперистальтичним механізмом бере участь фактор підвищення тиску в ДПК, як наслідок – розвиток хронічної дуоденальної непрохідності (ХДН) [5]. На сьогодні виділяють 3 стадії синдрому ХДН: компенсовану, субкомпенсовану та декомпенсовану. При компенсованій стадії ХДН замикальна функція воротаря ще зберігається. У разі субкомпенсованої стадії наростає гіпертензія в ДПК, з'являються антиперистальтичні скорочення, виникає застій жовчі та секрету підшлункової залози. ДПК поступово розширюється, виснажується її нервово-м'язовий апарат, що призводить до розслаблення воротаря та закидання дуоденального вмісту в шлунок, розвивається ДГР. Шлунок також розширюється унаслідок ушкодження його слизової оболонки (СО) жовчними кислотами (ЖК) та лізолецитином, формується рефлюкс-гастрит (РГ). У стадії декомпенсації ХДН гіпертензія і посилена перистальтика ДПК змінюються гіпотонією та атонією, нерідко дилатацією, що призводить до розвитку хибного кола: дуоденальний вміст вільно пересувається крізь зяючий воротар. Тривалий стаз у ДПК спричиняє інфікування вмісту й обумовлює розвиток хронічного дуоденіту з прогресуючою атрофією СО, появою в ній ерозій та виразок [6-8].

Основним негативним наслідком ДГР є РГ. Згідно із Сіднейсько-Х'юстонською класифікацією гастритів РГ належить до хронічного гастриту «типу С» [1], а відповідно до недавно прийнятої Кіотської класифікації – до гастриту, що виникає унаслідок специфічних причин [9]. Існують дані про те, що РГ дещо частіше діагностують у чоловіків, ніж у жінок,– співвідношення становить 1,5:1. При цьому захворювання є більш характерним для пацієнтів старше 40 років. У чоловіків 40-60 років РГ реєструється у ≥2 рази частіше, ніж у жінок того ж віку, а після 60 років цей показник у чоловіків і жінок суттєво не відрізняється [10-12].

Ушкодження шлунка при РГ передусім пов'язано з негативним впливом на СО ЖК, що мають детергентні властивості та сприяють солюбілізації ліпідів мембран поверхневого епітелію. Такий ефект залежить від концентрації, рівня кон'югації та гідроксилювання ЖК. Важливим фактором у патогенезі РГ є pH шлункового вмісту. Встановлено, що кон'юговані ЖК та лізолецитин мають більш виражений негативний вплив на СО шлунка при кислому pH, що визначає їх синергізм із соляною кислотою в патогенезі РГ. Некон'юговані ЖК та трипсин більш токсичні при нейтральному і слаболужному pH, тобто їх шкідлива дія посилюється в результаті кислотосупресивної терапії. Токсичність некон'югованих ЖК обумовлена їх іонізованими формами, які легше проникають через СО шлунка та стравоходу. Зазначені дані можуть пояснити факт відсутності адекватної клінічної відповіді на монотерапію антисекреторними препаратами в пацієнтів із хронічним гастритом та гастроезофагеальною рефлюксною хворобою [5, 13].

Компоненти дуоденального вмісту, які ушкоджують СО шлунка, представлені не тільки ЖК, а й лізолецитином та трипсином. Встановлено, що при порушенні захисного бар'єра СО шлунка лізолецитином та солями ЖК зворотна дифузія H^+ зростає у 2,0-4,0 раза. Це призводить до виснаження інтрацелюлярної буферної системи, вивільнення HCl, гістаміну, пепсину та сприяє збільшенню проникності капілярів і появі геморагій. ЖК, руйнуючи СО, викликають дегрануляцію мастоцитів, а при тривалому впливі дуоденального вмісту спостерігаються виражена редукція та омолодження мастоцитів із розвитком шлункової атрофії [14]. Цікавим є експериментальне дослідження Y. Shi et al., в якому вивчався вплив деоксихолевої кислоти на апоптоз та зміни білкових профілів у клітинах шлункового епітелію лінії GES-1 у відповідь на ушкодження ЖК. Авторами встановлено, що деоксихолева кислота обумовлює значне підвищення апоптозу шлункових епітеліоцитів [15].

Морфологічні зміни при РГ характеризуються фовеолярною гіперплазією, набряком і проліферацією леоміоцитів у власній пластинці на тлі помірного запалення. Фовеолярну гіперплазію визначають як експансію слизових клітин. При РГ вона охоплює лише поверхневий епітелій і цим відрізняється від гелікобактерного гастриту, для якого характерна гіперплазія не тільки поверхневого, а й ямкового епітелію. Епітелій стає різко сплощеним базофільним, насиченим РНК і майже не містить слизу. У клітинах епітелію відзначається груба вакуолізація цитоплазми, пікноз ядер, некробіоз і некроз, який вважається початком утворення ерозій. Згодом наростають атрофічні зміни, супроводжуються прогресуванням проліферативних процесів і розвитком дисплазії різного ступеня вираженості, що збільшує ризик малігнізації [16-18].

Вважається, що зазначені морфологічні зміни є дуже специфічними для РГ. Унаслідок стереотипності змін СО шлунка був запроваджений індекс ДГР, заснований на гістологічних даних. Зазначений індекс було введено на підставі даних біопсії антрального відділу шлунка або дистального відділу кукси шлунка. Індекс обчислюється на основі наявності та тяжкості деяких гістологічних параметрів: набряк у власній пластинці СО шлунка (визначений як Е у формулі), кишкова метаплазія (ІМ), хронічне запалення (СІ в наведеній нижче формулі) та колонізація H. pylori (Нр). Кожному гістологічному параметру надається ступінь від 0 до 3, що відповідає рівням: відсутність параметра, легкий, помірний або високий ступінь відповідно. Формула визначення індексу біліарного рефлюксу (BRI) була виведена на основі ступеневого логістичного регресійного аналізу:

$$BRI = (7\times E) + (3\times IM) + (4\times CI) - (6\times Hp)$$

BRI >14 вказує на ДГР (відповідає рівню ЖК >1 ммоль/л, тобто вище рівня верхньої межі фізіологічної норми) із 70% чутливості та 75% специфічності. Грунтуючись на цих даних, а також на тому, що інші методи діагностики ДГР не характеризуються на сьогодні високою точністю, зазначений індекс використовується деякими авторами як діагностичний критерій у клінічних дослідженнях [17, 19].

Важливий фактор у розвитку ДГР – хірургічні втручання на органах травлення. Відомо, що від 51 до 89% пацієнтів після холецистектомії (ХЕ) мають патологічний ДГР, у таких випадках із часом збільшується ризик розвитку РГ, кишкової метаплазії та навіть раку шлунка [20, 21]. A. Zullo et al. досліджували пацієнтів після проведеної ХЕ протягом 6 міс після операції. Виявилося, що в 58% таких пацієнтів виникає РГ (діагностика за допомогою BRI). При цьому клінічна симптоматика в післяопераційному періоді не відповідала гістологічним даним: BRI був позитивним у 58% пацієнтів після ХЕ, а клінічні симптоми у вигляді диспепсії спостерігалися тільки в 41,9% з них. Крім того, ступінь гелікобактеріозу в таких пацієнтів залишався незмінним як до, так і після операції, незважаючи на високий рівень показників ДГР [22].

ДГР може з'явитися внаслідок операцій на шлунку, тонкому кишечнику та на жовчовивідних шляхах: папілосфінктеротомія, ендоскопічне стентування або холедоходуоденостомія (при патологіях, не пов'язаних зі злоякісними новоутвореннями). І якщо в пацієнтів, що не були прооперовані, ДГР в основному впливає на антральний відділ шлунка, то у хворих, які перенесли перераховані оперативні втручання на жовчних шляхах, ДГР має вплив як на антральний відділ, так і на тіло шлунка. Більшість авторів вважають, що ДГР, асоційований із хірургічними втручаннями при захворюваннях шлунка, біліарної системи та кишечнику, є вторинним.

Дискутабельним залишається питання про взаємодію таких патогенних факторів розвитку хронічного гастриту, як Нр та жовч. У відомій роботі M.L. Hanninen було продемонстровано, що під дією основних компонентів жовчі – хенодезоксихолевої та дезоксихолевої кислот – відбувається руйнування Нр in vitro [23]. За даними I. Atak, ступінь колонізації Нр після ХЕ знижується [41]. Проте О.Р. Санніков вважає, що частота інфікування Нр після ХЕ не змінюється, іноді навіть збільшується. Автор висловлює точку зору про синергізм цих 2 патогенних факторів у виникненні патологічних змін у СО шлунка в пацієнтів після ХЕ [42].

Дані досліджень, які були проведені під керівництвом професора Ю.М. Степанова, засвідчують, що у хворих на хронічний атрофічний РГ вміст жовчних кислот у шлунку в 1,5 раза більший, ніж у здорових ($p<0,001$), але не більший, ніж у пацієнтів із РГ без атрофії. Автори встановили, що наявність інфекції Нр асоціюється з підвищеним вмістом ЖК у шлунку, ця залежність має лінійний характер ($r=0,466$; $p<0,001$) [24]. У наступному дослідженні було виявлено прямий зв'язок між рівнем ЖК у шлунковому соці та наявністю Нр, що в поєднанні з ДГР негативно впливає на стан СО шлунка [25].

Немає однозначних даних щодо впливу Нр на перебіг РГ у хворих, які перенесли резекцію шлунка. Відомо, що частота гастриту кукси, викликаного Нр, зростає після резекції шлунка і знижується після оперативних втручань на жовчовивідних шляхах. За даними C.I. Choi, у пацієнтів після резекції шлунка за методом Більрот-2 (операція захищає куксу шлунка від жовчного рефлюксу) були встановлені більш високі показники обсіменіння Нр та більш низькі – запалення СО шлунка (за даними ендоскопії) [26]. І навпаки, у хворих, яким була проведена резекція шлунка за методом Більрот-1, показники запалення СО останнього були вищими, а рівень обсіменіння Нр – нижчим [27].

Одним з актуальних та остаточно невирішених є питання щодо ролі ДГР у шлунковому канцерогенезі. Найбільш авторитетним щодо цього є скандинавське дослідження, в якому проводився аналіз стосовно можливого зв'язку між ДГР та раком шлунка в пацієнтів після ХЕ. Досліджувалися дані 251 672 пацієнтів Шведського національного регістру госпіталізованих хворих, які перенесли ХЕ з 1970 по 1997 рік. При цьому всі випадки раку шлунка були виявлені у Шведському регістрі захворюваності на рак. Для порівняння використовувалися відповідні показники серед усього населення Швеції. Для обох груп були вирахувані стандартизовані коефіцієнти захворюваності. У результаті було виявлено, що у хворих після ХЕ на 11% зростає ризик виникнення раку дистального відділу шлунка. При цьому така залежність реєструвалася тільки в чоловіків протягом 10 років після оперативного втручання, натомість у жінок змін ризику не виявлено. Крім того, у чоловіків, прооперованих >10 років тому, такий зв'язок також не спостерігався [28].

Авторитетне дослідження M.F. Dixon свідчить про те, що рефлюкс жовчі є незалежним фактором ризику в розвитку

кишкової метаплазії, яка локалізується не тільки в дистальних відділах шлунка, а й розповсюджується в проксимальному напрямі. ДГР обумовлює посилення проліферації епітеліоцитів, що збільшує ймовірність виникнення неопластичного клону епітеліальних клітин [29]. Заслуговує на увагу робота Shenouda et al., в якій проаналізовано частоту розвитку РГ і рефлюкс-езофагіту в пацієнтів, що перенесли лапароскопічне шунтування шлунка з приводу ожиріння. У дослідження було включено 20 пацієнтів, які до операції не мали симптомів рефлюксу. Езофагогастродуоденоскопія (ЕГДС) з біопсією та аспірацією шлункового соку виконувалася до хірургічного втручання та через 6 міс після. У післяопераційному періоді РГ розвивався у 18 із 20 обстежених, причому гістопатологічні зміни мали пряму залежність з рівнем білірубіну в шлунковому аспіраті ($p<0,001$). У 2 пацієнтів з рівнем білірубіну в аспіраті >20 мг/дл спостерігалися важкий езофагіт, гастрит з ерозією та метаплазія. Автори роблять висновок про те, що висока частота вторинного РГ у пацієнтів, які перенесли гастрошунтування, викликає настороженість і потребує подальших досліджень [30].

У дослідженні T. Matsuhisa et al. було виявлено взаємозв'язок атрофічного гастриту з кишковою метаплазією та рефлюксом ЖК у шлунок, а також з наявністю гелікобактерної інфекції. Дослідження охопило 2283 пацієнтів із ЖК у шлунковому вмісті натще, що були поділені на групи за рівнем концентрації ЖК. При цьому виявилося, що ризик розвитку атрофічного гастриту не пов'язаний з наявністю ДГР ні у Hp-позитивних, ні у Hp-негативних пацієнтів. Проте розвиток кишкової метаплазії асоціюється з підвищенням концентрацій ЖК у шлунку в Hp-негативних хворих [31]. У дослідженнях останніх років було виявлено, що ЖК мають свій механізм дії, не пов'язаний з Hp. В експерименті in vitro на культурі клітин було показано, що ЖК призводить до кишкової метаплазії СО шлунка шляхом експресії генів Cdx2 і MUC2.

Отримані в наших дослідженнях дані свідчать про те, що в пацієнтів із хронічним гастритом жовчний рефлюкс має важливе значення у формуванні важкої атрофії та передканцерозних змін шлункового епітелію. Інфекція Hp запускає каскад запальних та дистрофічних змін у СО шлунка, однак при прогресуванні атрофії її роль зменшується. Не можна виключити, що вираженість ДГР створює несприятливі умови для персистенції Hp.

Діагностика РГ

Найбільш поширеним на сьогодні методом діагностики, при якому встановлюється діагноз ДГР, є ЕГДС. Серед змін, що визначаються при ЕГДС, спостерігаються гіперемія, набряк, фарбування вмісту шлунка в жовтий колір. Воротар, з якого в шлунок надходить жовч, найчастіше зяє. Найбільш поширеними ендоскопічними змінами при ДГР є: еритема СО, потовщення складок шлунка, ерозії, атрофія, петехії [21].

Нині прийнято визначати такі макроскопічні (ендоскопічні) критерії ступеня ДГР:

- 1-й ступінь (мінімальний) – домішки жовчі або наявність рідини світло-жовтого кольору в шлунку;
- 2-й ступінь (помірний) – у просвіті шлунка спостерігається рідина жовтого кольору;
- 3-й ступінь (виражений) – у просвіті шлунка відзначається рідина жовто-зеленого кольору, а на стінках антрального відділу шлунка – пластівці жовчі [17].

Найбільш доступним у практичній діяльності методом верифікації ДГР є добова внутрішньошлункова pH-метрія. При цьому визначається pH у тілі шлунка та в антральному відділі. ДГР характеризується швидким підвищенням pH в антральному відділі (вище 4,0), яке не пов'язане з прийомом їжі. За даними pH-моніторингу патологічний ДГР встановлюють, якщо кількість лужних закидань з pH >5,0 становить більше 10% часу. Також визначають параметр кількості тривалих лужних закидань: хвиль з pH >5 понад 5 хв. Важливим методом діагностики ДГР є аспірація шлункового вмісту з подальшим біохімічним дослідженням. Біохімічний аналіз шлункового вмісту дозволяє визначити наявність, склад та концентрацію ЖК [13, 33].

На думку деяких дослідників, недолік внутрішньостравохідного або внутрішньошлункового pH-моніторування полягає в тому, що немає можливості з точністю визначити, коли закінчується постпрандіальний період. З метою подолання зазначеного останніми роками для діагностики біліарного рефлюксу використовують тест Bilitec – фіброоптичну спектрофотометрію, яка ґрунтується на визначенні абсорбційного спектра білірубіну [34].

Серед неінвазивних методів діагностики ДГР заслуговує на увагу ультразвукове дослідження з водним навантаженням. При патологічному закиданні дуоденального вмісту в шлунок на ехограмі періодично реєструється ретроградний рух бульбашок газу й рідини від воротаря до тіла шлунка. При рентгеноскопії шлунка характерною ознакою ДГР є регургітація барію з ДПК у шлунок [35].

Найбільш вірогідним та фізіологічним методом визначення ДГР є сцинтиграфія біліарної системи з використанням ізотопів технеція. Дослідження, проведені останніми роками, показали наявність кореляції між тяжкістю гістологічних змін у шлунковому епітелії та ДГР за даними сцинтиграфії. Враховуючи фізіологічність та хорошу відтворюваність результатів у країнах з розвинутою медичною інфраструктурою, гепатобіліарна сцинтиграфія використовується як рутинний клінічний метод діагностики [36].

Лікування

Терапія ДГР спрямована на нормалізацію пропульсивної здатності шлунка та ДПК, нейтралізацію подразнювальної дії компонентів дуоденального вмісту. Кислотосупресивна терапія дозволяє знизити ушкоджувальну дію соляної кислоти та пепсину, а також сприяє нормалізації антродуоденальної моторики. Лікування передбачає призначення прокінетиків, антацидів, препаратів урсодезоксихолевої кислоти (УДХК), інгібіторів протонної помпи (при поєднанні ДГР та шлункової гіперацидності) та гастроцитопротекторів [13].

До препаратів, які застосовуються для відновлення моторної функції гастродуоденальної зони, належать прокінетики (метоклопрамід, домперидон, ітоприду гідрохлорид), агоністи 5-НТ4-рецепторів (мосаприд, тегасерод), агоністи опіоїдних рецепторів (тримебутин малеат). Слід зазначити, що останнім часом використання метоклопраміду обмежується, оскільки він може проникати через гематоенцефалічний бар'єр і викликати велику кількість побічних ефектів. При цьому широко використовується прокінетик із комбінованим механізмом дії – ітоприду гідрохлорид. Його ефект ґрунтується на інгібуванні ацетилхолінестерази та антагонізмі до дофамінових D2-рецепторів. Прокінетична дія ітоприду пов'язана зі збільшенням вивільнення ацетилхоліну і стимуляцією мускаринових рецепторів. Можливість тривалого прийому без побічних ефектів і хороші результати лікування вигідно відрізняють ітоприду гідрохлорид від інших препаратів цієї групи.

Антациди використовуються з метою нейтралізації соляної кислоти, адсорбції ЖК та ізолецитину, а також відновлення захисних властивостей СО шлунка. Важливу роль у терапії РГ відіграють солі вісмуту. У численних дослідженнях показано, що препарати вісмуту утворюють захисний шар на уражених ділянках СО шлунка, оберігаючи її від впливу агресивних чинників, стимулюють секрецію слизу та гідрокарбонату, інгібують активність пепсину, запобігають розпаду епітеліальних факторів росту, сприяючи регенерації клітин епітелію, покращують мікроциркуляцію, стимулюють секрецію гастрозахисних простагландинів [17, 37].

УДХК сприяє переходу токсичних ЖК у водорозчинну форму, що значно зменшує агресивні властивості рефлюктату. Нейтралізація пулу гідрофобних ЖК гальмує їх ушкоджувальну дію на СО шлунка та стравоходу. Завдяки цим властивостям УДХК забезпечує гастропротекцію у хворих на РГ, а саме зменшення запального інфільтрату та запобігання індукованого ЖК апоптозу епітеліоцитів [17].

Ефективність УДХК у лікуванні жовчного РГ була доведена в низці експериментальних та клінічних досліджень [37-39]. Так, в експериментальному дослідженні було показано, що в Hp-позитивних щурів використання УДХК призводить до зменшення щільності запального інфільтрату. Автори роблять висновок, що застосування УДХК є ефективним не тільки при ураженнях, викликаних ДГР, а й при гастритах, асоційованих із Hp [40]. A.B. Stefaniwsky et al. доводять, що застосування УДХК у хворих після операцій на шлунку в дозі 1000 мг/добу протягом місяця призводить до зникнення клінічних ознак ДГР та нейтралізації 50% токсичних фракцій ЖК у шлунковому рефлюктаті [43]. M. Ozkaya et al. досліджували вплив УДХК на рівень епідермального фактора росту в СО шлунка у хворих на РГ, які перенесли ХЕ. Після 6-тижневого курсу лікування УДХК у 29% пацієнтів спостерігалося повне зникнення ендоскопічних симптомів захворювання, а в решти – ефект від лікування був частковим. Однак рівень епідермального фактора росту значно знижувався у всіх пацієнтів на тлі лікування УДХК, що свідчить про зникнення активного запалення в СО шлунка [23].

Серед усіх відомих торгових марок УДХК найбільш потужною доказовою базою характеризується Урсофальк – більше 4 тис. досліджень при різних захворюваннях органів травлення. Урсофальк має 45-річну історію застосування і в європейських дослідженнях використовується як референтний препарат.

При спостереженні хворих на РГ нами було встановлено, що використання в комплексному лікуванні Урсофальку протягом 3 міс у порівнянні зі стандартною терапією антацидами та прокінетиками забезпечує більш потужний вплив на зникнення симптомів диспепсії, регрес запалення та відновлення системи клітинного оновлення в СО шлунка. Отримані дані дозволяють рекомендувати Урсофальк як базовий препарат для терапії РГ. Особливо актуальним є його використання при дистрофічних змінах шлункового епітелію.

Таким чином, ДГР є важливим етіологічним фактором та патогенетичним ланцюгом у розвитку хронічного гастриту, що відкриває шлях для тривалого запалення шлункового епітелію та гастроканцерогенезу. Представлені факти свідчать про необхідність підвищити увагу клініцистів до проблеми РГ та оптимізації лікування зазначеного контингенту пацієнтів. Безумовно, потребується проведення подальших досліджень, спрямованих на визначення ролі біліарного рефлюксу у виникненні та прогресуванні хронічного гастриту.

Список літератури знаходиться в редакції.

N.J. Temple

Жиры, углеводы, цельное зерно и заболевания сердца: 50 лет заблуждений

В 1970 г. многие ученые предполагали, что эпидемия ишемической болезни сердца (ИБС) связана частично с рафинированными углеводами. Особое внимание уделялось сахару и недостаточному потреблению пищевых волокон.

Эта гипотеза так и не получила широкого распространения (за исключением роли пищевых волокон). Считалось, что доминирующим диетическим фактором, вовлеченным в патогенез ИБС, является чрезмерное употребление насыщенных жирных кислот (НЖК). Эта точка зрения господствовала на протяжении последующих четырех десятилетий (примерно с 1974 до 2014 года). В настоящее время маятник качнулся в противоположную сторону: теперь НЖК отводится гораздо меньшая роль в развитии ИБС, чем раньше, тогда как сахару, цельному зерну и пищевым волокнам злаковых придается диаметральное значение.

В этой статье рассматривается изменение точки зрения в отношении НЖК, сахара, цельного зерна, пищевых волокон злаковых в развитии ИБС с конца 1960 г. по настоящее время.

Рафинированные углеводы, сахар, цельное зерно, пищевые волокна и ИБС: ранний этап

В конце 1960-х и на протяжении 1970-х годов медицинские исследователи (все из Южной Англии) предположили наличие сильной связи между ИБС и рафинированными углеводами, сахаром, недостаточным потреблением пищевых волокон. Основные доказательства, подтверждающие этот факт, основывались на международном сравнении диет и распространенности ИБС.

Yudkin утверждал, что сахар влияет на развитие различных заболеваний, в большей мере – на ИБС. Однако доказательства, подтверждающие эту точку зрения, оказались достаточно слабыми. Во-первых, не был определен механизм, посредством которого сахар мог бы провоцировать развитие ИБС. В частности, сахар оказывает незначительное влияние на уровень холестерина в крови (т. е. общий холестерин, ОХС). Еще одна проблема доказательности данного утверждения заключалась в том, что когортные исследования, опубликованные в то время, не смогли установить наличие четкой взаимосвязи между потреблением сахара и риском ИБС. Из-за слабости доказательной базы эта гипотеза не получила широкого распространения. Один из факторов, вероятно, менее значимый, заключался в том, что представители сахарной промышленности в США оплатили исследователям публикации статей, в которых подчеркивалась роль НЖК в развитии ИБС с минимизацией роли сахара. Скандал разразился только в 2016 г.

В то время как Yudkin сосредоточился на роли сахара в развитии ИБС и других заболеваний, Cleave переложил вину на более распространенные рафинированные углеводы (сахар и продукты из очищенного зерна, такие как белый хлеб). Он считал эти продукты виновными не только в развитии ИБС, но также в возникновении множества патологий, известных в настоящее время как хронические заболевания образа жизни или неинфекционные заболевания.

Очищенное зерно содержит гораздо меньше пищевых волокон и полезных микронутриентов по сравнению с цельным. Белый сахар, безусловно, полностью отсутствует в пищевых волокнах и во всех микронутриентах. Пристальное внимание стало уделяться пищевым волокнам. Burkitt и Trowell сыграли важную роль в формулировании гипотезы о том, что недостаточное их потребление занимает центральное место в развитии различных хронических заболеваний образа жизни, включая ИБС. Burkitt стал хорошо известен благодаря открытию лимфомы Беркитта, и его гипотеза о недостаточном потреблении пищевых волокон имела большое значение в этиологии рака толстого кишечника. При этом Burkitt и Trowell не являлись первыми исследователями, предположившими, что пищевые волокна могут предотвратить развитие заболевания. Например, в 1951 г. Walker, работая в Южной Африке, высказал мнение, что пищевые волокна могут оказывать протекторное влияние в отношении ИБС.

Одним из результатов такого интереса к пищевым волокнам стала констатация того факта, что они помогают снизить уровень ОХС в крови. Однако данное свойство присуще не всем типам: вязкие волокна, содержащиеся в овсе, фасоли и фруктах, снижают ОХС, тогда как нерастворимые волокна, обнаруженные в цельном зерне, в этом отношении неэффективны. Несмотря на то что указанные результаты имеют значение для профилактики ИБС, они не поддерживают гипотезу о связи сахара и очищенного зерна с развитием данного заболевания.

Таким образом, в 1970-х гг. получены слабые доказательства того, что рафинированные углеводы, сахар и недостаточное потребление пищевых волокон играют важную роль в развитии ИБС.

Эра НЖК

Примерно в то же время, когда начались данные дебаты, другие ученые исследовали взаимосвязь между содержанием жиров в пищевых продуктах и развитием ИБС. Пищевые жиры представлены преимущественно триглицеридами. Они образованы жирными кислотами (ЖК) и глицерином. ЖК имеют различное химическое строение. НЖК лишены двойных связей и имеют длину цепи из 12-18 атомов углерода. Основной источник НЖК – пища животного происхождения, такая как мясо и сыр, тропические масла. Мононенасыщенные ЖК имеют одну двойную связь. Наиболее распространенной является олеиновая кислота, содержащая 18 атомов углерода. Источниками, богатыми мононенасыщенными ЖК, считаются красное мясо, орехи, оливковое и каноловое масло. Полиненасыщенные ЖК (ПНЖК) содержат ≥2 двойных связей. В зависимости от локализации первой двойной связи они классифицируются на n-6 (омега-6) или n-3 (омега-3). Доминирующей n-6 ПНЖК является линолевая кислота, которая содержит 18 атомов углерода и имеет две двойные связи. Такие растительные масла, как кукурузное, подсолнечное, соевое, особенно богаты данной ПНЖК. Основным представителем n-3 ПНЖК является α-линоленовая кислота, содержащая 18 атомов углерода и три двойные связи. Она встречается в растительных маслах, включая льняное (высокое содержание), соевое, каноловое (менее насыщенное). Меньшее количество n-3 ПНЖК содержится в морепродуктах в виде длинноцепочечных ЖК (20-22 атома углерода) с ≥5 двойными связями. Основной источник – жирная рыба, например сельдь, лосось, скумбрия и сардины. Все двойные связи в ПНЖК обычно находятся в цис-конфигурации, но в трансжирах одна или несколько двойных связей имеют транс-конфигурацию.

Решающее значение имело Фремингемское исследование (длительное когортное наблюдение), поскольку оно продемонстрировало, что уровень ОХС в крови – основной фактор развития ИБС. Установлено, что увеличение потребления НЖК (также пищевого холестерина, хотя и в меньшей степени) ассоциировано с ростом уровня ОХС в крови. Полученные данные трактовались как доказательства того, что НЖК являются этиологическим фактором ИБС. Исследование Seven Countries study, проведенное в 15 областях 7 европейских стран, поддержало данную гипотезу. Его результаты подтвердили наличие сильной корреляционной связи между потреблением НЖК и смертностью от ИБС. В отличие от НЖК, ПНЖК снижали уровень ОХС. Эти данные привели к следующему выводу: замена НЖК на ПНЖК должна помочь предотвратить заболевание. Такое предположение изучалось в нескольких масштабных рандомизированных контролированных исследованиях (РКИ). Их результаты трактовались, как правило, так: риск ИБС может быть снижен посредством частичной замены НЖК на ПНЖК.

Полученные обобщенные доказательства привели к появлению мнения о том, что избыточное потребление НЖК имеет большое значение в развитии ИБС. Данное утверждение получило повсеместное распространение с 1974 г. Однако универсальные подтверждения этой теории так и не появились. Действительно, несколько ученых утверждали, что указанная гипотеза не соответствует имеющимся доказательствам. Например, Temple заявил, что эпидемиологические данные подтверждают доминирующую роль в развитии ИБС рафинированных углеводов, а не НЖК.

Колебания маятника: гипотеза НЖК-ИБС начинает разваливаться

Постоянно появлялись значительные трещины в гипотезе НЖК-ИБС. Многие когортные исследования, опубликованные после 1990 г., предоставили информацию о взаимосвязи пищевого рациона и риска ИБС. Метаанализ когортных исследований подтвердил, что потребление НЖК имеет слабую статистически недостоверную взаимосвязь с риском ИБС (для ИБС в целом: относительный риск (ОР) 1,06; 95% доверительный интервал (ДИ) 0,95-1,17; для смертности от ИБС: ОР 1,15; 95% ДИ 0,97-1,36) при сравнении пограничных квартилей. Следует учитывать вероятность, обусловленную методологическими ошибками, что истинная взаимосвязь может быть сильнее, чем это указано в когортных исследованиях. Однако данная вероятность чрезвычайно мала, о чем свидетельствуют результаты когортных исследований, показавших наличие более значимого статистически достоверного влияния других компонентов пищевого рациона на риск ИБС. Например, метаанализ когортных исследований зафиксировал значительную положительную взаимосвязь между трансжирами и риском ИБС, а также достоверную отрицательную связь между употреблением рыбы, пищевых волокон злаковых, фруктов и овощей. Сравнение пограничных значений квартилей подтвердило, что каждый из этих компонентов пищевого рациона повышает или снижает риск ИБС примерно на 15-20%, тогда как высокое потребление НЖК оказывает менее значимое влияние. Эти сравнения продемонстрировали, во-первых, что в когортных исследованиях сообщается о слабой связи между НЖК и ИБС, которая не может быть объяснена методологическими ошибками, а во-вторых, что НЖК менее связаны с ИБС по сравнению с другими компонентами пищевого рациона.

Спустя несколько лет после того, как гипотеза НЖК-ИБС получила широкое распространение, было осознано, что взаимосвязь между НЖК, уровнем липидов в крови и риском ИБС намного сложнее, чем ранее представлялось. К концу 1970-х гг. появились данные о непосредственной связи ХС липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) с риском ИБС и обратной зависимости между ХС липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) и ИБС. Самым сильным индикатором риска оказалось соотношение ОХС / ХС ЛПВП. Частичная замена НЖК на ПНЖК снижала уровень ХС ЛПНП, но не сопровождалась увеличением уровня ХС ЛПВП.

В результате изменение соотношения ОХС / ХС ЛПВП должно было бы привести к снижению риска ИБС. Доказательства, подтверждающие данный факт, получены в когортных исследованиях: снижение уровня НЖК на 5% в сочетании с увеличением потребления линолевой кислоты (преимущественно ПНЖК) на 5% ассоциировалось со снижением риска ИБС (для ИБС в целом: ОР 0,91; 95% ДИ 0,87-0,96; для смертности от ИБС: ОР 0,87; 95% ДИ 0,82-0,94). Эта теория анализировалась в различных РКИ, в которых НЖК частично заменялись ПНЖК. Как указывалось ранее, результаты рассматриваемых РКИ преимущественно трактовались как снижение риска ИБС посредством этих диетических манипуляций. Данная интерпретация доказательств различного уровня относительно взаимосвязи между потреблением НЖК и ПНЖК, уровнем липидов в крови и риском ИБС в настоящее время поддерживается многими авторитетными учеными.

Однако в последние годы появились разногласия в отношении толкования результатов РКИ, направленных на предотвращение ИБС посредством снижения уровня ОХС. Hamley утверждает, что замещение НЖК на ПНЖК не приводит к снижению риска ИБС. Он полагает, что результаты РКИ неверно трактовались из-за включения недостаточно контролируемых исследований. Ramsden и соавт. пришли к такому же выводу. Утверждение о том, что возникновение ИБС можно предупредить посредством замещения НЖК на ПНЖК для снижения соотношения ОХС / ХС ЛПВП, остается в настоящее время дискутабельным. Недавний повторный анализ указанных РКИ подтвердил сомнения в отношении предположения НЖК-ИБС.

Гипотеза НЖК-ИБС получила широкое распространение после того, как доказательства достигли критической массы. В настоящее время роли изменились: данные свидетельствуют о том, что НЖК имеют лишь незначительное значение в развитии ИБС.

Назад в будущее: возвращение гипотезы, связывающей рафинированные углеводы, сахар и пищевые волокна с ИБС

В то же время, когда возникли значительные несоответствия в гипотезе НЖК-ИБС, появились другие доказательства, раскрывающие значимую роль рафинированных углеводов, сахара, цельного зерна, пищевых волокон в развитии ИБС. Проведены сравнения влияния углеводов и НЖК на риск ИБС. В метаанализе когортных исследований утверждается, что уменьшение применения НЖК на 5% в сочетании с 5% увеличением потребления углеводов оказывает незначительное влияние на риск ИБС. Отношение рисков (ОтР) для коронарных событий составило 1,07 (95% ДИ 1,01-1,14), для коронарной смерти – 0,96 (95% ДИ 0,82-1,13). Эти результаты согласуются с данными экспериментальных исследований. Замена пищевых НЖК на углеводы снижает уровень ОХС, ХС ЛПНП, ХС ЛПВП, что влечет за собой незначительное изменение соотношения ОХС / ХС ЛПВП. Это, по прогнозам, не окажет значительного влияния на риск ИБС. Однако замена пищевых НЖК на углеводы обусловит увеличение уровня триглицеридов в крови и может несколько повышать этот риск. К сожалению, приведенные данные достаточно сложно интерпретировать, так как углеводы в этих исследованиях, вероятно, поступали из различных источников, включая сахар, очищенные злаки и цельное зерно. Поскольку большинство углеводов в рационах жителей Северной Америки и Европы представлено рафинированными углеводами, вышеупомянутый вывод в основном является отражением именно их влияния. Поэтому мы можем с полным основанием утверждать, что данные исследования демонстрируют сопоставимое воздействие углеводов на риск ИБС, как и НЖК (увеличивают риск на несколько процентов); в большей мере за это ответственны рафинированные углеводы.

Отмечается практически полное отсутствие доказательной базы, основанной на результатах РКИ, в отношении влияния замены пищевых жиров на углеводы на заболеваемость ИБС. Инициатива «Здоровье женщины» проводилась в США с участием 49 тыс. постменопаузальных женщин. Экспериментальная диета предполагала уменьшение общего содержания жиров с 36 до 29% и увеличение потребления углеводов. Зафиксировано снижение содержания как НЖК, так и ПНЖК. Отмечено незначительное изменение уровня липидов в крови. По истечении 8 лет наблюдения не зафиксировано уменьшения риска ИБС. Эта неудача по сокращению риска ИБС согласуется с отсутствием изменений уровня липидов в крови.

Поучительные данные получены в двух когортных исследованиях: Nurses' Health Study и Health Professionals Follow-up Study. Комбинированный анализ их результатов продемонстрировал, что поступление углеводов из рафинированных крахмалов и добавление сахара положительно ассоциировалось с риском ИБС (при сравнении пороговых квантилей: ОтР 1,10; 95% ДИ 1,00-1,21). Результаты также подтвердили протекторную взаимосвязь при приеме углеводов из цельного зерна (ОтР 0,90; 95% ДИ 0,83-0,98). Подсчитано, что замещение 5% энергии, полученной из НЖК, эквивалентным количеством энергии из углеводов цельного зерна ассоциировано с 9% снижением риска ИБС (ОтР 0,91; 95% ДИ 0,85-0,98), тогда как замена НЖК углеводами из рафинированных крахмалов / сахаром не приводит к значительному снижению такого риска.

В подавляющем большинстве когортных исследований пищевые волокна злаковых обычно использовались в качестве суррогатного показателя потребления цельного зерна. Метаанализ когортных исследований показал, что пищевые волокна злаковых оказывают протекторное влияние на риск ИБС. Обобщенный показатель ОтР при увеличении потребления пищевых волокон злаковых на 7 г/сут составил 0,84 (95% ДИ 0,76-0,94). Подобная взаимосвязь отмечена в отношении нерастворимых волокон. Данные исследования Nurses' Health Study II (когортное наблюдение, проведенное с участием американских женщин) продемонстрировали, что медиана потребления зерновых в пограничных квантилях составила 3,1 и 8,8 г/сут. Различия (5,7 г/сут) были несколько выше у мужчин. Таким образом, количество пищевых волокон злаковых, равное 7 г/сут (что составляет почти 62 г цельного зерна), отражает приблизительную разницу между пограничными квартилями потребления в Америке. Следовательно, такое количество цельного зерна может уменьшить риск ИБС примерно на 16%.

В толстом кишечнике содержится множество микроорганизмов, которые в целом принято называть микробиомом. Данные последних лет связывают дисбиоз (нарушение баланса в микробиоме) с различными заболеваниями, включая сердечно-сосудистую патологию. Предложены возможные механизмы, посредством которых аномальное функционирование микробиома может сыграть значимую роль в этиологии сердечно-сосудистых заболеваний. Пищевые волокна влияют на микробиом, что и может быть тем самым механизмом, посредством которого пищевые волокна оказывают протекторное воздействие в отношении ИБС. Проведено большое количество исследований, изучавших взаимосвязь между приемом сахара, напитков, содержащих сахар (НСС), и ИБС. Метаанализ когортных исследований подтвердил, что потребление НСС ассоциировано с возрастанием риска ИБС. Констатировано увеличение риска инфаркта миокарда на 22% при ежедневном приеме одной дополнительной порции этих продуктов (ОР 1,22; 95% ДИ 1,14-1,30). Приведенные данные согласуются с результатами РКИ, в которых зафиксировано повышение уровня артериального давления и возрастание концентрации триглицеридов, ОХС и ХС ЛПНП при употреблении сахара.

Таким образом, замена приема НЖК на рафинированные крахмалы незначительно влияет на риск ИБС. Однако потребление дополнительного количества сахара, особенно НСС, может оказывать более значимое влияние на риск, чем НЖК или рафинированные крахмалы. Если же НЖК заменяются цельным зерном, то риск ИБС уменьшается. Тем не менее существует неопределенность в отношении абсолютной и относительной значимости перечисленных компонентов пищевого рациона. Отмечается увеличение количества экспертных мнений, поддерживающих данные выводы.

Таблица. **Взаимосвязь между жирами, сахаром, цельными злаками и ИБС: резюме**

Заявляемая взаимосвязь между диетой и ИБС	Временной период	Доказательства
Рафинированные углеводы, сахар, недостаточное потребление пищевых волокон	Конец 1960-х – 1970-е гг.	Международное сравнение диет и заболеваемости ИБС
Высокое потребление НЖК является основным этиологическим фактором ИБС	Приблизительно 1974-2014 гг.	Уровень ОХС является основным фактором риска ИБС. НЖК увеличивают концентрацию ОХС. Частичная замена НЖК на ПНЖК снижает уровень ОХС и уменьшает риск ИБС
Роль НЖК в развитии ИБС несколько преувеличена. Значительное потребление НЖК – довольно несущественная причина для развития ИБС	С 2014 г.	Когортные исследования показали, что потребление НЖК оказывает слабое влияние на риск ИБС. Самым сильным индикатором риска ИБС является соотношение ОХС / ХС ЛПВП. В зависимости от изменений данного соотношения прогнозируется, что частичная замена НЖК на ПНЖК позволит уменьшить риск ИБС, тогда как замещение НЖК на рафинированные углеводы не снижает риск ИБС
Рафинированные крахмалы / дополнительный сахар / НСС являются основной причиной возникновения ИБС. Злаковые волокна / цельное зерно уменьшают риск	С 2000 г.	Когортные исследования. Сахар вызывает увеличение факторов риска ИБС (артериального давления и уровня липидов)

Выводы

Ключевые положения, сформулированные в обзоре, представлены в таблице.

Теперь становится ясно, что роль НЖК в развитии ИБС была сильно преувеличена. До 1980-х гг. отмечалось увеличение количества данных, подтверждающих, что высокое потребление НЖК приводит к росту ОХС и возникновению ИБС. Однако доказательства, которые неуклонно накапливались с 1990-х гг., свидетельствуют, что НЖК имеют несколько меньшее значение в развитии ИБС. В результатах многочисленных когортных исследований представлены убедительные доказательства того, что НЖК менее взаимосвязаны с риском ИСБ по сравнению с другими диетическими факторами, включая трансжиры (увеличивают риск), а также рыбу, фрукты и овощи (уменьшают риск). Вера в то, что снижение потребления НЖК является ключевым в коррекции диеты с целью профилактики ИБС, заставила миллионы людей увеличить потребление углеводов, особенно рафинированных. К сожалению, данная модификация диеты оказала негативное влияние на соотношение ОХС / ХС ЛПВП и, следовательно, не повлияла на риск ИБС. Уменьшение потребления НЖК в сочетании с увеличением приема ПНЖК может сократить риск ИБС, но даже это утверждение ставится под сомнение.

Все больше данных доказательной медицины подтверждают тот факт, что рафинированные углеводы, особенно НСС, связаны с риском ИБС. И наоборот, цельное зерно оказывает защитную роль. Дополнительный прием 1-2 порций этих продуктов в сутки увеличивает (при употреблении рафинированных углеводов / НСС) или уменьшает риск (при приеме цельного зерна) примерно на 10-20%, что аналогично силе связи между трансжирами, рыбой, фруктами и овощами. Многие когортные исследования определяли количество потребляемых пищевых волокон, а не цельного зерна. Вероятно, цельное зерно содержит, помимо волокон, большое количество субстанций, оказывающих протекторное действие в отношении ИБС.

Статья печатается в сокращении.

Temple N.J. Fat, Sugar, Whole Grains and Heart Disease: 50 Years of Confusion. Nutrients 2018, 10, 39; doi: 10.3390/nu10010039

Перевела с англ. ***Татьяна Можина***

Знову в аптеках!

сироп

РІАБАЛ

Знімає спазм

Скорочена інструкція для медичного застосування лікарського засобу РІАБАЛ

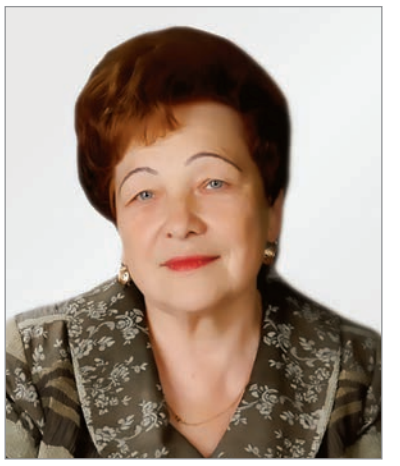
Склад: діюча речовина: прифінію бромід; 5 мл сиропу містять прифінію броміду 7,5 мг; допоміжні речовини: пропіленгліколь; гліцерин; натрію бензоат (Е 211); сорбіту розчин, що не кристалізується (Е 420); сахароза; сахарин натрію; натрію цитрат; амонію гліциризат; рідкий карамелевий ароматизатор; FD&C Red № 40 (Е 129); жовтий захід FCF (Е 110); вода очищена. Показання. Біль, пов'язаний зі спазмами та підвищеною перистальтикою травного тракту: при гастриті, виразці шлунка та дванадцятипалої кишки, ентериті, коліті, після гастроектомії. Біль, пов'язаний зі спазмами та дискінезією жовчовивідних проток: при холециститі, жовчнокам'яній хворобі. Біль при панкреатиті. Біль при спазмах сечового тракту: наявність конкрементів у сечовому тракті, при тенезмах сечового міхура, циститі, пієліті. Призначати перед ендоскопією шлунка та шлунково-кишковою рентгенографією. Призначати при блюванні. Протипоказання. Ріабал протипоказаний пацієнтам з такими захворюваннями: глаукома: симптоми можуть посилюватися у зв'язку з підвищенням внутрішньоочного тиску; розлади сечовипускання, спричинені гіпертрофією простати: симптоми можуть посилюватися, оскільки вони зумовлені розслабленням детрузора та скороченням м'язів сфінктера сечового міхура; серйозні захворювання серця: симптоми можуть посилюватися, оскільки прискорюється серцевий ритм; паралітична кишкова непрохідність: симптоми можуть посилюватися, оскільки перистальтика шлунково-кишкового тракту сповільнюється; підвищена чутливість до прифінію броміду або до будь-якого компонента препарату. Спосіб застосування та дози. Діти: до 3 місяців по 1 мл кожні 6-8 годин, 3-6 місяців – по 1-2 мл кожні 6-8 годин, 6-12 місяців – по 2 мл кожні 6-8 годин, 1-2 роки – по 5 мл кожні 6-8 годин, 2-6 років – по 5-10 мл кожні 6-8 годин. Дітям віком від 6 років та дорослим препарат застосовують в іншій лікарській формі (таблетки, розчин для ін'єкцій). Тривалість курсу лікування лікар визначає індивідуально. Діти. Препарат у цій лікарській формі застосовують дітям віком до 6 років. Передозування. При передозуванні шлунок повинен бути звільнений шляхом аспірації та промивання. Необхідно застосовувати проносний сольовий розчин для покращення перистальтики. Фізостигміну саліцилат (1-2 мг) необхідно ввести внутрішньом'язово, внутрішньовенно або підшкірно для контролю впливу антихолінергічних засобів на центральну та периферичну нервову систему. Побічні реакції. З боку імунної системи: алергічні реакції, у тому числі шкірні висипання, свербіж, гіперемія, кропив'янка, ангіоневротичний набряк. З боку шлунково-кишкового тракту: нудота, блювання, закреп, сухість у роті. З боку сечовидільної системи: затримка сечовипускання. З боку органів зору: порушення акомодації, затуманення зору. З боку нервової системи: головний біль, запаморочення, слабкість, тремор. З боку серцево-судинної системи: припливи, тахікардія, підвищення артеріального тиску, відчуття серцебиття. Зазначені побічні реакції зникають при зниженні дози або після відміни препарату. Р.п. UA/2908/02/01

МЕДАКОМ
Сприяємо здоров'ю

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.

Т.М. Христич, д.м.н., професор кафедри фтизіатрії та пульмонології, **Д.О. Гонцарюк**, кафедра внутрішньої медицини та інфекційних хвороб, ВДНЗУ «Буковинський державний медичний університет», м. Чернівці

Диференційна діагностика абдомінального больового синдрому при хронічному панкреатиті



Т.М. Христич

Хвороби підшлункової залози (ПЗ) займають провідні позиції у структурі гастроентерологічної захворюваності в Україні. Так, згідно з даними статистики, у 2014 р. їх поширеність становила 873 795 випадків (2474,7 випадка на 100 тис. населення), а захворюваність – 76 298 нових випадків (215,8 випадка на 100 тис. населення). Це зумовлює необхідність у проведенні профілактики хронічного панкреатиту (ХП), у тому числі в корекції харчування.

До основних факторів ризику розвитку ХП належать стрес, ожиріння, вагітність, наявність таких гастроентерологічних захворювань, як виразкова хвороба шлунка та дванадцятипалої кишки (ДПК), хронічний безкам'яний холецистит, жовчнокам'яна хвороба тощо. Слід зазначити, що при тривалому перебігу ХП, як правило, після 10 років, розвивається гастроезофагеальна рефлюксна хвороба (ГЕРХ). Тому симптоми ХП, які аналізують на першому етапі діагностики, є неспецифічними, їх необхідно диференціювати з ідентичними симптомами, які виникають при інших захворюваннях органів травлення.

Для клінічної картини ХП характерні такі основні синдроми: больовий, диспептичний, зовнішньо- і внутрішньосекреторної недостатності. Окрім перелічених, також можуть спостерігатися прояви синдромів: алергічного, ферментної інтоксикації, здавлювання суміжних органів, гепаторенального, дисемінованого внутрішньосудинного згортання крові (ДВЗ-синдрому), абдомінального ішемічного (при хронічній мезентеріальній ішемії), а також парез кишечнику, енцефалопатія тощо.

Абдомінальний больовий синдром при ХП характеризується періодичним болем різної інтенсивності – ниючим, колючим, інколи оперізуючим, який локалізується вище пупка з іррадіацією в ліве підребер'я (при запаленні хвоста ПЗ), праве підребер'я (при запаленні головки залози), в ділянку епігастрія або спину (при запаленні тіла залози). Больові відчуття збільшуються у положенні хворого на спині та зменшуються в сидячому положенні та при нахилах тулуба уперед (інколи біль віддає в ділянку серця та імітує напад стенокардії), а також під дією спазмолітиків та наркотичних анальгетиків (біль зумовлений підвищенням тиску у протоках ПЗ внаслідок сповільнення відтоку секрету, запалення або склеротичних змін).

Патофізіологічними факторами болю є запальний фокус (маса) у ПЗ; псевдокиста (належить до місцевих локальних механізмів); обструкція проток, екстрапанкреатичні ускладнення; імунне запалення, внутрішньотканинна гіпертензія; медикаментозно індукована дисфункція кишечнику; підвищена продукція холецистокініну; дефіцит гастроінтестинальних гормонів, порушення перистальтики кишечнику, синдром надлишкового бактеріального росту у тонкій кишці; периферична сенситизація, психосоматика, нейропатія; інші механізми (за наявності змін з боку ентеральної нервової системи, підвищення симпатичного тонусу вегетативної нервової системи, мезентеріальної ішемії, супутньої патології, опіоїд-індукованої гіпералгезії). Згідно з першими мультидисциплінарними клінічними рекомендаціями з панкреатичного болю (2016) при ХП біль може виникати внаслідок механічної причини (внутрішньопротоковий блок), запалення, мальабсорбції або мати характер нейропатії в ПЗ і/або суміжних тканинах.

Абдомінальний больовий синдром – один із найбільш значущих проявів ХП. Саме появою болю, як правило, дебютує захворювання, саме біль є причиною втрати працездатності таких пацієнтів, що зумовлює необхідність в амбулаторному і стаціонарному лікуванні.

Абдомінальний біль поділяють на гострий та хронічний. Гострий біль розвивається, як правило, швидше або поступово (рідко) і має незначну тривалість (кілька хвилин, рідко – кілька годин). Для хронічного болю характерне поступове наростання інтенсивності. За механізмом виникнення виокремлюють вісцеральний, парієтальний (соматичний) (табл.), відображений (іррадіюючий) та психогенний біль.

Іррадіюючий біль локалізується в різних ділянках, віддалених від патологічного вогнища, виникає в тих випадках, якщо імпульс вісцерального болю надмірно інтенсивний (наприклад, під час проходження каменя) або при анатомічному пошкодженні органа (наприклад, обмеженні прохідності кишки), передається на ділянки тіла, які мають загальну корінцеву іннервацію з ураженим органом черевної порожнини.

Психогенний біль з'являється за відсутності периферичного впливу або коли він є пусковим або провідним фактором. Особливу роль у його виникненні відіграє депресія. Тісний зв'язок депресії з хронічним абдомінальним болем пояснюється загальними біохімічними процесами і насамперед недостатністю моноамінергічних (серотонінергічних) механізмів, що підтверджується високою ефективністю антидепресантів у лікуванні больового синдрому, особливо інгібіторів зворотного захоплення серотоніну. Характер психогенного болю визначають індивідуальні особливості, вплив емоційних, когнітивних, соціальних факторів, психологічна стабільність хворого та його «больовий» досвід. Часто психогенний біль може поєднуватися з іншими типами болю і залишатися після купірування, істотно трансформуючи їх характер, що необхідно враховувати у терапевтичній практиці.

Причина абдомінального болю належить до однієї з 3 великих нозологічних груп:

- **захворювання органів черевної порожнини** (у тому числі гострі, які вимагають термінового хірургічного втручання);
- **захворювання органів, розташованих поза черевною порожниною,** які характеризуються іррадіюючим болем – псевдоабдомінальним синдромом (симптомокомплексом, що включає прояви, які нагадують клінічну картину «гострого живота», але спричинений патологією інших органів – захворюваннями серця, легенів, плеври, ендокринних органів, інтоксикацією, деякими формами отруєнь тощо);
- **системні захворювання (**ревматоїдний артрит, системний червоний вовчак тощо).

З-поміж захворювань 1-ї групи найбільше нас цікавлять ті, які починаються з болю і супроводжуються розвитком жовтяниці:

- гострий та хронічний холецистит;
- холедохолітіаз;
- гострий панкреатит або загострення ХП;
- прогресуючий стеноз термінального відділу загальної жовчної протоки;
- рак жовчного міхура, рак загальної жовчної протоки та ПЗ;
- хвороби печінки: гострий гепатит і загострення хронічного гепатиту, цироз печінки, первинний склерозуючий холангіт, метастатичний рак печінки.

Основною диференційною ознакою вказаних захворювань є жовтяниця. З лабораторних тестів найбільше значення при підозрі на її механічний характер має визначення рівня лужної фосфатази. Алгоритм подальших досліджень, які дають змогу уточнити характер і патогенез жовтяниці, такий:

- **ультразвукове дослідження** (дозволяє виявити біліарну гіпертензію – протокову і внутрішньопечінкову; нерідко під час його проведення визначають і рівень перешкоди);
- **ендоскопія верхніх відділів шлунково-кишкового тракту (ШКТ)** (відносні ознаки ураження ПЗ, ураження фатерова сосочка, пухлини шлунка і ДПК, парафатеральний дивертикул з явищами дивертикуліту);
- **ендоскопічна ретроградна панкреатохолангіографія** (ЕРПХГ) (ураження панкреатичних, загальних жовчних і печінкових проток, камені в них, обтураційна патологія);
- **лапароскопія** (у разі неефективності перелічених методів і наростання клінічної симптоматики).

Умовно можна виділити **кілька видів абдомінального больового синдрому при ХП**:

- виразкоподібний (голодний або ранній біль, нічний біль);

Таблиця. **Характеристика вісцерального і соматичного болю**

Ознаки	Тип болю	
	Вісцеральний	Соматичний
Механізм виникнення	Наявність патологічних імпульсів у внутрішніх органах, які проводяться симпатичними волокнами. Основні фактори виникнення: раптове підвищення тиску в порожнині органів і розтягнення стінки органа, розтягнення капсули паренхіматозних органів, судинні порушення	Наявність патологічних процесів у парієтальній очеревині та тканинах, що мають закінчення чутливих спинномозкових нервів. Основні фактори виникнення: ураження черевної стінки та очеревини
Характер	Давлячий, спастичний, тупий	Гострий інтенсивний
Локалізація	Розлитий, невизначений, по серединній лінії	Точковий у місці подразнення
Тривалість	Від хвилини до кількох місяців	Постійний
Ритмічність (зв'язок із прийомом їжі, часом доби, актом дефекації тощо)	Характерна (ритм може бути правильним/неправильним)	Відсутня
Іррадіація	Виникає при інтенсивному характері болю і відповідає локалізації ураженого органа	Наявна у більшості випадків
Чутливість при пальпації	У місці локалізації болю	У місці локалізації ураженого органа
Медикаментозна терапія	Ефективні препарати, які нормалізують моторну функцію ураженого органа	Неефективна і протипоказана
Клінічні приклади	Неускладнена виразкова хвороба, жовчна колька, дисфункція сфінктера Одді, панкреатити	Перфоративні та пенетрируючі виразки шлунка або кишечника, спастична дискінезія товстої кишки, перитоніт, пухлини з подразненням парієтальної очеревини

Продовження на стор. 42.

Т.М. Христич, д.м.н., професор кафедри фтизіатрії та пульмонології, **Д.О. Гонцарюк**, кафедра внутрішньої медицини та інфекційних хвороб, ВДНЗУ «Буковинський державний медичний університет», м. Чернівці

Диференційна діагностика абдомінального больового синдрому при хронічному панкреатиті

Продовження. Початок на стор. 41.

- за типом лівосторонньої ниркової кольки;
- синдром «правого підребер'я» (у 30-40% випадків із жовтяницею);
- дисморний (у поєднанні з відчуттям важкості після їжі та блюванням);
- поширений (без чіткої локалізації).

Наявність больового абдомінального синдрому вимагає поглибленого обстеження хворого для уточнення механізмів його розвитку та вибору тактики лікування.

Диференційна діагностика клінічного перебігу абдомінального больового синдрому при ХП

Збір анамнезу починають зі з'ясування обставин виникнення болю, він має дати відповіді на перелічені нижче питання.

Локалізація болю. Захворювання внутрішніх органів супроводжуються болем чіткої локалізації. Виникнення болю у проекції ураженого органа зумовлено подразненням парієтальної очеревини. Тому насамперед слід припустити наявність захворювань тих органів, які розташовані в безпосередній близькості від вогнища болю. Захворювання органів заочеревинного простору (нирок, ПЗ) здебільшого супроводжуються болем у спині або боці, але нерідко спричиняють і гострий абдомінальний біль. Оскільки захворювання органів, що не контактують із парієтальною очеревиною, а також незапальні захворювання органів черевної порожнини, які супроводжуються розлитим болем без чіткої локалізації, а також органів, розташованих у безпосередній близькості один від одного, часто дають подібну клінічну картину, диференційна діагностика є складним завданням навіть для досвідченого лікаря.

Іррадіація болю – важлива діагностична ознака, яка доповнює клінічну картину. При ураженні органів піддіафрагмального простору (розриві селезінки, гемоперитонеумі, абсцесі) біль іррадіює в надпліччя та бічну поверхню шиї на стороні ураження, оскільки діафрагма іннервується IV шийним спинномозковим нервом. При жовчній кольці біль, як правило, охоплює праве підребер'я та іррадіює у праве плече і під праву лопатку. Біль при панкреатиті зазвичай іррадіює у спину, його часто називають оперізуючим. Біль при нирковій кольці, як правило, починається в боці, іррадіює в пах по шляху сечоводу і супроводжується прискореним і болісним сечовипусканням.

Характер болю. Абдомінальний біль може бути постійним або переймоподібним (колька).

Постійний біль може посилюватися і слабшати, але не проходить повністю і не виникає у вигляді нападів. Він характерний для запальних і пухлинних захворювань внутрішніх органів.

Переймоподібний біль зазвичай виникає при обструкції порожнинного органа або підвищенні тиску в просвіті органа внаслідок інших причин.

Тривалість болю. Епізодичний короткочасний біль, який не супроводжується іншими клінічними симптомами та змінами лабораторних показників, рідко є наслідком серйозного захворювання. Тривалий постійний або нападоподібний біль майже завжди свідчить про патологічний процес.

Інтенсивність болю. Як правило, чим тяжчим є захворювання, тим сильніше біль. Майже всі хворі інтуїтивно правильно оцінюють власний стан та інтенсивність болю. Тому не слід ігнорувати скарги на абдомінальний біль, навіть якщо він виникає у зовні здорової людини, особливо при *хронічній мезентеріальній ішемії*.

Пацієнти скаржаться на спастичний післяпрандіальний біль (у 90% випадків) відразу після їжі, його тривалість – від 30 хв до 2 год. Зменшення або посилення інтенсивності болю впродовж 4-6 год нехарактерно для хронічної мезентеріальної ішемії. Через больовий синдром пацієнти приймають їжу малими порціями, відмовляються від вживання жирів, пропускають один із прийомів їжі, що призводить до схуднення та появи страху перед їжею (ситофобії), а також мальнутриції. Приблизно 35% хворих скаржаться на діарею неясного генезу. При тяжкому багатосудинному ураженні абдомінальний больовий синдром стає тривалим (до 5 год) і супроводжується наростанням слабкості та діареї. Такі пацієнти належать до групи ризику розвитку інфаркту товстої кишки. У низці випадків синдром абдомінальної ішемії перебігає як панкреатит, виразкова хвороба, хвороба Крона, правобічний коліт (при стенозі верхньої мезентеріальної артерії).

При аускультації живота майже у половини хворих вислуховується систолічний шум, який локалізується посередині лінії між мечоподібним відростком та пупком. З метою визначення природи, ступеня стенозу та вираженості колатералей використовують дуплексну ультрасонографію, комп'ютерну томографію (КТ), магнітно-резонансну томографію (МРТ), ангіографію. Сучасна цифрова обробка і можливість 3D-реконструкції зображення забезпечують високу інформативність методу КТ (але його недоліком є високе променеве навантаження). Селективна мезентеріальна ангіографія – золотий стандарт у діагностиці хронічного ішемічного больового синдрому, особливо при ураженні дистальних судин або плануванні одночасного ендоваскулярного способу лікування.

Виникнення болю. При деяких захворюваннях органів черевної порожнини хірургічного профілю (перфорації порожнинного органа, тромбоемболії черевної артерії) гострий абдомінальний біль з'являється раптово, часто – на тлі гарного самопочуття. Стан хворого погіршується стрімко, він охоче і детально описує обставини виникнення болю. При інших захворюваннях (апендициті, дивертикуліті, механічній кишковій непрохідності) больові відчуття розвиваються не так швидко, однак через кілька годин біль може стати дуже сильним.

Блювання, яке супроводжує больовий синдром. Найчастіше необхідно диференціювати блювання при ХП із таким при виразковій хворобі, пухлинах шлунка, гострих та хронічних інфекціях, гепатитах, холециститах, жовчнокам'яній хворобі, перитонітах, кишковій непрохідності, хворобі Крона, виразковому коліті тощо. Провести диференційну діагностику складно, тому що при перелічених захворюваннях може уражатися ПЗ.

Деякі хвороби завжди супроводжуються безперервним блюванням, при інших воно спостерігається рідко або взагалі відсутнє. Часте блювання характерне для початкової стадії гострого панкреатиту (або загострення ХП) і гострого холециститу. При механічній кишковій непрохідності частота та інтенсивність блювання залежать від локалізації обструкції: чим вона вища, тим частіше блювання. Відсутність жовчі у блювотних масах означає обструкцію у ШКТ проксимальніше фатерова сосочка.

Блювання виникає через подразнення інтерорецепторів внутрішніх органів, часто йому передує нудота. Воно супроводжується слабкістю, головокружінням, блідістю шкірних покривів, неприємним присмаком.

Вік і стать хворого мають істотне значення для встановлення діагнозу, оскільки деякі захворювання зазвичай зустрічаються у певному віці. Наприклад, інвагінація кишечнику – у дітей до 2 років, апендицит – у віці до 50 років, хронічна мезентеріальна ішемія – 50-70 років. Холециститом частіше хворіють молоді жінки. Водночас слід враховувати те, що з цих правил можливі винятки.

Значення лікарського анамнезу. Лікарські засоби, що полегшують біль при виразковій хворобі, ГЕРХ, панкреатиті, можуть знижувати інтенсивність больового синдрому (наприклад, антисекреторні засоби). Важливо, що при перитоніті зменшити біль препаратами з домашньої аптечки практично неможливо. Деякі лікарські та наркотичні засоби можуть провокувати загострення захворювань органів черевної порожнини хірургічного профілю. Алкоголь, тиазидні діуретики, пентамідин та азатіоприн іноді сприяють розвитку панкреатиту. Крім того, на цей процес може вплинути прийом антиаритмічних засобів, колхіцину, дигоксину, еритроміцину, нестероїдних протизапальних препаратів (НПЗП), пероральних контрацептивів тощо.

Перенесені захворювання. Для диференційної діагностики важливо з'ясувати, чи є напад болю повторним або виник вперше. Наприклад, для жовчнокам'яної хвороби і ХП характерні повторювані напади болю. Обов'язково з'ясовують, які операції проведено хворому. Найчастіше появі болю при ХП передує прийом алкоголю, переїдання (жирна, смажена, м'ясна їжа), особливо у вечірній та нічний час. Травма ПЗ, гіперпаратиреоїдний криз, напад жовчної кольки також можуть бути причиною болю при ХП. При частих госпіталізаціях із приводу однотипного болю без наявної причини слід припустити можливість симуляції.

Значення фізикального дослідження у диференційній діагностиці ХП

Зовнішній вигляд хворого. Поза, яку хворий приймає для полегшення больових відчуттів, має значення для першого етапу діагностичного пошуку. При панкреатиті типовою є поза ембріона (спина зігнута, коліна і стегна приведені до живота). У такому положенні біль зменшується, оскільки при запальному процесі розслаблюються поперекові м'язи. При ретроцекальному апендициті хворі іноді згинають праву ногу в кульшовому та колінному суглобах: це зменшує тиск запаленого апендикса на правий поперековий м'яз. При розлитому перитоніті будь-якої етіології хворі лежать нерухомо, оскільки найменший рух посилює біль.

Тахікардія при гострому абдомінальному болю може бути зумовлена лихоманкою і зневодненням. У літніх людей із серцево-судинними захворюваннями, які приймають бета-адреноблокатори, тахікардії може не бути. Її відсутність не виключає серйозного захворювання органів черевної порожнини. Причиною тахіпное при абдомінальному болю може бути зменшення дихального об'єму. Поверхневе прискорене дихання дозволяє на належному рівні підтримати хвилинний об'єм дихання.

Лихоманка характерна для багатьох запальних процесів у черевній порожнині. Поєднання лихоманки (з підвищенням температури тіла до 39,5-40,5 °С) з болем у животі має місце тільки при бактеріальному перитоніті та абсцесах черевної порожнини. Озноб у поєднанні з лихоманкою та підвищенням температури тіла спостерігається при бактеріємії. При зневодненні, а також у літніх хворих температурна реакція на запалення також може бути відсутня.

Дослідження живота. Починають з огляду. Оцінюють загальний стан і позу хворого. Під час дослідження живота звертають увагу на такі ознаки:

- *рубці та їх локалізацію.* Підозра на спайкову кишкову непрохідність. За розташуванням рубця можна зробити висновок про характер перенесеної операції і таким чином прискорити диференційну діагностику.
- *здуття живота.* Оцінюють ступінь здуття живота: як правило, чим дистальніше обструкція кишечнику, тим сильніше роздутий живіт. Локальне випинання живота часто зумовлює об'ємне утворення. Слід з'ясувати причину здуття живота – скупчення рідини (асцит) або газу.

Аускультація. Аускультація має дуже важливе значення для диференційної діагностики ХП.

- Ослаблені кишкові шуми або їх відсутність протягом декількох хвилин свідчать про перитоніт або паралітичну кишкову непрохідність. При місцевому перитоніті кишкові шуми – в нормі.
- Посилені, дзвінкі кишкові шуми на тлі переймоподібного болю в животі характерні для механічної кишкової непрохідності.
- Судинні шуми, зумовлені турбулентністю кровообігу, зустрічаються при аневризмі черевної аорти, стенозі ниркових і брижових артерій.

Перкусія. Розрізняють такі перкуторні звуки:

- *тупий* звук – дозволяє припустити наявність об'ємних утворень, вільної рідини в черевній порожнині, заповнених рідиною петель кишечнику;
- *тимпанічний* звук – свідчить про наявність вільного газу в черевній порожнині, скупчення газів у кишечнику;

- *зсув тупого звуку* при зміні положення тіла вказує на асцит;
- *зникнення печінкової тупості* – на скупчення вільного газу між черевною стінкою і печінкою, що свідчить про перфорацію порожнинного органа. За допомогою перкусії можна діагностувати перитоніт, не вдаючись до глибокої пальпації. Якщо перкусія живота викликає біль, можна припустити ймовірність глибокого перитоніту. Хворі з перитонітом дуже чутливі до найменших струсів через те, що вони спричиняють больові відчуття.

Пальпація. Спочатку проводять поверхневу орієнтовну пальпацію, визначаючи ділянки найбільшої чутливості. Дослідження живота завершують глибокою пальпацією, за допомогою якої методично досліджують усі органи черевної порожнини, оцінюють чутливість, болісність, напруженість м'язів передньої черевної стінки, виявляють об'ємні утворення і визначають розміри органів. Якщо запально-деструктивні процеси превалюють у ділянці голівки ПЗ, при пальпації відзначається болючість у зоні Шоффара (холедохопанкреатичній) і точці Дежардена. Якщо у патологічний процес залучені тіло і хвіст ПЗ, біль локалізується відповідно у зоні Губергріца-Скульського, точці Губергріца і зоні Мейо-Робсона (у лівому реберно-хребетному куті).

Незважаючи на те що зазначені місця при пальпації болючі, черевна стінка м'яка і захисна реакція її м'язів на пальпацію часто відсутня. На шкірі можуть з'являтися зони гіпералгезії Захар'їна-Геда (VIII-X грудні сегменти).

Огляд промежини, дослідження статевих органів і прямої кишки при болю в животі обов'язково проводять і чоловікам, і жінкам.

Лабораторні дослідження у диференціюванні абдомінального болю при ХП

Як вже було зазначено, незважаючи на зв'язок болю з процесами у ПЗ, він тільки певною мірою співвідноситься з лабораторними та біохімічними маркерами, які характеризують ХП у цілому.

Загальний аналіз сечі – доступний метод виявлення захворювань нирок і сечовивідних шляхів. Гематурія підтверджує діагноз сечокам'яної хвороби. Лейкоцитурія та бактеріурія вказують на інфекцію сечовивідних шляхів. Протеїнурія – неспецифічна ознака. Питома вага сечі дозволяє оцінити водний баланс.

Загальний аналіз крові. Для запалення характерний лейкоцитоз, зсув лейкоцитарної формули вліво (збільшення відносної кількості незрілих гранулоцитів), хоча існує багато винятків.

При активації запалення у ПЗ у периферичній крові може спостерігатися помірний лейкоцитоз із зсувом формули вліво (зазвичай не перевищує 12-13×10^9/л). Поєднання більш вираженого лейкоцитозу і характерних для запалення змін лейкоцитарної формули з інтенсивним больовим синдромом вимагає активних діагностичних і лікувальних заходів через можливий розвиток (прогресування) панкреонекрозу і високий ризик тяжких ускладнень.

Встановлюють наявність і тип анемії (за зниженням абсолютного рівня гемоглобіну і гематокриту, за морфологією еритроцитів). Проводять визначення електролітів сироватки, рівня глюкози у крові, біохімічних показників функції печінки, нирок, ПЗ, коагулограму.

Активність амілази та ліпази сироватки. Діагноз гострого панкреатиту (або загострення ХП) завжди є клінічним. Підвищення активності амілази і ліпази підтверджує діагноз ХП. Слід пам'ятати, що підвищення активності амілази – неспецифічна ознака, яка наявна при багатьох інших захворюваннях (механічній кишковій непрохідності, інфаркті кишечнику, проривній (перфоративній) виразці, позаматковій вагітності). Оскільки амілаза виводиться нирками, при нирковій недостатності її активність у сироватці також підвищується.

При гострому панкреатиті, інтенсивному болю активність амілази зазвичай сягає максимуму через добу і нормалізується після 2-3 діб. Тому для підвердження діагнозу доцільно визначати також активність ліпази. Зауважимо, що підвищення активності обох ферментів не корелює з тяжкістю панкреатиту. Більше того, при ХП, який супроводжується некрозом залози, активність амілази та ліпази може не змінюватися. Якщо активність амілази крові перевищує 200 од/л, слід запідозрити калькульозний панкреатит.

Інструментальні дослідження у диференціюванні абдомінального болю при ХП (рентгенологічні дослідження)

Оглядова рентгенографія. При деяких захворюваннях інформативність оглядової рентгенографії настільки низька, що її проводити недоцільно. Зокрема, на рентгенограмі можна виявити лише 10% жовчних каменів. Якщо оглядова рентгенографія необхідна, роблять чотири знімки.

Рентгенограма грудної клітки в задній прямій проекції в положенні стоячи найкраще підходить для виявлення вільного газу в піддіафрагмальному просторі. З її допомогою можна виявити захворювання легенів, оцінити розміри серця, встановити наявність у грудній порожнині вільного газу (розриву діафрагми) або порожнистих органів (грижи стравохідного отвору діафрагми), виявити медіальне зміщення газового міхура шлунка і високе стояння лівого купола діафрагми (пошкодження селезінки), а також іншу патологію.

Рентгенограма черевної порожнини у положенні лежачи на спині дозволяє побачити розподіл газу в кишечнику, встановити причину здуття живота (скупчення газу або рідини), виявити заповнені рідиною петлі кишечнику, ущільнення м'яких тканин і конкременти. На рентгенограмі видно 90% сечових каменів (оскільки вони містять достатню кількість кальцію) і лише 10% жовчних каменів. До того ж можна виявити звапнення ПЗ, що є ознакою ХП. Осередок звапнення у правій клубовій ділянці разом із відповідними скаргами та даними фізикального дослідження свідчить про гострий апендицит.

Наявність газу в жовчовивідних шляхах – ознака міхурово-кишкової нориці. Відсутність тіні поперекового м'яза вказує на патологічний процес у заочеревинному просторі – кровотечу (при травмі) або запалення (при ретроцекальному апендициті, панкреатиті, дивертикуліті сигмоподібної кишки). На рентгенограмі можна виявити патологію хребта і таза.

Рентгенограма черевної порожнини у положенні стоячи використовується, головним чином, для виявлення горизонтальних рівнів рідини та газу в петлях тонкої кишки. При механічній кишковій непрохідності рівні рідини в суміжних колінах кишкової петлі мають різну висоту.

Рентгенограма черевної порожнини у положенні лежачи на лівому боці. Перед дослідженням хворий повинен лежати на лівому боці близько 10 хв для того, щоб увесь вільний газ, який знаходиться в черевній порожнині, зібрався у просторі між печінкою і діафрагмою. Метод дозволяє виявити навіть невелику кількість газу, оскільки в нормі піддіафрагмальний простір його не містить. Наявність вільного газу в черевній порожнині не є показанням до операції: необхідно встановити його джерело.

Спеціальні методи

Дослідження верхніх відділів ШКТ із контрастуванням проводять при підозрі на перфорацію стравоходу, перфорацію виразки шлунка або ДПК у разі неінформативності інших методів діагностики. Майже всі захворювання верхніх відділів ШКТ і тонкої кишки можна виявити за допомогою ендоскопії.

Іригоскопію проводять для диференціювання механічної непрохідності тонкої та товстої кишок у тих випадках, коли оглядова рентгенографія черевної порожнини дає сумнівні результати. Іригоскопія має не тільки діагностичне, а й терапевтичне значення, наприклад, при інвагінації кишечнику, завороті сигмовидної кишки. Призначаючи дослідження, потрібно мати на увазі, що наявність барію в кишечнику (навіть у невеликій кількості) завадить проведенню КТ і ангіографії.

Електрокардіографію (ЕКГ) – для виключення ураження серця, що супроводжується іррадіацією болю.

КТ – один із найкращих методів діагностики захворювань органів черевної порожнини, заочеревинного простору і малого таза. При панкреатиті КТ дозволяє оцінити ступінь ураження ПЗ та її проток. Діагностична інформативність цього методу – 90%. Розрізняють ***помірно виражені діагностичні зміни*** за наявності 2 або більше таких ознак:

- розширення головної панкреатичної протоки (2-4 мм);
- невелике збільшення ПЗ (менш ніж удвічі);
- гетерогенність паренхіми ПЗ;
- наявність невеликих порожнин (10 мм);
- нерівність проток;
- вогнищевий гострий панкреатит;
- підвищення ехогенності стінки головної панкреатичної протоки;
- нерівність головки, тіла залози.

До ***виражених змін*** належать вищеперелічені у поєднанні з 1 і/або більше з таких:

- наявність великих порожнин;
- значне збільшення ПЗ (більш ніж удвічі);
- внутрішньопротокові дефекти наповнення або камені у ПЗ;
- обструкція, виражена нерівність або стриктура протоки ПЗ;
- інвазія в суміжні органи.

МРТ і **МРХПГ** (магнітно-резонансна холангіопанкреатографія) мають інформативність 90% і більше. До помірних змін на панкреатограмі належить патологія головної та бічних проток (більше 3). До виражених змін – патологія головної та бічних проток (більше 3), а також наявність одного з перелічених критеріїв: велика порожнина; обструкція; дефекти наповнення; виражена дилатація або нерівність поверхні органа.

Ангіографію проводять для виявлення джерела шлунково-кишкової кровотечі, а також при підозрі на тромбоемболію судин брижі.

Ультрасонографічне дослідження є методом вибору в діагностиці жовчнокам'яної хвороби, дозволяє виявити камені у жовчному міхурі та жовчних протоках. У деяких складних випадках УЗД, особливо у поєднанні з кольоровим доплерівським дослідженням, надає істотну допомогу в діагностиці апендициту. Жінкам при скаргах на біль внизу живота показано УЗД органів малого таза. Інтраопераційне УЗД полегшує діагностику захворювань печінки та ПЗ. Останнім часом дедалі ширше використовують ректальне і вагінальне УЗД. При раку шлунка за допомогою ендоскопічного УЗД можна визначити стадію захворювання. Ультразвукові діагностичні критерії ХП – інформативні в 80% випадків, але їх обов'язково слід зіставляти з клініко-лабораторними даними. При ХП характерними є збільшення розмірів ПЗ, наявність кальцифікатів та псевдокіст у залозі, нечіткість і нерівність її контурів, неоднорідність структури та зміна ехогенності органа, розширення вірсунгіанової протоки і/або додаткових проток. Важливо враховувати те, що наявність менше 4 ендоскопічних критеріїв вказує на низьку ймовірність ХП, а більше 5 критеріїв – на високу ймовірність цього діагнозу.

ЕРПХГ вважають золотим стандартом діагностики захворювань ПЗ, але її проводять рідко через серйозні ускладнення.

Діагностична **лапароскопія** останнім часом набуває дедалі більшого поширення. До неї вдаються при критичних станах і сумнівних результатах фізикального дослідження. Лапароскопію можна проводити біля ліжка хворого під місцевою анестезією, і в цьому її головна перевага перед діагностичною лапаротомією, яку проводять в операційній. Діагностична лапароскопія незамінна при обстеженні жінок із болем у правій клубовій ділянці. У цій категорії хворих до 30% апендектомій є помилковими. Лапароскопія дозволяє знизити число невиправданих хірургічних втручань і отримати більш повну картину стану органів черевної порожнини.

Впроваджені у медичну практику у 1990-х рр. **методи нейровізуалізації** – однофотонна емісійна комп'ютерна томографія (SPECT), позитронно-емісійна томографія (ПЕТ), функціональна магнітно-резонансна томографія (фМРТ) – дають змогу верифікувати біль. За допомогою методів ПЕТ і фМРТ було підтверджено лабораторні дані про те, що больові відчуття виникають внаслідок активації та при динамічному взаємозв'язку сенсорних, моторних, асоціативних зон кори головного мозку і лімбічної системи.

Література

1. Губергриц Н.Б. Новости европейской панкреатологии (по материалам 48-й встречи Европейского Клуба Панкреатологов, 6-9 июля 2016 г., г. Ливерпуль, Великобритания) / Н.Б. Губергриц, Н.В. Беляєва, Г.М. Лукашевич, А.Е. Клочков, П.Г. Фоменко // Вестник клуба панкреатологов.– 2016.– № 4. – С. 11-20.
2. Губергриц Н.Б. Показатели ультразвуковой гистографии поджелудочной железы в динамике лечения больных с хроническим панкреатитом на фоне ожирения / Н.Б. Губергриц, О.А. Бондаренко // Гастроэнтерология.– 2013.– № 2. – С. 64-67.
3. Ивашкин В.Т. Боль при хроническом панкреатите: происхождение и возможности коррекции / В.Т. Ивашкин, К.В. Охлобыстин // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.– 2015. – Т. 25.– № 3. – С. 4-11.
4. Показники здоров'я населення та використання ресурсів охорони здоров'я в Україні за 2013-2014 роки / ДЗ «Центр медичної статистики МОЗ України». – К.: МОЗ України, 2015.
5. Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги та медичної реабілітації «Хронічний панкреатит» // Український медичний вісник.– 2015.– № 1. – С. 54-57.
6. Христич Т.Н. Хронический панкреатит: нерешенные проблемы / Т.Н. Христич, В.П. Пишак, Т.Б. Кендзерская. – Черновцы, 2006. – 280 с.

Концептуальный подход: блокада синтеза карнитина и органопротекция

В настоящее время все большее внимание уделяется дополнительным возможностям влияния на течение сердечно-сосудистых заболеваний путем повышения эффективности лечения, направленного на органопротекцию. Как показывают данные последних лет, метаболическая терапия имеет шансы стать одним из стандартных подходов в этом направлении. Возможностям цитопротекторной терапии с использованием препарата Милдронат® (мельдоний) был посвящен один из научных симпозиумов XVIII Национального конгресса кардиологов, который состоялся 20-22 сентября 2017 года в г. Киеве.

Руководитель отдела хронической сердечной недостаточности ГУ «ННЦ «Институт кардиологии им. Н.Д. Стражеско» НАМН Украины» (г. Киев), доктор медицинских наук, профессор Леонид Георгиевич Воронков рассмотрел в своем докладе роль блокады синтеза карнитина в обеспечении органопротекции.

Карнитин – субстанция со структурой, похожей на витамины группы В, – был впервые выделен из мышечной ткани В.С. Гулевичем и Р.П. Кринбергом в 1905 году (Loster H., 2003). Часть карнитина поступает в организм с пищей, но еще более значительная часть синтезируется в печени и почках из гамма-бутиробетаина (ГББ) с помощью фермента ГББ-гидролазы.

Было установлено, что карнитин исполняет роль биохимического челнока, транспортируя длинноцепочечные жирные кислоты (ЖК) внутрь митохондрий, где они, подвергаясь окислению, служат источником энергии для мышечных клеток (Северин Е.С., 2004), причем в последних образование аденозинтрифосфата (АТФ) из свободных ЖК – преимущественный путь синтеза энергии. Существует и другой источник энергии – глюкоза; процесс получения АТФ из глюкозы (аэробный гликолиз) связан с меньшим потреблением кислорода по сравнению с окислением ЖК и потому является энергетически более выгодным в условиях ишемии. Было показано, что синтез АТФ путем окисления ЖК не только не выгоден, но и опасен с позиции выживания кардиомиоцитов (Liu Q. et al., 2002; Lopaschuk G. et al., 2010). Выяснилось также, что блокада синтеза карнитина обусловливает активацию аэробного гликолиза и переход на этот более экономичный путь образования энергии, что в итоге может оказывать лечебные эффекты.

Таким образом, возникла необходимость в поиске агента, который справился бы с этой задачей.

Фармакологическим агентом, угнетающим челночный механизм образования карнитина, является Милдронат® (мельдоний), синтезированный и предложенный в качестве терапевтического средства в 1980-е годы группой исследователей из Риги (Латвия) под руководством профессора И.Я. Калвиньша (Simkhovich B.Z. et al., 1988).

Милдронат® ингибирует фермент ГББ-гидролазу, что приводит к угнетению синтеза карнитина и, соответственно, уменьшению его концентрации в тканях. В результате развиваются кардиальные и мышечные эффекты препарата Милдронат®. Показано, что применение препарата приводит к уменьшению локальных ишемических изменений в миокарде и предупреждает нарушения расслабления и сократимости кардиомиоцитов (Kizimoto T. et al., 1996; Dambrova M. et al., 2002). Еще более интересны эффекты препарата Милдронат®, связанные с увеличением концентрации ГББ, который в результате фармакологической блокады не расходуется на синтез карнитина. В результате расщепления ГББ образуются его этиловые и метиловые эфиры, которые взаимодействуют с холинергическими рецепторами в эндотелии сосудов и стимулируют синтез эндотелиоцитами оксида азота (NO) с помощью NO-синтазы (Sjakste N. et al., 2004). NO регулирует гемостаз и активность иммунных клеток, стимулирует вазодилатацию, обеспечивает целостность и стабильность сосудистой стенки. Дисфункция эндотелия сосудов и, как следствие, снижение биодоступности NO – важные предпосылки для прогрессирования атеросклеротического процесса и развития сердечно-сосудистых осложнений.

Таким образом, NO – важнейшая биологическая молекула, достаточный уровень синтеза которой играет большую роль в снижении риска сердечно-сосудистых осложнений.

Позитивные эффекты препарата Милдронат® были продемонстрированы у пациентов с различными патологическими состояниями, которые сопряжены с эндотелиальной дисфункцией: ишемической болезнью сердца (ИБС), артериальной гипертензией (АГ) и сопутствующими когнитивными нарушениями, дисциркуляторной энцефалопатией, диабетической полинейропатией, диабетической ретинопатией, сахарным диабетом (СД), хронической сердечной недостаточностью (ХСН).

Профессор Л.Г. Воронков озвучил результаты пилотного исследования, в котором изучали влияние препарата Милдронат® на функцию эндотелия у пациентов с ХСН при помощи оценки потокозависимой вазодилатации в плечевой артерии. В двойном слепом перекрестном плацебо-контролируемом исследовании участвовали 30 пациентов, каждому из которых с интервалом 48 ч проводили внутривенные (в/в) инфузии плацебо (физиологический раствор) или в/в инфузии препарата Милдронат® в дозе 1000 мг. Практически все больные получали также ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ), которые, как известно, сами по себе обладают способностью улучшать эндотелиальную функцию. Установлено, что в группе плацебо вазодилатирующая функция эндотелия практически не изменилась, тогда как в группе пациентов, получавших Милдронат®, эндотелийзависимый вазодилататорный ответ увеличился более чем на треть (Воронков Л.Г. и соавт., 2008).

Лектор уделил внимание перспективным направлениям в изучении эффектов препарата Милдронат®, в частности выяснению его потенциальной роли в предупреждении развития атеросклероза. В эксперименте применение препарата Милдронат® у животных с генетической предрасположенностью к атеросклерозу приводило к достоверному уменьшению размеров атеросклеротических бляшек в аорте наряду со снижением концентрации L-карнитина в тканях (Viskerts R. et al., 2009). Гипотетически антиатерогенный механизм препарата реализуется вследствие угнетения образования мощного провоспалительного и атерогенного фактора – триметиламиноксида, который является продуктом метаболизма карнитина. Концентрация триметиламиноксида в плазме крови, как и карнитина, прямо коррелирует с риском развития сердечно-сосудистых осложнений (Wang Z. et al., 2011; Tang W. et al., 2013).

Интересны также данные (Чернов В.И. и соавт., 2015), свидетельствующие в пользу целесообразности изучения препарата Милдронат® как агента, способного снижать риск развития антрациклиновой кардиомиопатии. Патогенетической основой антрациклиновой кардиомиопатии являются оксидантный стресс и глубокие нарушения тканевого дыхания, приводящие к снижению систолической функции кардиомиоцитов. Описанные выше механизмы действия препарата Милдронат® могут быть основой для изучения его эффективности в профилактике и, возможно, терапии данного драматического осложнения. Предполагается, что важную роль в этом может играть его способность стимулировать биогенез митохондрий через активацию синтеза NO.

Сегодня есть все основания определить Милдронат® как универсальный фармакологический биорегулятор, результаты экспериментального и клинического изучения которого демонстрируют широкие перспективы в разных областях клинической медицины. В настоящее время разнообразные свойства препарата Милдронат® находят подтверждение в доказательствах его клинической эффективности в кардиологии, неврологии, диабетологии и свидетельствуют о резонности дальнейшего изучения эффектов препарата при других заболеваниях (СД), а также его роли как потенциального антиатерогенного агента.

Президент Ассоциации кардиологов Армении, руководитель Центра превентивной кардиологии (г. Ереван), доктор медицинских наук, профессор Парунак Зелвеян выступил с докладом «Влияние мельдония на перфузию миокарда у больных ИБС и СД 2 типа».

Профессор П. Зелвеян напомнил, что ИБС остается ведущей причиной в структуре сердечно-сосудистой смертности, а стабильная стенокардия – наиболее распространенным клиническим проявлением этого заболевания. Стандартная медикаментозная терапия, направленная на предупреждение приступов стенокардии, не всегда эффективна, и даже успешная реваскуляризация не во всех случаях означает избавление от симптомов.

Сегодня уже известен ответ на вопрос о том, почему медикаментозная терапия и хирургические вмешательства в ряде случаев не позволяют существенно улучшить качество жизни пациентов с ИБС и устранить приступы стенокардии. Одной из причин является неспособность антиангинальных препаратов с гемодинамическим и нейрогуморальным механизмами действия влиять на важное патогенетическое звено ишемии миокарда – нарушенный энергообмен кардиомиоцитов. В связи с этим особое значение приобретают терапевтические подходы, позволяющие устранить или предупредить метаболические изменения в миокарде путем оптимизации процесса энергообеспечения кардиомиоцитов. Именно таким подходом является применение препарата Милдронат® у пациентов с хронической ИБС.

Профессор П. Зелвеян озвучил результаты собственного исследования, в котором оценивали эффекты 12-недельной терапии препаратом Милдронат® и его влияние на перфузию миокарда у больных со стабильной стенокардией напряжения II-III функционального класса (ФК) и сопутствующим СД 2 типа. Одним из критериев включения в исследование была осложненная ИБС: перенесенные коронарная ангиопластика / аортокоронарное шунтирование либо наличие значимого стеноза (≥50%) одной или нескольких коронарных артерий.

В исследование были включены 50 пациентов, которые получали стандартную терапию ИБС (бета-блокаторы, антагонисты кальция, ИАПФ, нитраты, статины, антикоагулянты). Пациентов рандомизировали на две группы, в одной из которых к стандартному лечению добавляли Милдронат® в дозе 500 мг/сут в/в на протяжении первых 10 дней с последующим переходом на пероральный прием 1000 мг/сут в течение 12 нед. Пациенты второй группы получали только стандартную терапию.

У всех больных до начала исследования и после его завершения с помощью тредмил-теста оценивали показатели толерантности к физической нагрузке и метаболический эквивалент (Metabolic Equivalents, METs), позволяющий определить потребление кислорода во время нагрузки.

Для оценки особенностей перфузии миокарда, выявления очагов гибернирующего и «спящего» миокарда, а также для выявления предполагаемых изменений на фоне терапии препаратом Милдронат® всем больным до и после исследования проводили сцинтиграфию миокарда в сочетании с нагрузочной пробой с последующей оценкой и сопоставлением перфузии в покое и на пике физической нагрузки.

Количественные показатели миокардиальной перфузии оценивали по среднему показателю процента накопления радиофармпрепарата в каждом сегменте миокарда, а также по стандартной 17-сегментной схеме и пятибалльной шкале от 0 до 4.

Дефекты перфузии считались стабильными, если при нагрузке их размеры оставались неизменными, а степень нарушения перфузии по сравнению с исходной изменялась менее чем на 1 бал. Частично обратимые дефекты перфузии характеризовались наличием гипоперфузии в покое, степень которой усугублялась на фоне нагрузочной пробы (увеличение на 1 балл и более). Обратимый дефект констатировали в случае возникновения гипоперфузии только на фоне нагрузочной пробы.

В качестве интегральных показателей тяжести поражения миокарда использовали следующие параметры:

1) состояние перфузии в покое (Summed Rest Score, SRS) – стабильные нарушения перфузии;

2) преходящие нарушения перфузии (Summed Difference Score, SDS);

3) состояние перфузии после нагрузки (Summed Stress Score, SSS) – сумма стабильных и преходящих нарушений перфузии.

До начала исследования пациенты были разделены на четыре группы в зависимости от степени ишемии миокарда:

1) выраженная ишемия (SDS ≥8);

2) умеренная ишемия (SDS = 5-7);

3) начальная ишемия (SDS = 2-4);

4) отсутствие ишемии (SDS = 0-1).

Оценивались также показатели суммарного количества сегментов с нарушением перфузии:

1) площадь (распространенность) дефектов перфузии в покое и после нагрузочной пробы (% от общей площади миокарда левого желудочка), а также разница между площадью дефекта в покое и при нагрузке (в %);

2) глубина дефектов перфузии в условных единицах (очень важный показатель для оценки «спящего миокарда»). Этот показатель считался значимым в случае, если относительная перфузия в зоне снижена по отношению к нормальной на 2 и более среднеквадратичных отклонения.

По результатам исследования, динамика показателей толерантности к физической нагрузке после 12 нед приема препарата Милдронат®

достоверно улучшилась; в целом толерантность к физической нагрузке увеличилась в 1,5 раза.

В группе препарата Милдронат® все пациенты с исходно выраженной ишемией миокарда (SDS ≥8) перешли в группы с умеренной, начальной степенью ишемии или даже в группу без ишемии миокарда. У этих пациентов также достоверно снизился суммарный балл интегральных показателей тяжести поражения миокарда в покое (SRS) с 4,6 до 3,2.

Терапия препаратом Милдронат® положительно повлияла и на такие важные показатели, как площадь и глубина дефектов перфузии миокарда. У пациентов, принимавших Милдронат®, отмечено двукратное уменьшение дефектов перфузии, тогда как в контрольной группе констатировали недостоверное снижение этого показателя.

Полученные результаты позволяют сделать вывод, что терапия препаратом Милдронат® не только улучшает качество жизни пациентов с ИБС и СД (о чем свидетельствует повышение толерантности к физической нагрузке), но и вносит дополнительный вклад в замедление прогрессирования изменений, приводящих к развитию СН (об этом можно судить по улучшению перфузии миокарда).

Лектор обратил внимание слушателей на тот факт, что ишемия миокарда, независимо от ее причины, является важнейшим фактором, способствующим формированию и прогрессированию СН. В 2004 году M. van Bilsen и соавт. предложили термин «метаболическое ремоделирование миокарда» у больных ИБС с развитием ХСН. Метаболическое ремоделирование миокарда в числе других патофизиологических механизмов включает изменения энергетического метаболизма миокарда, связанные с клеточным энергодефицитом, нарушением функционирования митохондрий и переключением миокарда на утилизацию свободных ЖК.

Очевидно, что метаболическая коррекция путем применения препаратов, непосредственно влияющих на процессы энергообеспечения ишемизированного миокарда, – это перспективное направление в лечении ИБС и ХСН.

Заведующий кафедрой внутренней медицины 3 ГУ «Днепропетровская медицинская академия МЗ Украины», доктор медицинских наук Алексей Александрович Ханюков представил доклад «Блокада биосинтеза карнитина как актуальное направление кардиоваскулярной терапии: достижения и перспективы».

На протяжении последних лет Милдронат® применяется в лечении разных заболеваний: кардиологических, цереброваскулярных, а также у пациентов с СД. О том, что этот препарат вызывает все больший интерес, свидетельствуют разнообразные исследования с его применением.

Показано, что использование препарата Милдронат® в комплексной терапии пациентов с АГ и стабильной стенокардией способствует дополнительному снижению артериального давления (АД) и нормализации суточного профиля АД (Хлебодаров Ф.Е. и соавт., 2009).

У пожилых пациентов с АГ и когнитивным дефицитом непрерывный прием препарата Милдронат® в дозе 1000 мг/сут на протяжении 52 нед приводил к улучшению когнитивной функции (Стаценко М.Е., Недогода С.В., 2011).

Эффекты препарата Милдронат® в лечении пациентов со стабильной стенокардией были изучены в проспективном рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом клиническом исследовании MILLS. В этом исследовании добавление препарата Милдронат® к стандартной терапии ИБС способствовало повышению толерантности к физической нагрузке, увеличивало продолжительность ее выполнения до возникновения приступа стенокардии и депрессии сегмента ST, а также улучшало качество жизни больных.

У пациентов с ХСН Милдронат® способствует улучшению систолической функции миокарда и периферического кровотока, повышению толерантности к физическим нагрузкам, а также улучшению качества жизни. В исследовании с участием больных с ИБС и ХСН I-III ФК Милдронат® обеспечивал улучшение самочувствия пациентов согласно результатам оценки по шкале Борга, с помощью которой определяют степень выраженности жалоб (одышки, слабости, чувства сердцебиения и боли) (Недошивин А.О. и соавт., 2001).

Многие клинические исследования свидетельствуют о положительных эффектах препарата Милдронат® при цереброваскулярных заболеваниях, в частности у лиц, перенесших инсульт. В исследованиях с участием пациентов с ишемическим инсультом в раннем восстановительном периоде показаны увеличение их физической работоспособности и функциональной независимости (Ветра А., 2001), а также улучшение когнитивных функций, повышение темпа выполнения заданий (Максимова М.Ю., 2009).

Еще в одном исследовании 3-недельный курс препарата Милдронат®, применявшегося в дозе 500 мг в/в на протяжении 10 суток с переходом на пероральный прием в той же дозе, приводил к улучшению показателей мозговой гемодинамики (скорость кровотока во внутренней сонной артерии, средней мозговой артерии и позвоночной артерии) у больных, перенесших ишемические инсульты средней и тяжелой степени тяжести (Савустьяненко А.В., 2014).

Применение препарата Милдронат® также способствовало повышению двигательной активности у пациентов с ишемическим инсультом, получавших этот препарат в/в капельно в течение 10 дней, а затем перорально по 250 мг на протяжении 2-3 нед (Котов С.В. и соавт., 2015).

Немаловажны и данные о благоприятном влиянии препарата Милдронат® на метаболические параметры, ведь нарушения липидного и углеводного обмена являются серьезными факторами сердечно-сосудистого риска. Установлено, что применение препарата Милдронат® в дозе 1000 мг/сут на протяжении 3 мес сопровождается снижением уровня холестерина липопротеинов низкой плотности у больных ИБС (Сергиенко И.В. и соавт., 2007).

В одном из исследований 12-недельная терапия препаратом Милдронат® (10 дней 10 мл в/в струйно медленно, затем перорально по 500 мг 2 р/сут) приводила к улучшению чувствительности тканей к инсулину и дополнительному снижению уровня глюкозы и гликозилированного гемоглобина у пациентов с ИБС, СД 2 типа и диабетической нейропатией, получавших терапию альфа-липоевой кислотой. У лиц, принимавших Милдронат®, отмечали повышение качества жизни, которое оценивали с помощью шкал «Физическое функционирование», «Ролевое функционирование», «Общее состояние здоровья» (Стаценко М.Е. и соавт., 2008).

Установлено положительное влияние препарата Милдронат® на гемодинамические параметры кровотока в глазной артерии и улучшения зрения у пациентов с диабетической ретинопатией (Ботабекова Т.К. и соавт., 2004).

Очевидно, что эффекты препарата Милдронат® многогранны и область его применения не ограничивается только кардиологическими заболеваниями. Результаты исследования МИЛСС II показывают, что при длительном приеме (12 мес) Милдронат® демонстрирует благоприятный профиль безопасности даже у пожилых пациентов.

Таким образом, использование препарата Милдронат® в составе комплексной терапии пациентов с кардио- и цереброваскулярными заболеваниями, СД приводит к повышению эффективности лечения и улучшению качества жизни.

Дальнейшие исследования, возможно, укрепят позиции препарата Милдронат® и позволят более уверенно говорить о его влиянии не только на качество жизни, но и на исходы сердечно-сосудистых заболеваний.

Подготовили ***Людмила Онищук и Наталья Очеретяная***

С.Т. Зубкова, д.м.н., профессор, ГУ «Институт эндокринологии и обмена веществ им. В.П. Комиссаренко НАМН Украины», г. Киев

Сердечно-сосудистые нарушения при менопаузе

С.Т. Зубкова

Болезни сердечно-сосудистой системы остаются первой по значимости причиной смертности во всем мире. Наиболее распространенными среди этих заболеваний являются мозговой инсульт, инфаркт миокарда (ИМ) и стенокардия. Смертность от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) в развитых странах за последние 20 лет увеличилась в несколько раз и продолжает расти. С 1980 года она составляет более 50% среди всех случаев смерти (Всемирная организация здравоохранения, ВОЗ, 1982). Установлено, что в активном трудоспособном возрасте (20-50 лет) мужчины подвержены ССЗ примерно в 3 раза чаще, чем женщины. Постепенное угасание функции яичников с наступлением менопаузы сопровождается уменьшением выработки эстрогенов, и частота ССЗ у женщин и мужчин в возрасте 45-55 лет становится одинаковой. Через 5-7 лет после наступления менопаузы женщины страдают от ССЗ в 5 раз чаще, чем до нее. При средней продолжительности жизни женщины 75 лет треть ее жизни приходится на климакс. С каждым годом количество женщин старших возрастных групп неуклонно растет, и на сегодняшний день около 10% всей женской популяции составляют женщины постменопаузального возраста. Согласно прогнозам ВОЗ, к 2030 году во всем мире количество женщин старше 50 лет составит 1,2 млрд [2]. Поэтому проблема сохранения и укрепления здоровья для улучшения качества и продолжительности жизни этой категории населения приобретает широкие масштабы и продолжает оставаться актуальной.

Климакс является одним из естественных возрастных периодов жизни женщины (новорожденность, детство, периоды полового созревания и половой зрелости, репродуктивный период, климакс, старость) и характеризуется обратными изменениями в репродуктивной системе (прекращением детородной и менструальной функций), а также своими анатомо-физиологическими особенностями, включая пременопаузу, менопаузу, постменопаузу. Слово «климакс» происходит от греч. klimax – лестница или символические ступени, ведущие от расцвета специфических женских функций к их постепенному угасанию.

Развитию менопаузального синдрома (МС) при климаксе способствуют генетические факторы, эндокринопатии, хронические заболевания, курение, нарушения менструального цикла в период половой зрелости, ранняя менопауза, гиподинамия, отсутствие в анамнезе у женщины беременностей и родов и другие факторы.

Клинические проявления климакса обусловлены возрастной перестройкой системы «гипоталамус-гипофиз-яичники», которая функционирует как саморегулирующаяся система по принципу обратной связи. С возрастом наступает инволюция гипоталамуса, что проявляется повышением его порога чувствительности к действию эстрогенов и увеличением продукции гонадотропных гормонов гипоталамуса (фолликулостимулирующего и лютеинизирующего) и гипофиза (фоллитропин, лютропин, пролактин), а также нарушением цикличности их выделения и снижением уровня эстрогенов. В течение года после наступления менопаузы уровни фолликулостимулирующего гормона возрастают в 13-14 раз, лютеинизирующего – в 3 раза с последующим некоторым их снижением.

Во время климакса нарушения наблюдаются во всем организме: снижается иммунная защита, повышается частота аутоиммунных и инфекционных болезней, прогрессируют процессы старения. Но наиболее значимые изменения происходят в половом аппарате женщины. Так, при синтезе эстрогенных гормонов прекращается выработка эстрадиола и наступает преобладание эстрона. Эстрогены оказывают биологическое воздействие на матку, молочные железы, уретру, мочевой пузырь, влагалище, мышцы тазового дна, клетки мозга, артерий и сердца, кости, кожу, слизистые оболочки ротовой полости и гортани, конъюнктиву глаза и т. д., и их дефицит в период климакса может вызывать различные расстройства в этих тканях и органах.

Выделяют физиологическое течение климакса – при отсутствии патологических расстройств со стороны различных органов и систем, сохранении хорошего общего состояния и работоспособности женщин и патологическое течение – при развитии общесоматических патологических проявлений менопаузального (климактерического) синдрома. Этот синдром у женщин встречается с частотой 26-48% и характеризуется комплексом различных расстройств функций эндокринной, нервной и сердечно-сосудистой систем, что нередко отрицательно влияет на нормальную жизнедеятельность и трудоспособность женщины. Вопросы патологического течения климакса имеют важное социальное и медицинское значение в связи с увеличением средней продолжительности жизни женщины и ее активной социальной деятельностью.

По своим временным проявлениям климактерический синдром условно подразделяется на ранние, средние и поздно развивающиеся менопаузальные расстройства (МР). К ранним симптомам МР относятся вазомоторные (чувство приливов жара, увеличенная потливость, сердцебиение, ознобы, парестезии, головокружение, шум в ушах, нарушение равновесия, головные боли, колебания артериального давления, АД) и психоэмоциональные симптомы (слабость, беспокойство, раздражительность, плаксивость, снижение памяти, сонливость, невнимательность, забывчивость, депрессия, снижение либидо).

Ранние проявления МР возникают в период пременопаузы и в течение 1-2 лет постменопаузы. Женщины с вазомоторными и психоэмоциональными симптомами в этот период нередко обращаются к терапевту по поводу гипертонической болезни, ишемической болезни сердца или психоневрологу с диагнозами невроза или депрессивного состояния. Назначенное при этом симптоматическое лечение часто не дает адекватного эффекта.

Средневременные проявления во время климакса наблюдаются спустя 2-5 лет после менопаузы и характеризуются дополнительным развитием следующих менопаузальных расстройств:

• урогенитальные нарушения – атрофия слизистых оболочек половых органов и мочевого пузыря приводит к развитию вагинита, вульвита, цистита и проявляются появлением жжения, зуда, дизурии (учащение и болезненность мочеиспускания, императивные позывы на мочеиспускание и даже недержание мочи);

• симптомы со стороны кожи и ее придатков – морщины, ломкость ногтей, сухость кожи и волос, выпадение волос;

• изменения со стороны органов зрения (синдром сухих глаз, катаракта).

К поздновременным проявлениям МР относятся такие заболевания, как остеопороз, атеросклероз, болезнь Альцгеймера, ССЗ, депрессия, развившиеся в результате метаболических (обменных) нарушений.

Поздние симптомы во время климакса появляются спустя 5-10 лет после наступления менопаузы.

Знание и выделение временных проявлений МР являются важными при проведении скрининговых исследований, а также для предотвращения прогрессирования скрыто протекающих заболеваний, в том числе ССЗ.

Ранее упомянутые вегетососудистые (вазомоторные) симптомы менопаузального синдрома при патологическом течении климакса отмечаются у 80% женщин. Они характеризуются внезапными приливами с резким расширением капилляров кожи головы, лица, шеи, грудной клетки, повышением локальной кожной температуры на 2-5 °С, а температуры тела – на 0,5-1 °С. Приливы сопровождаются чувством жара, покраснением, потоотделением, сердцебиением. Состояние приливов длится 3-5 мин с повторяемостью от 1 до 20 и более раз в сутки, усиливается в ночное время, вызывая расстройство сна. Легкая степень вазомоторных расстройств при климаксе характеризуется количеством приливов от 1 до 10 в сутки, средняя – от 10 до 20, тяжелая – от 20 и более в сочетании с другими проявлениями (головокружением, депрессией, фобиями), ведущими к снижению трудоспособности.

Психоэмоциональные симптомы при климаксе развиваются перед менопаузой или сразу после нее у 13% женщин по типу астено-невротических расстройств, проявляющихся раздражительностью, плаксивостью, ощущением тревоги, страха, непереносимостью обонятельных и слуховых ощущений, депрессией, и продолжаются около 5 лет после менопаузы.

Атипичные формы течения МС при климаксе включают:

• диэнцефальные (гипоталамические) нарушения по типу симпато-адреналовых кризов (САК) или ваготропных (парасимпатические); САК характеризуются резкой головной болью, повышением АД, резкой слабостью, адинамией, ознобоподобным тремором, кардиалгиями, задержкой мочеотделения с последующей полиурией; диэнцефальные ваготропные реакции сердечно-сосудистой системы проявляются головными болями, ощущением тяжести и шума в голове, парестезиями, вагоинсулярными кризами, склонностью к гипотензии;

• крапивницу, вазомоторный ринит, аллергии на лекарственные препараты и пищевые продукты, свидетельствующие об изменении иммунологических реакций организма и др.

Почти у 50% женщин с патологическим течением климакса встречается тяжелая форма расстройств, у 35% расстройства выражены умеренно и лишь у 15% МС имеет легкие проявления. Легкая форма расстройств обычно наблюдается среди практически здоровых женщин, в то время как женщины с хроническими заболеваниями подвержены атипичным формам проявления климактерического синдрома, склонностью к кризовому характеру течения, нарушающему общее здоровье пациенток.

Патогенетические и клинические особенности сердечно-сосудистых нарушений

В ходе клинических и экспериментальных исследований было установлено, что при физиологических и патологических колебаниях уровня женских половых гормонов, развивающихся на фоне климактерического периода, после овариоэктомии, при нарушении гормональной функции яичников вследствие хронических воспалительных процессов и воздействия больших доз радиоактивного излучения, в организме формируются значительные функционально-метаболические изменения в состоянии сердечно-сосудистой системы женщин, что служит доказательством действия эстрогенов на деятельность сердца и сосудов.

Механизм действия половых гормонов

Понимание механизмов действия эстрогенов основывается на «двухступенчатой» модели Jensen и соавт. (1968), согласно которой стероидный гормон, проникая путем свободной диффузии через плазматическую мембрану внутрь клеток-мишеней, связывается с цитоплазматическим рецептором и затем взаимодействует с ядром, регулируя экспрессию определенных генов.

Установлено, что избирательность проникновения и накопления гормонов клетками-мишенями определяется специфическими компонентами их плазматических мембран, обеспечивающих селективное накопление стероидных гормонов при их нахождении в крови в низких физиологических концентрациях благодаря тому, что мембранные рецепторы компетентных клеток высокоспецифичны и имеют высокий уровень сродства к стероиду. Компетентные клетки, в отличие от любых других, способны «узнавать» тропные гормоны и взаимодействовать с ними. В процессе узнавания стероидов плазматической мембраной принимают участие специфические переносчики гормонов – транскортин и секс-стероидсвязывающий глобулин (ССГ), образующие транспортные комплексы с гормонами в крови. В плазматической мембране клеток-мишеней были выявлены участки высокоспецифического связывания ССГ, вместе со стероидсвязывающим сайтом образующие единую систему узнавания комплекса «ССГ-гормон». Взаимодействуя с мембранными фосфолипидами, которые связаны с белками ионных каналов и транспортных АТФаз, и включая реакции фосфорилирования в клетке, стероиды могут модулировать проницаемость мембраны, свойства сопрягающих белков и АТФаз и рецепторное связывание других

мембранотропных веществ. Плазматические мембраны клеток-мишеней обеспечивают также транслокацию гормона внутрь клетки и дальнейшее преобразование гормонального сигнала. Оказавшись внутри клетки-мишени, стероидные гормоны связываются со специфическими внутриклеточными цитозольными рецепторами.

Наличие внутриклеточных рецепторов для определенного класса гормонов (глюкокортикоидов, эстрогенов, прогестинов, андрогенов) обусловливает чувствительность тканей к действию соответствующего стероида. В настоящее время установлено наличие мембранных узнающих структур и/или внутриклеточных рецепторов половых гормонов не только в клетках половых органов, но и ряда других. Например, для эстрогенов это печень, мышцы, поджелудочная железа, некоторые структуры головного мозга, костная ткань, а также предполагается, что гормоны способны оказывать действие непосредственно на потенциалзависимые ионные каналы клеточных мембран. Доказана и способность эстрогенов стимулировать транспорт глюкозы в кардиомиоциты через систему гуанозинмонофосфата. Присоединение гормона сопровождается фосфорилированием и активацией стероидрецепторного комплекса, что повышает его сродство к ДНК и позволяет взаимодействовать со специфическими генами в ядре, регулируя их транскрипцию. В ядре имеются различные места связывания гормонрецепторного комплекса, которые выполняют разные функции.

Одними из важных проявлений сердечно-сосудистых нарушений, отягощающих течение патологического климакса, являются изменения в миокарде, развивающиеся независимо от формирования атеросклероза коронарных сосудов и артериальной гипертензии (АГ). Согласно рекомендациям рабочей группы экспертов ВОЗ совместно с Международным обществом и Федерацией кардиологов (1996) это поражение сердца относится к классу «метаболических кардиомиопатий» и имеет название климактерической кардиомиопатии (ККМ).

ККМ развивается у 20% женщин до наступления нарушений менструальной функции, у 50% – с наступлением климактерических расстройств менструальной функции и у 30% женщин в период менопаузы.

В основе поражения сердца при климаксе лежит дистрофия миокарда, в развитии которой основную роль играют эндокринные и нейровегетативные нарушения, возникающие в период гормональной перестройки. Нейровегетативные нарушения характеризуются повышением тонуса симпатического отдела вегетативной нервной системы и усилением адренергических влияний на сердце, что обусловлено повышением экскреции катехоламинов. В этот период менопаузы выявляется электролитный дисбаланс – изменяется соотношение Na/K, Ca/Mg за счет снижения K и повышения Mg в крови.

Основными жалобами больных с патологическим климаксом являются: боли в области сердца (нередко по типу стенокардии, тяжести или жжения, ощущения давления за грудиной с иррадиацией болей в левую руку, лопатку), сердцебиение (при нормальной частоте сердечных сокращений или небольшой тахикардии), одышка (не связана с физической нагрузкой, часто возникает в покое, не является проявлением сердечной недостаточности), что требует дифференциальной диагностики с атеросклерозом венечных артерий. Однако боли при климаксе длительные, держатся часами, днями, иногда месяцами. Они не связаны с физической нагрузкой, часто развиваются в покое, при этом отсутствует эффект от приема нитроглицерина и других сосудорасширяющих средств, исчезают при лечении транквилизаторами и седативными средствами. В ряде случаев сильные боли в сердце сопровождаются вазомоторными расстройствами с вегетативными кризами, психоэмоциональными симптомами. Следует отметить отсутствие нарушения кровообращения даже при длительно существующих кардиальных проявлениях.

Часто на электрокардиограмме (ЭКГ) у больных патологическим климаксом появляются неспецифические признаки нарушения процессов реполяризации – депрессия сегмента ST, косо восходящая к положительному зубцу Т или косо нисходящая к отрицательному зубцу Т, а также изменение графики зубца Т (сниженный, сглаженный, отрицательный). Исследователи отмечают, что эти изменения ЭКГ в основном регистрируются в правых и средних грудных отведениях (V1-V4). Четкой зависимости между указанными изменениями ЭКГ и клиническими проявлениями не выявлено. При проведении нитроглицериновой пробы, в отличие от больных с атеросклерозом венечных артерий, отсутствует положительная динамика на ЭКГ, при пробе с физической нагрузкой крайне редко выявляется небольшое снижение сегмента ST. Указанные изменения ЭКГ требуют более тщательной дифференциальной диагностики с атеросклерозом венечных артерий, поскольку лечение этих двух патологий – разное. Нередко регистрируются нарушения предсердно-желудочковой и внутрижелудочковой проводимости.

У 16-22% пациенток регистрируются желудочковые экстрасистолы (единичные, по типу бигеминии или тригеминии). Их происхождение связывают с электролитными нарушениями, в частности снижением внутриклеточного калия, развивающегося на фоне повышения адренергических влияний на сердце. Функциональная проба с калием и β-адреноблокаторами приводит к восстановлению баланса электролитов.

Нарушения при ККМ могут быть продолжительными, и в большинстве случаев они обратимы. В динамике наблюдения выявлено исчезновение кардиальных проявлений и уменьшение или исчезновение признаков патологической графики ЭКГ.

Для пациенток с ККМ, по данным эхокардиографии (ЭхоКГ), характерным является формирование диастолической дисфункции левого желудочка (маркер изменения внутрисердечной гемодинамики), наблюдающееся в 70,2% случаев (34,6% – начальные нарушения, 35,6% – по типу замедленной релаксации). Выявленные особенности структуры этих нарушений отличаются от таковых у пациенток с ишемической болезнью сердца (ИБС), у которых 70,2% составляют нарушения диастолической функции по типу замедленной релаксации, у 10,1% – начальных изменений. Установлена взаимосвязь между наличием и выраженностью данных нарушений и длительностью менопаузы. Развитие указанных изменений, по мнению исследователей, может считаться следствием утраты кардиопротекторной функции овариальных гормонов, приводящей к формированию жесткого ригидного миокарда.

У больных ККМ с помощью велоэргометрии и расчетов показателей пороговой мощности, объема выполненной работы и двойного произведения выявлено снижение физической работоспособности.

Помимо ККМ в менопаузальном периоде причиной болезней сердца и сосудов является атеросклероз – хроническое заболевание, развивающееся в результате метаболических нарушений и приводящее к изменению нормального кровоснабжения внутренних органов и развитию ИБС. Согласно данным Американской ассоциации сердца (АНА), в США 32 млн женщин страдают ИБС (по сравнению с 30 млн мужчин), ежегодно от нее умирают более 0,5 млн женщин. Риску смерти от коронарной болезни подвержены 31% женщин в постменопаузальном периоде в отличие от 3% риска при переломе бедра и 4% риска при раке груди.

По данным статистики, ИБС у женщин до наступления менопаузы встречается значительно реже, чем у мужчин того же возраста. Пик заболеваемости у женщин приходится на возрастной период 65-75 лет, однако в последние годы отмечено увеличение заболеваемости ИБС и у молодых женщин с сохраненной менструальной функцией. В связи с этим появилось понятие «преждевременная ИБС», или ИБС, развившаяся до 55 лет.

Развитию атеросклероза способствует группа основных факторов риска (ФР), к которым относятся: АГ, избыточный вес или ожирение, нарушение метаболизма липидов, изменения в системе гемостаза, дефицит эстрогенов в период менопаузы, сахарный диабет (СД), генетическая предрасположенность, а также поведенческие факторы – переедание, злоупотребление жирной, богатой легкоусвояемыми углеводами пищей, курение, высокий уровень стрессов, недостаточная двигательная активность. Изменения в сосудах прежде всего связаны с нарушением метаболизма липидов и отложением на внутренней поверхности артериальных стенок атеросклеротических бляшек, основную часть которых составляет холестерин.

При достаточной выработке эстрогенов в организме женщины поддерживается оптимальное соотношение между различными группами липопротеинов. При наступлении менопаузы защитный эффект эстрогенов утрачивается, что в несколько раз повышает риск развития атеросклероза.

Помимо регуляции липидного обмена эстрогены оказывают непосредственное влияние на тонус артериальных сосудов, а также состояние свертывающей и противосвертывающей систем организма. С наступлением менопаузы отмечается сгущение крови, что повышает риск тромбообразования и развития эмболии из-за гиперкоагуляции. В плазме крови увеличиваются уровни фибриногена и YII фактора, антитромбина III, ингибитора активатора плазминогена-1 (ИАП-1), являющиеся важными ФР развития ИБС. Особенно опасны эмболии для тканей головного мозга и сердца.

Под воздействием нервных импульсов артерии расширяются или сужаются, обеспечивая оптимальное кровоснабжение органов и тканей. Дефицит эстрогенов может приводить к нарушению сосудистой реактивности, что проявляется недостаточным или неадекватным ответом на раздражители. Если вместо расширения артериальных сосудов происходит их спазм или они недостаточно расширяются, сердце не обеспечивается в достаточной мере кислородом и другими питательными веществами, его работа нарушается, что сопровождается возникновением болей (стенокардия), характерных для периода менопаузы. Сосудистый спазм может стать причиной развития АГ и повышения риска появления атеросклеротических отложений.

Женские половые гормоны оказывают существенное влияние на состояние сосудистого тонуса, причем это касается как периферических, так и коронарных артерий. Это обусловлено способностью эстрогенов увеличивать уровень оксида азота, являющегося эндогенным фактором сосудистой релаксации, а также повышать его биодоступность, что приводит к возрастанию резерва вазодилатации. Кроме того, эстрогены обладают способностью блокировать кальциевые каналы. Таким образом, эндотелиальная дисфункция во время климакса может являться непосредственной причиной возникновения микрососудистой формы ИБС и самостоятельным фактором риска атеросклероза.

Имеются данные, что воспалительный процесс, связанный с образованием бляшки, различается у женщин и мужчин, о чем свидетельствует более повышенный уровень С-реактивного белка (СРБ) у лиц обоих полов в случае развития ИБС.

Согласно результатам анализа эпидемиологических исследований, выявлено, что ФР развития атеросклероза, клиническое течение ИБС, диагностика и структура осложнений у женщин имеют следующие гендерные отличия:

- ФР ИБС более агрессивно влияют на ее развитие у женщин, чем у мужчин; отмечается иная, нежели у мужчин, частота встречаемости и значимость этих ФР, у женщин значительно чаще встречается сочетание двух и более ФР (82%), чем у мужчин (56,1%);
- более поздняя манифестация ИБС при наличии физиологического течения климактерия и увеличение случаев ИБС и острого инфаркта миокарда (ОИМ) с ранним наступлением менопаузы или после овариоэктомии;
- более тяжелое и прогностически неблагоприятное течение ИБС (женщины умирают от первого ИМ или в течение первого года после него; по данным Американской ассоциации кардиологов и исследования GUSTO-I, после подтвержденного ОИМ умирают 25% мужчин и 38% женщин);
- частые эпизоды безболевой ишемии миокарда, что становится причиной несвоевременной диагностики ИБС и ИМ;
- больший процент отрицательных результатов при проведении коронарной ангиографии (КАГ), повышенная распространенность среди женщин микрососудистых форм нарушений коронарного кровотока;
- женщины с ИБС на 5-8 лет старше, чаще имеют сопутствующий СД и артериальную гипертонию. При появлении стенокардии у них реже выявляют стеноз коронарных артерий (у 37% женщин, которым была проведена КАГ, не было обнаружено существенного сужения коронарных сосудов, в то время как в подгруппе мужчин – лишь у 13%);
- первым наиболее частым проявлением ИБС у женщин является стенокардия, в то время как у мужчин – ОИМ с подъемом сегмента ST (Фрамингемское исследование).

Анализируя влияние классических ФР на развитие ИБС у женщин, исследователи выявили следующие гендерные отличия проявлений дислипидемии:

- пиковые значения содержания общего холестерина (ОХС) отмечаются у женщин в возрасте 55-65 лет, что на 10 лет позже, чем у мужчин;
- после наступления менопаузы у женщин начинает увеличиваться уровень содержания липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) и триглицеридов и после 65-летнего возраста превышает таковой уровень у мужчин [21];
- высокое содержание триглицеридов и низкие уровни липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) четко коррелируют с развитием ИБС у женщин [22]. Уменьшение содержания ЛПВП <1,25 ммоль/л у мужчин и <1,0 ммоль/л у женщин является показателем, четко связанным с увеличением частоты внезапной коронарной смерти [23];
- повышенный уровень ЛПНП у женщин в меньшей степени, чем у мужчин, оказывает влияние на развитие ИБС [20]. И наоборот, высокое содержание триглицеридов оказывает большее влияние на формирование ИБС у женщин, чем у мужчин;
- повышение уровня ЛПВП в сыворотке крови может быть более значимым критерием низкого уровня коронарного риска у женщин по сравнению с мужчинами [25]. Величина ЛПВП достоверно коррелирует не только с частотой ангиографически выявляемого коронарного атеросклероза, но и со степенью выраженности и количеством стенозированных артерий и сохраняет свое значение в качестве ФР возникновения атеросклероза у женщин с уровнем ОХС крови <200 ммоль/дл (5,2 ммоль/л);
- увеличение концентрации ОХС в сыворотке крови >7 ммоль/л достоверно повышает вероятность развития

Продолжение на стр. 48.

С.Т. Зубкова, д.м.н., профессор, ГУ «Институт эндокринологии и обмена веществ им. В.П. Комиссаренко НАМН Украины», г. Киев

Сердечно-сосудистые нарушения при менопаузе

Продолжение. Начало на стр. 46.

ОИМ у женщин, повышенный уровень триглицеридов у женщин с верифицированным ангиографически диагнозом ИБС достоверно коррелирует с выраженностью атеросклероза венечных сосудов [27].

Артериальная гипертензия

АГ, являясь фактором риска развития ССЗ и смертности, больше распространена среди женщин в возрасте старше 65 лет, чем среди мужчин этой же возрастной группы. Наиболее частой формой АГ у женщин является изолированная систолическая АГ [28]. У женщин после 59 лет отмечается повышение систолического АД, а по мере увеличения возраста АГ нарастает в большей степени, чем у мужчин. Повышение АД исследователи связывают с комплексом гормональных изменений – уменьшением выработки эстрогенов, гиперпродукцией гормонов гипофиза, изменениями симпатоадреналовой и ренин-ангиотензин-альдостероновой систем, увеличением массы тела (МТ), снижением физической активности.

Курение

Согласно результатам многофакторного анализа, относительный риск развития ИБС у курящих женщин составляет 4,2, тогда как у прекративших курение – 1,4 и не отличается от показателей у никогда не куривших женщин. Курение у женщин является значимым ФР развития СД вне зависимости от МТ. Так, в течение 10 лет реализации проекта ВОЗ MONICA эксперты оценивали этот классический ФР. Было обследовано 38 популяций населения в 21 стране на 4 континентах. Исследователи установили, что при курении женщины подвергаются более высокому риску развития ИБС, чем мужчины. А по данным NHANES I (The National Health and Nutrition Examination Survey), при курении у мужчин и женщин на 45 и 88% соответственно повышается риск развития хронической сердечной недостаточности.

Ожирение

Ожирение чаще встречается у мужчин до 45-летнего возраста и у женщин старше 45 лет [37]. Метаболический синдром, определяемый при наличии трех и более факторов риска, который включает ожирение, чаще встречается у женщин, чем у мужчин с ИБС. Увеличение МТ, которое наблюдается у 60% женщин в возрасте 50-59 лет и сопровождается постепенным переходом от гиноидного к андроидному типу распределения жира, зависимому от формирующегося на фоне снижения продукции эстрогенов относительного преобладания андрогенов, секреция которых в яичниках и надпочечниках в этот отрезок жизни практически не меняется. Увеличение МТ, обусловленное возрастными особенностями метаболизма, в сочетании со сдвигом баланса андрогены/эстрогены в сторону андрогенов приводит к развитию абдоминального ожирения.

В отличие от общей тучности наличие висцерального типа ожирения в комбинации с другими компонентами метаболического синдрома является наиболее важным предиктором риска развития ССЗ. По результатам исследования WISE (Women's Ischemia Syndrome Evaluation), эксперты рекомендуют врачам при оценке риска ССЗ у женщин уделять больше внимания нарушениям метаболизма, нежели тучности, а также не считать общее ожирение предиктором ИБС.

Сахарный диабет

СД и нарушения углеводного обмена у женщин в большей степени, чем у мужчин, ассоциируются с увеличением частоты встречаемости ИБС и обусловливают значительно более тяжелое течение этого заболевания. Развитие СД ассоциировано с 3-7-кратным увеличением риска развития ИБС у женщин и с 2-3-кратным повышением риска у мужчин. Причина этого гендерного различия неизвестна.

Женщины, страдающие тучностью или СД, относятся к группе высокого риска возникновения ИБС. Наличие СД резко снижает защитное действие эстрогенов у женщин в преклимактерическом периоде. Риск наступления сердечно-сосудистой смерти среди женщин с СД в 3 раза выше по сравнению с женщинами без него. Кроме того, существует связь между курением и СД: риск смерти среди курящих пациентов с СД в 2 раза выше, чем у некурящих. Для женщин с СД и ИБС характерно более раннее и более выраженное снижение показателей сократимости левого желудочка. По данным литературы, частота возникновения случаев СД у пациентов с АГ, исходно не имевших нарушений углеводного обмена, более высокая, чем у нормотоников. Латентные нарушения толерантности к глюкозе у женщин с повышенным АД регистрируются значительно чаще, чем у мужчин, особенно в сочетании с избыточным весом. Повышение систолического АД >160 и диастолического АД >95 мм рт. ст. приводит к двухкратному увеличению риска возникновения ИБС у женщин среднего возраста и к трехкратному – у пациенток пожилого возраста.

Следует отметить, что в ряде работ представлены гендерные различия ИБС в основных анатомических и патофизиологических механизмах атеросклероза, которые включают:

- гендерные различия подтверждены ангиографическими исследованиями и аутопсийным материалом, согласно которым у женщин левая и передняя нисходящая артерии меньше независимо от размеров их тела;
- данные внутрисосудистого ультразвукового исследования у женщин также показали меньшие по сравнению с мужчинами диаметры левой и передней нисходящей артерии [53]. Это может быть одной из причин большей склонности женщин, чем мужчин, к окклюзии коронарных сосудов, а также возрастания степени технических трудностей при выполнении чрескожной транслюминальной коронарной ангиопластики (ЧТКА) либо аортокоронарного шунтирования (АКШ) по мере уменьшения размера артерий;
- более быстрое прогрессирование ИБС у женщин может быть объяснено меньшим количеством и диаметром коллатеральных сосудов, что подтверждается при ангиографических исследованиях;
- установлена взаимосвязь между меньшим размером коронарных артерий и увеличением числа неблагоприятных кардиологических исходов. Диаметр просвета сосуда является сильным предиктором рестеноза после проведения ЧТКА. При АКШ размер пораженного сосуда коррелирует с временем функционирования шунта. При разрыве атеросклеротической бляшки в сосуде с меньшим просветом увеличивается риск полной окклюзии и ИМ;
- исследование The Coronary Artery Surgery Study показало, что смертность после операции АКШ у женщин составляет 4,5% по сравнению с 1,9% у мужчин, что объяснялось меньшим размером сосудов у женщин. Исследования, проведенные National Heart Lung and Blood Institute (NHLBI) Dynamic Registry, выявили, что пациентами с поражением коронарных артерий меньшего диаметра (<3 мм) чаще всего были женщины с инсулинзависимым СД, которым ранее проводили АКШ, причем они чаще нуждались в повторной реваскуляризации. Несмотря на наличие сосудов меньшего диаметра, у женщин реже отмечается острая коронарная недостаточность, связанная с полной окклюзией коронарной артерии, и более вероятны проявления частичной окклюзии в виде нестабильной стенокардии;
- у женщин чаще выявляется нестабильная стенокардия и ОИМ без подъема сегмента ST, тогда как у мужчин – острый коронарный синдром в виде ОИМ с подъемом сегмента ST. Смертность у женщин с ОИМ с подъемом сегмента ST выше, чем у мужчин с подобными изменениями ЭКГ.

Бытует мнение, что случаи с нестабильной стенокардией или ОИМ без подъема сегмента ST и значительного поражения коронарных артерий могут свидетельствовать о наличии микрососудистой эндотелиальной дисфункции и нестенозирующего атеросклероза.

В настоящее время ученые полагают, что разрыв бляшки, связанный с надрывом тонкой фиброзной крышки и появлением внутрисосудистого тромба, является первопричиной развития ОКС. У женщин ОКС может быть инициирован не столько этим разрывом, а, скорее, эрозией бляшки, которая характеризуется прямым контактом тромба с фибрином, покрывающим бляшку, а не с некротическим ядром. Некоторые исследователи предполагают, что существуют гендерные различия в отношении состава бляшки – у женщин она «более молодая», менее плотная и менее кальцинированная по сравнению с мужчинами. Однако до сих пор не объяснены взаимосвязи между составом бляшки, формированием тромбоза и клиническими исходами.

Эстрогенный дефицит оказывает свое негативное действие на сердечно-сосудистую систему, что реализуется посредством различных механизмов, среди которых выделяют нарушение метаболизма и эндотелиальную дисфункцию. Это позволяет обосновать существующую концепцию «менопаузального метаболического синдрома».

Диагностика сердечно-сосудистых нарушений

Диагностические усилия необходимо направить прежде всего на своевременное, раннее выявление критериев поражения миокарда, подтверждающих развитие ККМ и атеросклероза артерий. С этой целью необходимо проведение ЭКГ и при наличии нарушений процессов реполяризации – ЭКГ-исследования с применением функциональных проб (различные нагрузочные тесты – тредмил-тест, велоэргометрия, фармакологические пробы, суточное ЭКГ-мониторирование). С целью оценки состояния внутрисердечной гемодинамики необходимо выполнение ЭхоКГ.

Тест с физической нагрузкой часто дает ложноположительный результат, особенно при наличии не типичного для стенокардии болевого синдрома. Установлено, что повреждение «одной коронарной артерии», которое чаще встречается у женщин, чем у мужчин, может не проявляться при нагрузочных тестах. Специфичность теста повышается, если критерием положительного ответа считать депрессию ST не на 1, а на 2 мм; на положительные результаты пробы может указывать и большее число отведений, в которых наблюдается депрессия сегмента ST, а также более длительный период восстановления.

В случаях обнаружения ФР развития атеросклероза, прежде всего дислипидемии, рациональным является использование ультразвукового исследования (УЗИ) брахиоцефальных артерий (дуплексное сканирование артерий) для оценки структурно-функционального состояния эндотелия по величинам толщины комплекса интима-медиа сонных артерий, обнаружения атеросклеротических бляшек в сонных артериях и определения лодыжечного индекса давления.

Важная роль при исследовании структуры атеросклеротических бляшек (АБ), стенозов, окклюзий, аневризм отводится магнитно-резонансной томографии (МРТ). Для детального изучения структуры АБ применяют МРТ высокого разрешения сонных артерий. Однако эта методика менее доступна, чем УЗИ.

Диагностику коронарного атеросклероза у женщин можно проводить с помощью мультиспиральной компьютерной томографии (неинвазивная коронарография), результаты которой в дальнейшем могут быть использованы для прогнозирования риска коронарных событий, формирования групп высокого риска и контроля эффективности лечения.

Золотым стандартом в диагностике ИБС при оценке состояния коронарного русла и информативности остается КАГ, с помощью которой удается установить тип анатомического кровоснабжения, протяженность, диаметр и степень сужения коронарных артерий, разрыв бляшки, состояние коронарного кровотока. Специалисты, использующие данную методику в практике диагностики ИБС, указывают на недостаточно активное направление женщин для проведения КАГ или других неинвазивных методов диагностики в сравнении с мужчинами при подозрении на наличие ИБС по результатам предварительных исследований, что не позволяет своевременно проводить реваскуляризацию миокарда.

Лечение

Перименопауза – один из наиболее важных переходных периодов в жизни женщины, требующих пристального внимания и грамотного врачебного сопровождения. Врачу необходимо решать вопрос о начале профилактики и лечения собственно климактерических нарушений в комплексе с другими заболеваниями. В этот период появляется манифестирующая вегетососудистая и психоэмоциональная симптоматика, что в большинстве случаев требует разработки индивидуальных реабилитационных программ и соответствующей медикаментозной коррекции. Индивидуальная лечебная программа дожна включать следующие направления:

1. Нормализацию режимов труда, отдыха и питания, отказ от вредных привычек, в первую очередь от курения, поддержание достаточного уровня физической активности. Соблюдение диеты и изменение образа жизни могут оказать выраженное влияние на заболеваемость и смертность от ИБС у женщин.
2. Устранение отрицательных психоэмоциональных стрессовых ситуаций, как на работе, так и дома.
3. Назначение седативных средств, транквилизаторов, антидепрессантов (настойки валерианы и пустырника, беллоид, сибазон, феназепам и др., обладающие холинолитическим и симпатолитическим эффектом препараты).
4. Лечение АГ у женщин в постменопаузе проводится согласно общим принципам ее терапии, но предпочтение следует отдавать препаратам, снижающим активность симпатоадреналовой системы (кардиоселективные β-адреноблокаторы). При наличии инсулинорезистентности, одного из звеньев метаболического синдрома для снижения АД рекомендуется использовать физиотенз.
5. Назначение гиполиподемических препаратов. Результаты исследований, проведенных в последние годы, показали, что гиполипидемическая терапия статинами приводит к снижению на 25-40% коронарной смертности, на 26-36% уменьшает риск развития ишемических событий (4S, HPS, AFCAPS / TexCAPS, WOSCOPS, CARE, LIPID, MIRACLE, AVERT) [24, 25]. При этом снижение

коронарных осложнений у женщин (46%) было более выраженным, чем у мужчин (20%).

Под влиянием терапии статинами наблюдалось снижение уровня СРБ, интерлейкина-6, уровней гликемии, уменьшение дисфункции эндотелия и снижение уровня сосудистого эндотелиального фактора роста через 3 мес после начала терапии. Доказано, что на фоне применения розувастатина на 48% снижается риск развития мозгового инсульта, на 54% – ИМ. В исследовании JUPITER было показано, что антигиперлипидемический препарат розувастатин способствовал снижению риска развития сердечно-сосудистых событий на 46% у женщин в возрасте старше 60 лет. В ходе исследования CORONA (Controlled Rosuvastatin Multinational Trial in Heart Failure) было выявлено уменьшение числа госпитализаций по поводу осложнений ССЗ на фоне приема розувастатина.

6. В комплексе с перечисленными направлениями лечения применяется заместительная (ЗГТ) или корригирующая гормональная терапия препаратами эстрогенов. Существующая на сегодняшний день концепция кардиопротекторного влияния эстрогенных лекарственных препаратов основана на большом клиническом материале, свидетельствующем о способности эстрогенов предотвращать и задерживать прогрессирование ИБС, АГ, пароксизмальных форм нарушения сердечного ритма, атеросклероза, прежде всего у женщин с дефицитом эстрогенов.

Результаты эпидемиологических исследований показывают значительное – на 40-50% – снижение вероятности развития коронарных заболеваний у женщин, получавших после менопаузы ЗГТ. Способность эстрогенов снижать риск развития ССЗ на 25-80% обусловлена, как считают исследователи, положительным влиянием на липидный профиль.

ЗГТ применяется для профилактики и лечения климактерических нарушений уже на протяжении 60 лет и является сегодня одним из хорошо изученных и широко используемых методов терапии. Опыт применения ЗГТ в климактерическом периоде имеют в настоящее время более чем 100 млн женщин. При этом большинство исследований показали, что в соотношении «польза-риск» у пациенток, принимающих половые гормоны в целях лечения климактерических расстройств в течение непродолжительного времени, польза, безусловно, превышает риск. В настоящее время уже ни у кого не вызывает сомнения, что именно ЗГТ является золотым стандартом терапии пациенток, которые страдают от приливов жара, ночного потоотделения, атрофических изменений мочеполовых путей, остеопенического синдрома, и улучшает качество жизни данного контингента женщин. Для предотвращения возникновения и прогрессирования атеросклеротических изменений сосудов показана ЗГТ с использованием эстрогенсодержащих препаратов. В случае выявления дефицита эстрогенов эти препараты могут назначаться в любом возрасте. Раннее применение ЗГТ предотвращает риск возникновения таких грозных патологий, как мозговой инсульт и ИМ.

Выбор режима проведения ЗГТ зависит от стадии климакса. Для гормонотерапии применяются натуральные эстрогены (эстрадиола валерат, 17-бета-эстрадиол и др.) в малых дозах прерывистыми курсами. Для профилактики гиперпластических процессов в эндометрии при климаксе – сочетание эстрогенов с гестагенами и/или андрогенами. Курсы гормонотерапии назначаются гинекологом по результатам исследований и исключения противопоказаний и продолжаются в течение 5-7 лет с целью профилактики ИМ, остеопороза и мозгового инсульта.

Гормонотерапия в качестве лечения патологического климакса противопоказана пациенткам, страдающим раком эндометрия, яичников, молочной железы; коагулопатией (нарушением свертывания крови); нарушениями функции печени; тромбоэмболиями, тромбофлебитом; маточными кровотечениями неясной причины; почечной недостаточностью.

Перед назначением приема гормональных препаратов пациенткам с патологическим течением климакса необходимо провести исследования УЗИ органов малого таза, УЗИ молочных желез и маммографию, цитологический анализ мазков отделяемого из шейки матки, биохимическое исследование показателей анализа крови и свертывающих факторов (коагулограмму).

Литература

1. Вардугина Н.Г., Азаренкова Т.А. Подходы к стратификации сердечно-сосудистого риска у женщин с ранним эстрогендефицитом // Российский кардиологический журнал. – 2010. – № 4. – С. 24-28.
2. Гуревич М.А., Мравян С.Р., Григорьева Н.М. Ишемическая болезнь сердца у женщин // Трудный пациент. Февраль, 2007 г.
3. Дворецкий Л.И., Гибрадзе Н.Т., Черкасова Н.А. Ишемическая болезнь сердца у женщин // «РМЖ». – № 2. 0902. 2011. – С. 79.
4. Емельянова Л.А., Цыбулина Е.В., Жаркин А.Ф. Распространенность и прогностическая значимость основных факторов риска и изменений репродуктивной системы для развития атеросклероза и ИБС у женщин детородного возраста // Терапевтический архив. – 2000. – № 9. – С. 27-33.
5. Национальные клинические рекомендации. СБ-к / Под ред. Р.Г. Оганова. 3-е издание. – М.: Изд-во «Силицея-Полиграф», 2010. – 592 с.
6. Свистов А.С., Галиуллина Р.Х., Обрезан А.Г. Особенности факторов риска ИБС, данных велоэргометрических проб, суточного мониторирования ЭКГ и коронарографии у женщин молодого возраста, перенесших инфаркт миокарда // Кардиология. – 2003. – № 3. – С. 54-58.
7. Сметник В.П., Шестакова И.Г. Менопауза и сердечно-сосудистая система // Терапевтический архив. – 1999. – № 10. – С. 61-65.
8. Скибицкий В.В., Медведева Ю.Н., Шухардина Е.Л. и др. Факторы риска и структура кардиоваскулярной патологии у женщин в климаксе различного генеза. Проблемы женского здоровья 2007; 3 (2): 21-28.
9. Маколкин В.И. Оптимизация лечения стабильной стенокардии. Consilium Medicum. 2007; 9 (5): 44-48.
10. Карпов Р.С., Мордовин В.Ф. Диагностика и лечение ишемической болезни у женщин. Томск: Издательство Томского университета, 2002. – 196 с.
11. Татарчук Т.Ф. Заместительная гормональная терапия. Вопросы и ответы. Міжнародний ендокринологічний журнал. – 4 (10). – 2007.
12. Терещенко С.Н., Ускач Т.М., Косицына И.В. и др. Особенности сердечно-сосудистых заболеваний и их лечение у женщин // Кардиология. – 2005. – Т. 45. – № 1. – С. 98-104.
13. Кулаков В.И., Юренева С.В., Майчук Е.Ю. Постовариэктомический синдром. Клиническая лекція. – М., 2003. – 16 с.
14. Шапошник О.Д. Климакс и сердечно-сосудистые заболевания // Учебное пособие для врачей. – 2005. – С. 1-19.
15. Хабибулина М.М., Николаенко О.В., Гришина И.Ф. Ремоделирование левых камер сердца у женщин с артериальной гипертензией в поздний фертильный период в зависимости от уровня эстрадиола в сыворотке крови // Российский кардиологический журнал. – 2010. – № 3. – С. 19-25.
16. Артериальная гипертензия у особых категорий боьных / Под ред. В.Н. Коваленко, Е.П.Свищенко. – К: МОРИОН, 2009. – 376 с.
17. Кудряшова О.Ю., Затейщиков Д.А., Сидоренко Б.А. Возможная роль эстрогенов в профилактике и лечении атеросклероза у женщин после наступления менопаузы // Кардиология. – 1998. – № 4. – С. 51-61.
18. Assman G., Shculte H. The Prospective cardiovascular Munster Study, prevalence and prognostic significance of hyperlipidemia in women with systemic hypertension / /Am. J. Cardiol. 2001. Vol. 59, № 14. P 9-17.
19. Bermudez E.A., Rifai N., Buring J. et al. Interrelation-ships among circulating inter-leukin-6, C-reactive protein, and traditional cardiovascular risk factors in women. Arterioscler Thromb Vase Biol 2002; 22 (10): 1668-1673.
20. Daly C., Clemens F., Lopez-Sendon J. et al. Age and gender bias at multipl levels in the investigation and management of stable angina: findings from the Euro Heart Survey of newly presenting stable angina // Eur Heart J. 2004; 25 (Abstract Supp.).
21. Ringleb P.A., Bousser M.G., Ford G. et al. European Stroke Organisation (ESO) Executive Committee; ESO Writing Committee. Guidelines for Management of Ischaemic Stroke and Transient Ischaemic Attack – 2008. Cerebrovasc Dis 2008; 25 (5): 457-507.
22. Heart diseases and stroke statistics-2008 update. A report from the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Circulation 2008, 117, 25-146.
23. Lerner D.J., Kannel W.B. Pattens of coronary heart disease morbidity and mortality in the sexes: 26-year follow-up of the Framingham population. Am Heart J. 1986; 111 (2): 383-390.
24. Wenger N.K. Clinical characteristics of coronary heart disease in women, emphasis on gender differences // Cardiovasc. Res. 2002. Vol. 53. P. 558-567.
25. Elsaesser A., Hamm C. Acute coronary syndrome: the risk of being female // Circulation. 2004; 109: 565-567.
26. Hochman J., Tamis J., Thompson T. et al. Sex, clinical presentation, and outcome in patients with acute coronary syndromes // N Engl J Med. 1999; 341: 226-232.
27. Suwaidi J., Wanlin Y., Williams D. et al. Comparison of immediate and one–year outcome after coronary angioplasty of narrowing <3 mm with those? 3 mm (the National Heart, Lung, and Blood Institute Dynamic Registry) // Am J Cardiol. 2001; 8: 680-686.
28. Schrott H.G. et al. Adherence to National Cholesterol Education Program treatment goals in postmenopausal women with heart disease: the Heart and Estrogen / Progestin Replacement Study (HERS). JAMA, 1997, 277: 1281-1286.
29. Wang J., Randall S., Stafford J. et al. Randomized clinical trials and recent patterns in the use of statins. Am. Heart J. 2001; 141 (6): 957-963.
30. Carcagni A., Milone F., Zavalloni D. et al. Absence of gender difference in immediate and long-term clinical outcomes after percutaneous transluminal coronary angioplasty in the stent era // Eur Heart J. 2003; 24 (Abstract Supp.): 478.
31. Keresztes P., Merritt S., Holm K. et al. The coronary artery bypass experience: gender differences // Heart Lung. 2003; 32: 308-319.
32. Vaccarino B., Lin Z., Kasl S. et al. Sex differences in health status after coronary artery bypass surgery // Circulation. 2003; 108: 2642-2647.
33. Regitz-Zagrosek V., Lehmkuhl E., Hocher B. et al. Effects of female sex and age on early mortality in aortocoronary bypass surgery // Eur Heart J. 2004; 25(Abstract Supp.): 134-142.
34. Trivi M., Henquin R., Albertal J. Why do women have an increased mortality after coronary surgery? Analysis of clinical, angiographic and surgical variables in relation to in-hospital mortality in a multicentre registry // Eur Heart J. 2004; 25 (Abstract Supp.): 123-133.
35. Soares P.R., Hueb W.A., Gersh B.J. et al. The Medicine, Angioplasty or Surgery Study (MASS II): comparative analyzes in male and female populations during the first year follow-up // Eur Heart J. 2004; Vol. 2 (Abstract Supp.): 304-309.
36. Schneider H.P.G. The wiev of The International Menopause Society on the Women's Health Initiative // Climacteric. 2002. № 5. P. 211-216.
37. Hsia J., Langer R.D., Manson J.E. et al. Conjugated equine estrogenes and coronary heart disease: the Women's Health Initiative. Conjugated equine estrogenes // Arth. Intern. Med. 2006. 166: 357-65.
38. Rossouw J.E., Prentice R.L., Manson J.E. et al. Postmenopausal hormone therapy and risk of cardiovascular disease by age and years since menopause // JAMA. 2007. 297: 1465-77.
39. Pines A., Strude D., Birkhauser M. Hormone therapy and cardiovascular disease in early posmenopause: the WHI data revisited. International Menopause Society, 2007.
40. Naftolin F., Taylor H.S., Karas R. Early initiation of hormone therapy and clinical cardioprotection: the Women's Health Initiative (WHI) could not have detected cardioprotective effects of starting hormone therapy during the menopausal transition. Fertil Steril 2004: in press.
41. World Health Statistics Annual 1982-1994. Geneva: World Health Organization, 1982-1994 WHO. World Health Statistics Annual – 1992.
42. Genazzani A.R. Спорные вопросы лечебных аспектов климактерия Сердечно-сосудистые заболевания и заместительная гормональная терапия Экспертный Совет Международного Общества по менопаузе, 13-16 октября 2000 г., Королевское общество по медицине, Лондон, Великобритания // Maturitas. 2001. Vol. 38. P. 263-271.
43. Holdright D.R. Risk factors for cardiovascular disease in women // J. Hum. Hypertens. 1998. Vol. 12. P. 667-673.
44. Dallongeville J., Marecaux N., Izorez D. Multiple coronary heart disease risk factors are associate with menopause and influenced by substitutive hormonal therapy in a cohort of French women // Atherosclerosis. 1995. Vol. 118. P. 123-133.
45. Bush T.L. The epidemiology of cardiovascular disease in postmenopausal women // Ann. N Y Acad. Sci. 1990. Vol. 592. P. 263-271.
46. Gangar K.F., Vyas S., Whitehead M.I. Pulsatility index in the internal carotid artery in relation to transdermal oestradiol and time since menopause // Lancet. 1991. Vol. 338. P. 839-842.
47. Tunstall-Pedoe H., Kuulasmaa K., Mahonen M. et al. Contribution of trends in survival and coronary-event rates to changes in coronary heart disease mortality: 10-year results from 37 WHO MONICA project populations. Monitoring trends and determinants in cardiovascular disease // Lancet. 1999; 353: 1547-1557.
48. Hsia J. Cardiovascular diseases in women // Med Clin North Am. 1998; 82: 1-15.
49. Wenger N.K. Women, myocardial infarction, and coronary revascularization: concordant and discordant clinical trial and registry data // Cardiol Rev. 1999; 7: 117-120.
50. Kim C., Schaaf C., Maynard C., Every N. Unstable angina in the myocardial infarction triage and intervention registry (MITI): short- and long-term outcomes in men and women // Am Heart J. 2001; 141: 245-253.
51. Marrugat J., Anto J., Sala J. et al. Influence of gender in acute and long-term cardiac mortality after a ferst myocardial infarction. REYICOR investigators // J Clin Epidemiol. 1994; 47: 111-118.
52. Miller T.D., Roger V.L., Milavetz J.J. et al. Assessment of the exercise electrocardiogram in women versus men using tomographic myocardial perfusion imaging as the reference standard // Am J Cardiol. 2001; 87: 868-873.
53. LaRosa J.C., He J., Vupputuri S. et al. Effect of statins on risk of coronary disease: a meta-analysis of randomized controlled trial // JAMA. 1999; 282: 2340-2346.
54. Bass K., Newschaffer C., Klag M. et al. Plasma lipoprotein levels as predictors of cardiovascular death in women // Arch Intern Med. 1993; 153: 2209-2216.
55. Wenger N.K. Women, myocardial infarction, and coronary revascularization: concordant and discordant clinical trial and registry data // Cardiol Rev. 1999; 7: 117-120.
56. LaRosa J.C. Lipids. In: Douglas P.S, ed. Cardiovascular Health and Disease in Women. 2nd ed. New York: WB Saunders; 2002: 24-37.
57. Castelli W. Epidemiology of triglycerides: view from Framingham // Am J Cardiol. 1992; 70; 3H-9H.
58. Reardon M., Nestel P., Craig F. et al. Lipoprotein predictors of the severity of coronary artery disease in men and women // Circulation. 1985; 71: 881-888.
59. Kawachi I., Colditz G., Stampfer M. et al. Smoking cessation and time course of coronary heart disease in middle aged women // Arch Intern Med. 1994; 154: 169-175.
60. Jiang H., Ogden M., Bazzano L. et al. Risk factors for congestive heart failure in US men and women: NHANES I epidemiologic follow-up study // Arch Intern Med. 2001; 161: 996-1002.
61. Seeman T., Mendes de Leon C., Berkman L. et al. Risk factors for coronary heart disease among older men and women: prospective study of community – dwelling elderly // Am J Epidemiol. 1993; 138: 1037-1049.
62. Mokdad A.H., Ford E.S., Bowman B.A. et al. Prevalence of obesity, diabetes, and obesity-related health risk factors, 2001 // JAMA. 2003; 289: 76-79.
63. Grundy S.M., Cleeman J.L., Merz C.N. et al. National Heart, Lung, and Blood Institute; American College of Cardiology Foundation; American Heart Association. Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III guidelines // Circulation. 2004; 110: 227-239.
64. Kip K., Marroquin O., Kelley D. et al. Clinical importance of obesity versus the metabolic syndrome in cardiovascular risk in women. A report from the Women's Ischemia Syndrome Evaluation (WISE) study // Circulation. 2004; 109: 706-713.
65. Marroquin O., Kip K., Kelley D. et al. Metabolic syndrome modifies the cardiovascular risk associated with angiographic coronary artery disease in women. A Report from the Women's Ischemia Syndrome Evaluation // Circulation. 2004; 109: 714-721.
66. Palaniappan L., Carnethon M., Wang Y. et al. Predictors of the incident metabolic syndrome in adults: the insulin resistance atherosclerosis study // Diabetes Care. 2004; 27: 788-793.
67. Sheifer S.E., Canos M.R., Weinfurt K.P. et al. Sex differences in coronary artery size assessed by intravascular ultrasound // Am Heart J. 2000; 139: 649-653.
68. Johansson S., Bergstrand R., Schlossman D. et al. Sex differences in cardioangiographic findings after myocardial infarction // Eur Heart J. 1984; 5: 374-381.
69. McSweeney J., Cody M., O'Sullivan P. et al. Women's early warning symptoms of acute myocardial infarction // Circulation. 2003; 108: 2619-2623.
70. Elsaesser A., Hamm C. Acute coronary syndrome: the risk of being female // Circulation. 2004; 109: 565-567.
71. Stevenson J., Crook D., Godsland I. Influence of age and menopause on serum lipids and lipoproteins in healthy women // Atherosclerosis. 1993; 98: 83-90.
72. Rossi M.L., Merlini P.A., Ardissino D. Percutaneous coronary revascularisation in women // Thromb Res. 2001; 103: S105-S111.
73. Nguyen V., McLaughlin M. Coronary artery disease in women: a review of emerging cardiovascular risk factors // Mt Sinai J Med. 2002; 69: 338-349.
74. O'Keefe J., Kim K., Hall R. et al. Estrogen replacement therapy after coronary angioplasty in women // J Am Coll Cardiol. 1997; 29: 1-5.
75. Jacobs A.K., Johnstone J.M., Haviland A. et al. Improved outcomes for women undergoing contemporary percutaneos coronary intervention: a report from the National Heart, Lung and Blood Dynamic registry // J Amer Coll Cardiol. 2002; 39: 1608-1614.
76. Thompson B., Anderson H. et al. Influence of race, sex, and age on management of unstable angina and non-Q-wave myocardial infarction: the TIMI III Registry // JAMA. 1996; 275: 1104-1112.
77. Regitz-Zagrosek V., Lehmkuhl E., Hocher B. et al. Effects of female sex and age on early mortality in aortocoronary bypass surgery // Eur Heart J. 2004; 25(Abstract Supp.): 134-142.
78. Trivi M., Henquin R., Albertal J. Why do women have an increased mortality after coronary surgery? Analysis of clinical, angiographic and surgical variables in relation to in-hospital mortality in a multicentre registry // Eur Heart J. 2004; 25 (Abstract Supp.): 123-133.

Хондропротекция при остеоартрите: мифы и реальность

Остеоартрит (ОА) является наиболее распространенным видом артритов во всем мире (Lawrence R.C. et al., 2008). Согласно определению, ОА – это гетерогенное хроническое заболевание, задействующее все ткани сустава (хрящ, субхондральную кость, мениски, периартикулярные мягкие ткани). Факторы риска ОА включают возраст, генетическую склонность, ожирение, травмы или чрезмерную нагрузку сустава (Martel-Pelletier J., 2004).

Изменения суставов при ОА представляют собой следствие нарушений процесса ремоделирования, а именно: отсутствие гомеостатического баланса между синтезом и деградацией. По мере прогрессирования заболевания активность катаболических процессов превышает интенсивность анаболизма, что ведет к прогрессивному разрушению сустава (см. рис.) (Permuy M. et al., 2015; Martel-Pelletier J. et al., 2010). ОА, как и большинство хронических патологий, пронизан мифами и предубеждениями, некоторые из которых представлены в данной статье.

Миф: ОА страдают только лица старшего возраста.

Реальность: распространенность ОА неуклонно увеличивается во всей мировой популяции, в т. ч. среди лиц молодого возраста (Jordan J.M. et al., 2007; Roos E.M., 2005). У каждого двадцатого человека от 35 до 54 лет отмечаются рентгенологические признаки ОА коленного сустава (Lawrence R.C. et al., 2008).

Миф: единственная причина ОА у молодых – спортивный травматизм.

Реальность: кроме участия в спортивных соревнованиях или чрезмерной физической нагрузки у нетренированных лиц, прогрессивное поражение хряща и впоследствии ОА могут возникать при бытовых травмах, значительной профессиональной нагрузке и нестабильности сустава, а также сопровождать ожирение (Vasiliadis H.S., Tsikopoulos K., 2017; Conaghan P.G., 2013). Последний фактор тесно объединен со всеми артритами в связи с активацией системного воспаления, влиянием на походку и биомеханику суставов, развитием сопутствующих патологий. Ожирение повышает вероятность развития любого артрита, даже суставов, не несущих непосредственной нагрузки весом тела (например, суставов рук) (Felson D.T., Chaisson C.E., 1992). Снижение массы тела всего на 5 кг сопровождается уменьшением риска ОА за последующие 10 лет примерно на 50% (Felson D.T. et al., 1992).

Миф: лечение ОА – это просто снятие симптоматики.

Реальность: полностью излечить ОА невозможно, поскольку это заболевание представляет собой дегенеративный процесс, в т. ч. возрастной. Однако современные терапевтические тактики предусматривают не только снятие болевого синдрома, но и сочетание симптоматического лечения с модификацией течения болезни, т. е. защитой структур сустава и улучшением качества жизни пациентов (Hochberg M. et al., 2013).

Миф: начинать лечение необходимо при полном клиническом развитии патологического процесса.

Реальность: противодействие повреждению тканей сустава и улучшение его гомеостаза путем стимуляции регенеративно-репаративных процессов особенно успешно в условиях раннего артрита, когда потеря тканей и другие анатомические перестройки находятся на начальных стадиях (Filardo G. et al., 2016).

Миф: нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) представляют собой безопасное лечение ОА.

Реальность: НПВП часто вызывают тяжелые побочные явления со стороны желудочно-кишечного тракта и сердечно-сосудистой системы. Важно также отметить, что НПВП ликвидируют только симптомы заболеваний опорно-двигательного аппарата, не влияя при этом на их причины и течение. Вследствие этого НПВП требуют долговременного приема, что многократно увеличивает риск развития вышеупомянутых побочных явлений (Towheed T.E. et al., 2006; Garner S.E. et al., 2005; Wielage R.C. et al., 2013).

Миф: введение медикаментов непосредственно в сустав – метод будущего, которому следует отдавать предпочтение.

Реальность: инвазивное лечение часто сопряжено с риском неблагоприятных побочных явлений, в первую очередь инфицированием сустава. Частое внутрисуставное введение глюкокортикоидных гормонов ассоциируется также с механическим повреждением хряща и индукцией потери его эластичности (Park K.D. et al., 2015). Кроме того, согласно метаанализу C.T. Hepper и соавт. (2009), однократное внутрисуставное введение кортикостероидов способно снизить боль лишь на протяжении 1 нед, что является крайне кратковременным решением проблемы хронической боли. Только около $^3/_4$ интраартикулярных инъекций достигают целевого участка сустава (Maricar N. et al., 2012), что обуславливает необходимость тщательного обучения персонала и ультразвукового контроля введения препарата, а это возможно не во всех медицинских учреждениях.

Методом выбора лечения ОА является консервативная терапия, предусматривающая сочетание нефармакологических методик (нормализация массы тела, ношение ортопедической обуви, адекватная физическая нагрузка, физиотерапия) и назначение некоторых медикаментов.

Миф: после протезирования сустава можно продолжать привычный образ жизни.

Реальность: артропластика является терапией спасения, которая требует дальнейшей модификации образа жизни, в т. ч. отказа от спортивных нагрузок. Кроме того, через некоторое время пациенты, у которых была проведена реконструкция сустава, нуждаются в повторном хирургическом вмешательстве. Учитывая это, протезирование не является оптимальным вариантом лечения для активных и/или молодых пациентов даже при тяжелом ОА (Vasiliadis H.S., Tsikopoulos K., 2017).

Миф: повлиять на течение ОА и прогрессирующее ухудшение состояния невозможно.

Рис. Патогенетические звенья ОА

Реальность: существуют так называемые симптоматические медленнодействующие препараты (symptomatic slow-acting drugs for osteoarthritis, SYSADOA), влияющие на патобиохимические каскады ревматологических болезней. Эти препараты позволяют замедлить прогрессирование заболевания, уменьшить уровень воспаления, затормозить разрушение суставного хряща и других компонентов сустава (субхондральной кости, синовиальной мембраны) (Manno R.L. et al., 2012; Losina E. et al., 2013; Davies P.S. et al., 2013).

Важными SYSADOA выступают предшественники компонентов матрикса хряща хондроитинсульфат (ХС) и глюкозамин (ГА), применяющиеся в медицине больше 40 лет (Vasiliadis H.S., Tsikopoulos K., 2017; Головач І. Ю., 2017; Vangsness C.T. et al., 2009). ГА и ХС благоприятно влияют на метаболизм клеток, задействованных в патогенезе ОА, а комбинация этих веществ в состоянии уменьшать боль, способствовать повышению объема движений в пораженном суставе, модифицировать течение болезни (Mantovani V. et al., 2016). Лабораторные и экспериментальные испытания установили, что ГА и ХС позволяют сохранить хрящ при раннем ОА, что сопровождается снижением выраженности клинической симптоматики и улучшением функции сустава. Эффективность данных хондропротекторов была далее подтверждена в ходе клинических исследований (Vasiliadis H.S., Tsikopoulos K., 2017). Например, согласно метаанализу B. Gallagher и соавт. (2015), у пациентов с клинически выраженным ОА или с повышенным его риском применение ГА и ХС позволяет замедлить разрушение хряща и отсрочить прогрессирование болезни. В свою очередь, действие инъекций гиалуроновой кислоты оказалось вариабельным, а НПВП и витамины E и D, также назначавшиеся в проанализированных испытаниях, не оказывали благоприятного воздействия на структуру хряща и течение болезни.

Миф: с помощью хондропротекции нельзя добиться снижения интенсивности боли.

Реальность: метаанализ 15 рандомизированных клинических исследований (РКИ), проведенный F. Richy и соавт. (2003), выявил способность ХС уменьшать боль, согласно оценке по визуальной аналоговой шкале (ВАШ), и улучшать функциональное состояние сустава. Еще один метаанализ (n=3846) установил, что ХС снижает боль на 1,6 см по 10-сантиметровой ВАШ (Reichenbach S. et al., 2007). Более новый обзор J.A. Singh и соавт. (2015), включавший 2 РКИ, продемонстрировал, что ХС (как монотерапия или в сочетании с ГА) значительно превышал плацебо по обезболивающему действию на фоне меньшего количества побочных эффектов, чем в группах лечения другими препаратами. Кокрановский систематический обзор РКИ, проведенный T.E. Towheed и соавт. (2005), обнаружил доказательства того, что применение ГА сопровождается снижением боли на 22% от исходного уровня, что значительно превышало показатели плацебо.

В некоторых случаях анальгетическое действие комбинации ГА и ХС сопоставимо с эффектом НПВП. В двойном слепом РКИ MOVES с участием 606 больных с ОА 2-3 степени по шкале Келлгрена-Лоуренса с выраженным болевым синдромом (>300 по WOMAC) было проведено сравнение 6-месячного лечения целекоксибом (200 мг) и сочетанием ГА (1500 мг) и ХС (1200 мг). Авторы установили, что комбинация ГА и ХС показала одинаковую с целекоксибом эффективность в уменьшении боли и скованности. В частности, интенсивность боли по шкале WOMAC уменьшилась на 50% в обеих группах, показатель скованности – на 46,9% в группе ГА+ХС и на 49,2% в группе целекоксиба (разница статистически недостоверна). Функция пораженного сустава улучшилась / не изменилась у 54,5% пациентов группы ГА+ХС и у 53,6% участников группы целекоксиба (разница статистически недостоверна) (Hochberg M.C. et al., 2016).

Миф: для снижения воспаления необходимо принимать НПВП, так как хондропротекторы на него не влияют.

Реальность: ГА и ХС обладают антиоксидантным и противовоспалительным действием (Iovu M. et al., 2008; Largo R. et al., 2003; Chan P.S. et al., 2006; Bak Y.K. et al., 2014; Kantor E.D. et al., 2013). РКИ S.L. Navarro и соавт. (2015) показало, что применение сочетания ГА и ХС достоверно уменьшает среднюю концентрацию С-реактивного белка в сыворотке крови (на 23% по сравнению с плацебо).

Миф: применение хондропротекторов небезопасно.

Реальность: все систематические обзоры единогласно подтвердили отличный профиль безопасности ГА и ХС. По количеству побочных эффектов, в т. ч. серьезных, и отказов от лечения ГА и ХС не отличались от плацебо (Reichenbach S. et al., 2007; Wandel S. et al., 2010; Richy F. et al., 2003).

Миф: ГА и ХС являются ксенобиотиками, введение которых в организм нежелательно.

Реальность: оба эти вещества являются природными составляющими биологических тканей. ГА представляет собой водорастворимый аминомоносахарид, чрезвычайно распространенный в организме человека, в первую очередь в суставных хрящах и синовиальной жидкости (Vasiliadis H.S., Tsikopoulos K., 2017). ГА, синтезируемый хондроцитами, является основным предшественником гликозаминогликанов и в дальнейшем аггреканов и других протеогликанов хряща. ХС также принадлежит к классу природных гликозаминогликанов и представляет собой неразветвленный сложный полисахарид, включающий повторяющуюся дисахаридную структуру из глюкуроновой кислоты и N-ацетил-D-галактозамина. ХС является важным компонентом внеклеточного матрикса суставного хряща, обладающим способностью задерживать воду, что делает хрящ более упругим (Volpi N., 2007; 2009; Permuy M. et al., 2015).

Миф: механизмы действия хондропротекторов в наше время не известны.

Реальность: показано, что ГА замедляет разрушение хряща, выступая предшественником гликозаминогликанов (главных структурных молекул хрящевой ткани), одновременно стимулируя продукцию гиалуроновой кислоты синовиальной мембраной (Uitterlinden E.J. et al., 2006).

В свою очередь, ХС играет важную роль в создании осмотического давления, обеспечивая расширение матрикса хряща и необходимое натяжение коллагеновой сетки, что делает хрящ одновременно и резистентным, и эластичным (Bali J.P. et al., 2001; Martel-Pelletier J. et al., 2010). Экзогенный ХС противодействует ОА, реализуя анаболическое действие путем стимуляции образования внеклеточного матрикса хряща, угнетая воспалительные медиаторы и тормозя дегенерацию хрящевой ткани (Kubo M. et al., 2009).

Миф: достаточно принимать хондропротекторы на протяжении нескольких недель.

Реальность: длительность лечения является важным аспектом применения хондропротекторов (Vangsness C.T. et al., 2009), до сих пор вызывающим активные научные дискуссии. Для достижения клинически значимого результата хондропротекторы необходимо принимать на протяжении 3-6 мес или даже дольше. Согласно систематическому обзору Y.H. Lee и соавт. (2010), протективное действие ГА на ширину суставной щели реализуется через 3 года ежедневного применения препарата, действие ХС – через 2 года.

Тем не менее существуют данные, что сочетанное применение ХС и ГА обеспечивает развитие эффекта через 2-8 нед от начала терапии и сохранение его на протяжении 2-3 мес после ее завершения (Беневоленская Л.И., Алексеева Л.И., 2005).

Миф: достаточно принимать только ГА или только ХС.

Реальность: ГА и ХС обладают синергетическим действием. Комбинация этих веществ демонстрирует более мощный анальгетический и хондропротекторный эффект по сравнению с плацебо или с ГА/ХС в виде монотерапии. Исследование GAIT, в котором ГА назначался в дозе 500 мг, а ХС – 400 мг (оба – 3 р/сут), установило, что подобная терапия сопровождалась уменьшением боли и улучшением функции сустава у больных с ОА коленного сустава со среднеинтенсивной / интенсивной болью (Clegg D. et al., 2006). Авторы сделали вывод, что сочетание ГА и ХС более эффективно, чем одиночное назначение какого-либо из этих веществ.

Групповое исследование Инициативы ОА Национального института здоровья Великобритании подтвердило замедление структурных изменений при ОА коленного сустава вследствие приема комбинации этих хондропротекторов. У пациентов, принимавших ГА+ХС на протяжении 2 лет, по данным количественной магнитно-резонансной томографии, в некоторых участках сустава уменьшился объем потери хрящевой ткани, что свидетельствует о болезнь-модифицирующем действии этих средств (Martel-Pelletier J. et al., 2013). В РКИ M. Fransen и соавт. (2014) с участием 605 больных с ОА коленного сустава было установлено, что употребление препаратов ГА и ХС приводило к достоверному уменьшению сужения суставной щели, в то время как монотерапия любым из данных веществ такого результата не обеспечивала. Подобный результат сохранился и после стандартизации по полу, индексу массы тела, исходной тяжестью заболевания и наличием узелков Гебердена.

Миф: принимая ГА и ХС, следует продолжать употребление НПВП в тех же количествах.

Реальность: обобщающие метаанализы и РКИ показывают, что прием ГА и ХС может сопровождаться уменьшением использования симптоматических средств: НПВП или парацетамола (Kahan A. et al., 2009; Lagnaoui R. et al., 2006; Leeb B.F. et al., 2000; Herrero-Beaumont G. et al., 2007). Мультицентровое исследование С.С. Родионовой и Н.О. Еськина (2016) включало 3077 больных с ОА коленных суставов I-II стадии. Больше половины (56,2%) этих пациентов принимали НПВП с целью ликвидации болевого синдрома. Согласно результатам, применение сочетания ГА (500 мг) и ХС (500 мг) в дозе 1 таблетка 2 р/сут на протяжении 1 мес сопровождалось достоверным уменьшением боли. Далее участников исследования переводили на 1 таблетку 1 р/сут на 2 мес. Согласно подсчетам авторов, потребность в НПВП через 1 мес использования хондропротекторной терапии снижается на 6,8%, а через 3 мес – на 37,3%.

Согласно научной позиции Y. Henrotin и соавт. (2014), отказ от назначения ГА та ХС при ОА ведет к возрастанию риска ятрогенных заболеваний вследствие чрезмерного употребления НПВП и других анальгетических средств, большинство которых является безрецептурным и, следовательно, не подлежит врачебному контролю.

Миф: препараты ГА и ХС труднодоступны, их следует самостоятельно привозить из-за границы.

Реальность: в Украине зарегистрирован препарат ГА и ХС под названием Терафлекс (Байер Терафлекса содержит 500 мг D-глюкозамина гидрохлорида и 400 мг натрия хондроитинсульфата. Показания к приему Терафлекса включают не только ОА (первичные и вторичные), но и остеохондроз, плечелопаточный периартрит, переломы. Обобщая описанные выше эффекты ГА и ХС, можно утверждать, что Терафлекс характеризуется благоприятным соотношением польза/риск как для полиморбидных пациентов пожилого/старческого возраста, у которых длительное применение НПВП ограничено сопутствующей патологией, так и для молодых лиц, течение артрита у которых только начинается, что позволяет активно влиять на ранние стадии патогенетического процесса.

В исследовании Л.И. Беневоленской и Л.И. Алексеевой (2005) с участием 50 амбулаторных больных с ОА коленных (88%) или тазобедренных (12%) суставов применение Терафлекса в индивидуально подобранном режиме дозировки на протяжении 6 мес привело к уменьшению болевого синдрома на 36,7%, скованности – на 41,6%, а функциональной недостаточности – на 24,4%. На фоне лечения Терафлексом у 26 пациентов удалось снизить дозу ибупрофена с 1200 мг до 800 мг/сут, а у 3 больных – отменить этот препарат. В другом РКИ, проведенном в ГУ НИИ ревматологии РАМН, прием Терафлекса пациентами с ОА коленных суставов привел к достоверному уменьшению не только показателей боли, но и скованности, функционального состояния суставов, суммарного индекса WOMAC. Важно, что через 9 мес лечения 34% больных полностью отказались от приема ибупрофена. Было также получено подтверждение болезнь-модифицирующего действия Терафлекса: при ультразвуковом исследовании в конце курса лечения было зафиксировано улучшение состояния пораженных суставов (уменьшение синовиальной оболочки, площади супрапателлярного заворота, размеров подколенной кисты и степени выраженности периартикулярных изменений) у 40 (83%) больных основной группы и у 39 (81,2%) участников группы контроля. Переносимость терапии была оценена как хорошая. Авторы предлагают применять два вида терапии Терафлексом: постоянный и интермиттирующий (3 мес терапии – 2 мес перерыва – 3 мес терапии). При использовании интермиттирующего лечения после 2-го и последующих курсов препарата перерыв можно удлинить до 3 мес (Алексеева Л.И. и соавт., 2008).

Таким образом, несмотря на хронический характер течения ОА, влиять на его симптомы и прогрессирование необходимо. Это возможно, в т. ч. с помощью хондропротекторов ХС и ГА, представленных в препарате Терафлекс. Применение как ХС и ГА в виде монотерапии и комбинации, так и непосредственно Терафлекса было протестировано во многих экспериментальных и клинических исследованиях. Прием сочетания ХС и ГА (Терафлекс) в условиях ОА или риска его развития обеспечивает благоприятные клинические эффекты на фоне низкой частоты побочных явлений.

Подготовила ***Лариса Стрильчук***

Низкое САД у пациентов с СН и сохраненной фракцией выброса ЛЖ

Эксперты Американской коллегии кардиологов / Американской ассоциации сердца / Американского общества по изучению сердечной недостаточности рекомендуют пациентам с сердечной недостаточностью (СН) и сохраненной фракцией выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) контролировать уровень артериального давления (АД); при этом в обновлении 2017 года указано, что оптимальный уровень систолического АД (САД) составляет <130 мм рт. ст. Вместе с тем результаты обсервационного исследования показали, что у пожилых пациентов с СН и сохраненной ФВ ЛЖ САД <120 мм рт. ст. (и даже <130 мм рт. ст.) при выписке ассоциируется с более неблагоприятным прогнозом, включая смерть от всех причин и повторную госпитализацию. В ходе этого испытания авторы проанализировали данные пациентов (n=901) с САД при выписке <120 мм рт. ст. и участников (n=901), у которых САД при выписке превышало 120 мм рт. ст. Средний возраст включенных составил 79 лет, 63,7% из них были женщины, 7,4% – афроамериканцы; значимых различий по 58 исходным параметрам не наблюдалось.

После коррекции на сопутствующие факторы оказалось, что уровень САД при выписке <120 мм рт. ст. был связан с более высоким риском летального исхода как в первые 30 дней, так и в течение года после выписки и всего последующего периода наблюдения (в среднем 2,1 года) (табл. 1).

Таблица 1. **Общая смертность в зависимости от уровня САД**

Общая смертность	САД <120 мм рт. ст., %	САД ≥120 мм рт. ст., %	ОР (95% ДИ)
В первые 30 дней после выписки	10	5	2,07 (1,45-2,95)
В течение 1 года	39	31	1,36 (1,16-1,59)
Общая	75	71	1,17 (1,05-1,30)

Примечание: ОР – относительный риск; ДИ – доверительный интервал.

У пациентов с САД <120 мм рт. ст. при выписке также имел место повышенный риск достижения комбинированной конечной точки – повторных госпитализаций по поводу СН и смерти от всех причин во все указанные временные отрезки (табл. 2).

Таблица 2. **Риск повторной госпитализации по поводу СН и смерти от всех причин в зависимости от САД**

Повторные госпитализации по поводу СН / смерть от всех причин	САД <120 мм рт. ст., %	САД ≥20 мм рт. ст., %	ОР (95% ДИ)
В первые 30 дней	19	12	1,71 (1,34-2,18)
В течение 1 года	54	49	1,21 (1,07-1,38)
Общий показатель	85	83	1,12 (1,01-1,24)

Указанные взаимосвязи оставались практически неизменными и в случае, когда более низкий уровень давления был обозначен как <130 мм рт. ст. В комментариях к данной работе отмечается, что, как и большинство ретроспективных исследований, она может продемонстрировать лишь взаимосвязь, а не причинно-следственные отношения. Тем не менее следует подчеркнуть, что независимо от уровня АД у пожилых пациентов с СН и сохраненной ФВ ЛЖ отмечается высокий риск смерти и повторной госпитализации. Треть из них умирают в течение года после выписки, то есть прогноз у них хуже, чем при большинстве форм рака. По словам авторов, полученные данные свидетельствуют о том, что на сегодня оптимальный уровень САД у пациентов с СН и сохраненной ФВ ЛЖ до конца не ясен.

Открытое овальное окно и криптогенный инсульт

1. Открытое овальное окно (ООО) ассоциируется с криптогенным инсультом (инсультом неизвестной этиологии). ООО выявляется у 20-25% взрослой популяции и у 40% взрослых с криптогенным инсультом.

2. Несмотря на взаимосвязь между ООО и криптогенным инсультом, в ранее проведенных рандомизированных исследованиях (CLOSURE I, PC, RESPECT) не было выявлено пользы закрытия ООО относительно вторичной профилактики инсульта. Данные результаты привели к снижению интереса к закрытию ООО в профилактике инсульта.

3. В марте 2016 г. был опубликован метаанализ исследований CLOSURE I, PC, RESPECT, который показал, что закрытие ООО имело преимущества над медикаментозной терапией в профилактике рецидивирующих ишемических инсультов (скорригированный ОР 0,58; 95% ДИ 0,34-0,99). При этом в исследованиях PC и RESPECT, в которых применялся окклюдер Amplatzer PFO, это преимущество оказалось еще более выраженным (скорригированный ОР 0,41; 95% ДИ 0,20-0,88).

4. В октябре 2016 г. Управление по контролю за качеством продуктов питания и лекарственных средств США (FDA) одобрило применение Amplatzer PFO у пациентов в возрасте 18-60 лет с ООО и криптогенным инсультом.

5. В 2017 г. были опубликованы данные двух рандомизированных контролируемых исследований – CLOSE и REDUCE, в которых сравнивали эффективность закрытия ООО и медикаментозной терапии. Следует отметить, что в этих исследованиях применяли более жесткие критерии включения, чем в предыдущих.

6. В исследовании CLOSE критериями включения были: возраст от 16 до 60 лет; перенесенный в течение предыдущих 6 мес криптогенный инсульт, подтвержденный методами визуализации; наличие ООО; выраженное межпредсердное шунтирование или аневризма межпредсердной перегородки. Критериями исключения служили: болезнь мелких сосудов или стеноз ≥30% артерий, кровоснабжающих головной мозг. За период наблюдения (в среднем 5,3 года) у лиц, которым было проведено закрытие ООО, отмечался меньший риск повторного инсульта по сравнению с участниками, принимавшими антитромбоцитарную терапию (0 против 6%; ОР 0,03; 95% ДИ 0-0,26).

7. Результаты CLOSE показали, что 20 процедур закрытия ООО привели к предотвращению одного инсульта в течение 5 лет, однако этот предотвращенный инсульт не обязательно должен быть инвалидизирующим. В группе закрытия ООО (n=238) не было отмечено ни одного эпизода инвалидизирующего инсульта, в то время как в группе антитромбоцитарной терапии (n=235) был зарегистрирован один такой случай.

8. В исследовании REDUCE критериями включения были: возраст 18-59 лет; перенесенный в предыдущие 6 мес криптогенный инсульт; длительность неврологической симптоматики ≥24 ч или доказанный методом визуализации инсульт; наличие ООО. Критерии исключения – стеноз ≥50% крупных артерий, лакунарный инсульт или наличие неконтролируемых факторов риска инсульта. За период наблюдения (в среднем 3,2 года) в группе закрытия ООО риск повторного инсульта был ниже по сравнению с таковым в группе антитромбоцитарной терапии (1,4 против 5,4%; ОР 0,23; 95% ДИ 0,09-0,62).

9. По результатам REDUCE оказалось, что для предотвращения одного инсульта за 2 года следует провести 28 процедур закрытия ООО.

10. Как в исследовании REDUCE, так и в испытании CLOSE закрытие ООО ассоциировалось с более высоким риском развития фибрилляции предсердий (ФП), что, как считается, было вызвано исключительно самим проведением процедуры.

11. Положительные результаты REDUCE и CLOSE, возможно, были связаны с жесткими критериями включения пациентов, у которых развитие инсульта было скорее вторично по отношению к ООО, чем в случае другой этиологии острого нарушения мозгового кровообращения (например, выраженный атеросклероз, болезнь мелких сосудов или ФП).

12. Подводя итог, можно говорить об умеренном преимуществе закрытия ООО над изолированной антитромбоцитарной терапией в профилактике повторных ишемических инсультов у пациентов моложе 60 лет. На сегодня остается неясным, что эффективнее в профилактике повторных ишемических инсультов – закрытие ООО или антикоагулянтная терапия, в том числе новыми пероральными антикоагулянтами.

Позиционный документ относительно спонтанной диссекции коронарных артерий

1. Спонтанная диссекция коронарных артерий (СДКА) является частой (23-36% случаев) причиной острого инфаркта миокарда у женщин молодого и среднего возраста; меньшая часть данных случаев приходится на период беременности.

2. Необходимо помнить о возможности СДКА при проведении аутопсии по поводу внезапной сердечной смерти (ВСС). Следует проводить оценку всего коронарного русла, а также периферических артериальных бассейнов на наличие фибромускулярной дисплазии (ФМД). При этом сопутствующее атеросклеротическое поражение артерий встречается редко.

3. Несмотря на то что патофизиологические механизмы остаются не до конца понятными, развитие СДКА связано с женскими половыми гормонами и внекоронарными поражениями, включая ФМД; вместе с тем нельзя сказать, что данное заболевание является наследственным.

4. Пациентки с СДКА обычно поступают в клинику с острым коронарным синдромом, однако часто имеет место задержка в установлении диагноза.

5. Рабочая группа рекомендует устанавливать диагноз по данным коронароангиографии, так как чувствительность и специфичность КТ-ангиографии неизвестны. Существуют различные ангиографические типы СДКА (тип 1, 2А, 2В, 3 и 4); также часто встречается мультисосудистое поражение коронарных артерий.

6. В случае необходимости полезным может быть проведение внутрисосудистого ультразвукового исследования или оптической когерентной томографии (ОКТ) для диагностики и описания ложного просвета сосуда. Однако данные исследования следует проводить с осторожностью в связи с повышенным риском ятрогенной диссекции у пациенток с СДКА. ОКТ обеспечивает лучшее пространственное разрешение, но требует введения контрастного вещества под давлением, что потенциально может привести к распространению диссекции.

7. Если пациентка гемодинамически стабильна и в дистальной части пораженной артерии отмечается кровоток без признаков продолжающейся ишемии, рекомендовано консервативное ведение. В большинстве случаев при консервативной терапии СДКА стабилизируется и устраняется за несколько месяцев.

8. На сегодня имеются ограниченные данные относительно риска, связанного с беременностью, у женщин с СДКА в анамнезе. Этим пациенткам требуются консультация и ведение мультидисциплинарными командами.

9. Рекомендовано проводить дополнительную оценку наличия васкулопатии вне коронарного бассейна.

10. Часто встречаются рецидивирующая боль за грудиной и повторные госпитализации. Рекомендовано проведение ЭКГ и высокочувствительного анализа на тропонин; инвазивная ангиография показана лишь в случае четких доказательств наличия ишемии миокарда.

11. При рецидивирующей загрудинной боли можно применять вазодилататоры, которые устраняют вазоспазм. Клинические симптомы у женщин могут быть улучшены назначением контрацептивов с низкими дозами прогестерона.

Сравнение проведения АКШ с применением АИК и без такового

Результаты нового метаанализа свидетельствуют о том, что через 4 года после проведения операции аортокоронарного шунтирования (АКШ) в группе вмешательства с применением аппарата искусственного кровообращения (АИК) уровень смертности был несколько ниже, чем в группе АКШ на работающем сердце. Преимущество проведения АКШ с АИК было незначительным, но достоверным. Доля летальных исходов составила 12,3% в группе вмешательства с АИК и 13,9% в группе АКШ на работающем сердце (p=0,03).

Всего в метаанализ было включены данные 6 рандомизированных клинических исследований, в которых принимали участие как мужчины, так и женщины; период наблюдения составлял минимум 4 года. В целом были проанализированы данные 4069 пациентов, которым проводилось АКШ с применением АИК, и 4076 лиц, которым АКШ было выполнено на работающем сердце.

Выбор техники проведения АКШ на работающем сердце в основном зависит от предпочтений хирурга и лечебного учреждения, однако требует специальных навыков. Успех вмешательства зависит и от опыта хирурга. Сторонники проведения АКШ без остановки сердца считают, что данный подход позволяет избежать системного воспалительного ответа и, возможно, снизить риск инсульта, ассоциированных с применением АИК. В то же время метаанализ показал, что уровни инсульта, острого инфаркта миокарда, стенокардии и повторной реваскуляризации в двух группах не отличались (табл. 3).

Таблица 3. **Отношение шансов для исходов АКШ на работающем сердце по сравнению с соответствующими показателями для АКШ с применением АИК**

Конечные точки	Отношение шансов (95% ДИ)	p
Общая смертность	1,16 (1,02-1,32)	0,03
Острый инфаркт миокарда	1,06 (0,91-1,25)	0,45
Стенокардия	1,09 (0,75-1,57)	0,65
Потребность в реваскуляризации	1,15 (0,95-1,40)	0,16
Инсульт	0,78 (0,56-1,10)	0,16

Список литературы находится в редакции сайта.

http://www.webcardio.org

Хвороба Гоше: сучасні проблеми лікування і діагностики та перспективи покращення якості життя пацієнтів

16 лютого 2018 року за підтримки Громадської організації «Всеукраїнська орфанна метаболічна академія» та Національної дитячої спеціалізованої лікарні (НДСЛ)«ОХМАТДИТ» Міністерства охорони здоров'я (МОЗ) України відбулася науково-практична конференція з міжнародною участю «Хвороба Гоше: новий вимір – якість життя та нові можливості».

Цей захід мав на меті врегулювати організацію надання медичної допомоги та моніторингу стану пацієнтів із хворобою Гоше. На сьогодні проблема діагностики та лікування орфанних захворювань в Україні, до яких належить ця патологія, стоїть дуже гостро. Питання, які виникають у процесі ведення пацієнтів із хворобою Гоше, слід детально розглядати на заходах саме такого формату. У рамках науково-практичної конференції проведено нараду-семінар за участю представників МОЗ України, Державного експертного центру МОЗ України, мультидисциплінарної групи фахівців НДСЛ «ОХМАТДИТ» МОЗ України, представників професійних громадських організацій. Власним досвідом ведення пацієнтів із хворобою Гоше з вітчизняними лікарями поділились іноземні колеги з Польщі та Ізраїлю, що свідчить про високий рівень організації заходу. Учасники семінару мали можливість прослухати інформативні лекції, взяти участь у майстер-класах, дискусіях та розгляді клінічних випадків.

Доповідь, присвячену ранній діагностиці, лікуванню та моніторингу пацієнтів із хворобою Гоше в Україні, представила **завідувач Центру орфанних захворювань НДСЛ «ОХМАТДИТ» МОЗ України, кандидат медичних наук Наталія Олександрівна Пічкур**.

– Лізосомальні захворювання – це одна з найбільш поширених нозологічних груп у структурі спадкової патології метаболізму. Згідно з МКХ-10 хвороба Гоше належить до класу IV «Захворювання ендокринної системи, розлади травлення та порушення обміну речовин» (Е00-Е90), а саме:

Е70-Е90 – порушення обміну речовин;

Е75 – порушення обміну сфінголіпідів та інші захворювання накопичення ліпідів;

Е75.2 – інші сфінголіпідози.

У загальній структурі сфінголіпідозів, діагностованих в Україні за період із 1996 до 2017 року, на хворобу Гоше припадає 39,38% усіх випадків (Пічкур Н.О., 2017). Оскільки практично всі клітини людського організму (окрім еритроцитів) містять лізосоми, для клінічної картини цієї патології характерна мультисимптомність. Найчастіше трапляються ураження структур ретикулоендотеліальної системи, що проявляються гепатомегалією (у 87% пацієнтів), спленомегалією (у 95% пацієнтів), анемією (у 40%), тромбоцитопенією (у 50%) (Kaplan P., 2006).

Що ж до класифікації та епідеміології хвороби Гоше, то I тип (хронічний ненейропатичний) у європейській популяції трапляється рідко (до 1:40000), він більш поширений у турецькій популяції та серед євреїв ашкеназі (1:1000). У цієї категорії пацієнтів клінічна маніфестація захворювання не залежить від віку хворого. Хвороба Гоше II типу (гострий невропатичний) – панетнічна форма захворювання, частота якої становить 1:100000. Тип III (хронічний нейропатичний) маніфестує в дитячому віці, його частота – 1:100000.

Діагностика хвороби Гоше, як і будь-якого орфанного захворювання, – це дуже складний та багатоетапний процес. До встановлення правильного діагнозу пацієнта можуть проконсультувати до 8 лікарів різної спеціалізації (Mistry P. et al., 2007). На етапі встановлення попереднього діагнозу хворобу Гоше, найімовірніше, запідозрять педіатри та гематологи (Elstein D. et al., 2015). Ситуація в Україні дещо відрізняється: лізосомальні захворювання діагностують переважно гематологи та генетики, а педіатри в структурі діагностики цієї патології посідають лише 4-те місце: такі дані були отримані на базі Центру орфанних захворювань НДСЛ «ОХМАТДИТ».

Важлива проблема діагностичного процесу в цих випадках – це затримка верифікації діагнозу хвороби Гоше. Згідно з даними зарубіжних джерел, середня тривалість терміну від появи перших симптомів хвороби Гоше I типу до встановлення остаточного діагнозу становить 2 роки. У 19% пацієнтів затримка верифікації діагнозу сягає 5 років (Thomas As. et al., 2013). В Україні термін від появи перших симптомів хвороби Гоше до верифікації діагнозу значно довший і в середньому становить 5 років, а у 27% пацієнтів затримка діагностування становить близько 7 років. Пізня діагностика орфанних захворювань асоційована з недостатньою обізнаністю лікарів про цю нозологічну групу. Майстерність сучасного педіатра полягає у вмінні зіставляти всі дані про стан пацієнта та розглядати орфанне захворювання як можливий варіант діагнозу в конкретного хворого. Затримка верифікації діагнозу також пов'язана з поліморфністю клінічних проявів захворювання, появою неспецифічних симптомів та легким перебігом хвороби в деяких хворих (Mehta A. et al., 2015). Часто пацієнтам із хворобою Гоше спершу встановлюють гематологічний діагноз (лейкемія, лімфома, множинна мієлома, імунна тромбоцитопенічна пурпура, анемія хронічного захворювання). Діагностичні помилки призводять до проведення необгрунтованих інвазивних маніпуляцій та лікування: призначення глюкокортикоїдної терапії, біопсії печінки та кісткового мозку, спленектомії.

Правильний алгоритм діагностики хвороби Гоше включає клінічне обстеження, а також морфологічне, біохімічне та молекулярно-генетичне дослідження.Перші симптоми відображають гематологічні прояви захворювання: часта кровотеча з носа та ясен вказує на тромбоцитопенію, хронічна втома – на анемію, біль і дискомфорт у животі – на спленомегалію та гепатомегалію (Hughes D. et al., 2007). Діагностично важливою ознакою при хворобі Гоше є гіперферитинемія, яка наявна у 87% пацієнтів із хворобою Гоше. Підвищення рівня феритину у крові може зумовити помилкове встановлення діагнозу гемохроматозу. З метою виключення цього захворювання потрібно визначити рівень насичення трансферитину сироватки крові.

Лабораторними тестами для виявлення хвороби Гоше є оцінка активності глюкоцереброзидази (проводиться у зразку лімфоцитів периферичної крові або в культурі фібробластів) та ДНК-аналіз. У результаті аналізу історій хвороби 25 пацієнтів у віці до 18 років із цим захворюванням було виявлено такі помилки в діагностиці: збільшення об'єму живота як важливу клінічну ознаку захворювання часто не брали до уваги; 98% пацієнтам не призначали аналіз крові на феритин, у 87% дітей було виявлено гіпохромну анемію у віці до 1 року, що також не враховували спеціалісти.

Оптимальне лікування хвороби Гоше включає проведення специфічної патогенетичної терапії (ферментна замісна терапія (ФЗТ), субстрат-редукційна терапія), а також купірування симптомів (знеболення, ортопедичні операції, призначення препаратів кальцію, заліза, біфосфонатів). В Україні ФЗТ вперше було застосовано у 2002 році. На сьогодні за підтримки компанії Sanofi Genzyme ФЗТ іміглюцеразою отримують 25 дітей та 39 дорослих пацієнтів із хворобою Гоше.

Вкрай важливе значення у веденні пацієнтів із хворобою Гоше має регулярний моніторинг, який поряд із відповідальним ставленням самого пацієнта до свого здоров'я є запорукою успішного лікування. Пацієнт систематично має проходити планове обстеження, передбачене чинним клінічним протоколом. За його результатами лікар оцінює перебіг захворювання та в разі потреби коригує дозу ферментного препарату. Створення в Україні єдиної системи стандартизованого клінічного моніторингу пацієнтів із хворобою Гоше, яка об'єднає первинний, вторинний та високоспеціалізований рівні надання медичної допомоги, дозволить суттєво покращити її якість та оптимізувати ранню діагностику цього орфанного захворювання. Ведення таких пацієнтів потребує цільового та індивідуального підходу з обов'язковим залученням різних фахівців, які входять до складу єдиної мультидисциплінарної команди.

Незважаючи на те що хвороба Гоше – це рідкісне захворювання, яке часто перебуває поза увагою педіатрів та лікарів сімейної медицини, питання ранньої діагностики цієї патології та вибору оптимального лікування є актуальними не тільки в Україні, а й в інших державах. Значний інтерес учасників конференції викликала доповідь **професора Арі Зімрана (м. Єрусалим, Ізраїль)**, який докладно розповів про десятирічний досвід застосування ФЗТ препаратами таліглюцерази.

Почесним гостем науково-практичної конференції стала **професор Меморіального інституту дитячого здоров'я Анна Тилкі-Шиманська (м. Варшава, Польща)**, яка поділилася з вітчизняними фахівцями світовим досвідом діагностики хвороби Гоше та висвітлила положення сучасних міжнародних протоколів лікування цього захворювання.

– Основним тестом у діагностиці хвороби Гоше є визначення рівня β-глюкозидази. Проте за даними лише цього аналізу неможливо оцінити ступінь тяжкості захворювання. Тому рекомендовано додатково проводити оцінку генотипу та інших біохімічних маркерів. Сьогодні в Польщі існує можливість безоплатного виконання тесту «сухої краплі крові», і цей аналіз поки що є основним методом верифікації діагнозу хвороби Гоше. Сучасним біомаркером хвороби Гоше є глюкозилсфінгозин Lyso GI1 – специфічний субстрат, який накопичується в різних клітинах організму, а не тільки в макрофагах (Murugesan V. et al., 2016). Окрім чутливих та специфічних маркерів захворювання, при встановленні діагнозу враховують також гематологічні ознаки, а саме: зниження рівня гемоглобіну, тромбоцитів, дефіцит факторів згортання крові IX, X та XI, підвищення вмісту феритину в сироватці крові. Біохімічними маркерами хвороби Гоше є підвищений рівень глюкозилсфінгозину Lyso GI1, хітотріозидази, кислої фосфатази, знижений рівень холестерину та дефіцит вітамінів Е, D і B_{12}.

Метою лікування цього генетичного захворювання є досягнення стану, найбільш наближеного до гомеостазу, шляхом модифікації порушеного біохімічного процесу. За результатами клінічних досліджень, проведених лікарем Narman Barton, була доведена ефективність трьох доз препаратів для ФЗТ (15, 30 і 60 одиниць на 1 кг маси тіла), які були схвалені Управлінням з контролю якості харчових продуктів та лікарських препаратів (FDA) США та Європейським агентством з лікарських засобів (ЕМА). Моніторинг результатів лікування виявив те, що через високу вартість препаратів велика кількість медичних закладів у країнах Європи використовує менші дози, які є ефективними тільки в пацієнтів з легким перебігом захворювання. Така практика є небезпечною, адже невідповідність дози ферментного препарату ступеню тяжкості захворювання досить часто призводить до погіршення його клінічного перебігу та розвитку серйозних ускладнень. Отже, дозу препарату для ФЗТ необхідно підбирати індивідуально відповідно до результатів моніторингу стану пацієнта.

Створення оновленої клінічної настанови «Хвороба Гоше» та уніфікованого клінічного протоколу первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги пацієнтам із хворобою Гоше потребує синтезу положень міжнародних настанов та вітчизняного досвіду, комісійного обговорення та прийняття рішення щодо створення єдиної системи діагностики, лікування та моніторингу пацієнтів із хворобою Гоше від первинного до високоспеціалізованого рівня за єдиними уніфікованими стандартами. Встановлення діагнозу цього орфанного захворювання має включати консенсусну мультидисциплінарну експертну оцінку стану пацієнта за єдиним стандартизованим алгоритмом на підставі ретельного зіставлення даних клінічного обстеження, біохімічного та молекулярно-генетичного досліджень.

* * *

Заключним етапом науково-практичної конференції стало обговорення проекту другої, оновленої, версії клінічної настанови «Хвороба Гоше», в якій було враховано останні зміни у світі. Затвердження цього документа має на меті об'єктивну оцінку стану пацієнта шляхом визначення ступеня тяжкості захворювання для початку проведення ФЗТ. Створення єдиної системи діагностики та моніторингу, стандартизація надання медичної допомоги пацієнтам із хворобою Гоше дозволить підвищити якість життя орфанних хворих, що відкриє для них новий вимір для реалізації власного потенціалу.

Підготувала ***Ілона Цюпа***

И.В. Мисникова, Ю.А. Ковалева, ГБУЗ МО «МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского», г. Москва, РФ

Сон и нарушения метаболизма

Для того чтобы выжить, люди, помимо пищи, воды и кислорода, нуждаются в регулярном сне. Мы тратим около одной трети нашей жизни на сон, при этом его количество и качество во многом определяют состояние нашего здоровья.

Сон – это периодически возникающее состояние, подверженное циркадной ритмической активности, проявляющееся изменением активности головного мозга и реакции на раздражители. По сравнению с состоянием бодрствования сон характеризуется меньшей восприимчивостью к внешним стимулам. Он легко обратим, т. е. возврат к бодрствованию происходит быстро в отличие от состояния потери сознания или комы.

Наряду с питанием и физической активностью сон является одним из трех основополагающих факторов, определяющих образ жизни человека. Многие показатели метаболизма существенно изменяются после засыпания по сравнению с периодом бодрствования.

Сон до сих пор остается во многом загадкой, т. к. до конца не изучены механизмы, вызывающие его и поддерживающие. Известно, что сон состоит из нескольких фаз: медленного сна (поверхностного и глубокого) и быстрого сна – фазы быстрого движения глазных яблок (rapid eye movement – REM-сон). Фазы составляют цикл сна, который повторяется 4-5 раз за ночь. Активность головного мозга отличается в разные фазы, можно определить фазу сна по данным электроэнцефалограммы. После засыпания происходит погружение в поверхностный сон, который затем углубляется и переходит в глубокий. Цикл сна заканчивается REM-сном.

Поверхностный сон состоит из двух фаз. В начале первой фазы происходит переход от бодрствования ко сну. В это время человека легко разбудить. Движение глаз замедляется и мышечная активность снижается. Люди, пробудившиеся от этой фазы сна, часто помнят фрагментарные визуальные образы. Иногда при засыпании возникают миоклонии, которым часто предшествует ощущение падения. Во второй фазе поверхностного сна движения глаз останавливаются и мозговые волны становятся медленнее, со случайными вспышками быстрых волн, называемых веретенами сна.

Далее наступает фаза глубокого сна. Появляются медленные мозговые волны, называемые дельта-волнами, которые перемежаются с более быстрыми волнами. Во время 4-й фазы почти исключительно регистрируются дельта-волны. Во время глубокого сна человека очень трудно разбудить. Люди, проснувшиеся в эту фазу, чувствуют себя дезориентированными в течение нескольких минут и часто не понимают, где находятся. Во время медленного сна снижаются артериальное давление и частота сердечных сокращений, замедляется частота дыхания. Глубокая фаза сна оказывает ингибирующее влияние на гипоталамо-гипофизарно-адреналовую (ГГА) ось [1]. Секреция гормона роста в период сна примерно в 3 раза превышает таковую во время бодрствования [2] и особенно выражена в фазу глубокого сна [3]. При уменьшении длительности медленноволнового сна повышается риск ожирения. Перекрестное исследование с участием 2745 мужчин старше 65 лет, которым была проведена полисомнография, показало, что независимо от общей продолжительности сна именно продолжительность медленноволнового сна обратно пропорциональна индексу массы тела (ИМТ) и окружности талии [4].

Во время REM-сна активность мозга так же высока, как и во время бодрствования. Другое его название – парадоксальный сон, именно в эту фазу чаще возникают сновидения. Как следует из названия, в эту фазу происходит быстрое движение глаз из стороны в сторону. Это явление можно отследить и измерить с помощью электроокулографии.

Дыхание становится более быстрым и нерегулярным во время REM-сна по сравнению с периодом медленного сна, а частота сердечных сокращений и артериальное давление увеличиваются до уровня, характерного для состояния бодрствования. Температура несколько снижается. Кроме того, во второй половине сна, преимущественно в фазу REM-сна, значительно увеличивается уровень кортизола [5].

Тонус мышц снижается уже во время медленного сна, во время REM-сна возникает атония – практически полное отсутствие мышечного тонуса. Оно возникает из-за того, что импульсы мозга, которые контролируют движение мышц, полностью подавлены. Остаются только импульсы, контролирующие движения глаз и другие важные функции, отвечающие за работу сердца и легких, которые позволяют дышать и поддерживают жизнь. Многие из физиологических функций, такие как волновая активность мозга, дыхание и частота сердечных сокращений, достаточно изменчивы во время бодрствования и в период REM-сна, при этом в медленной фазе сна они приобретают более стабильный характер (рис. 1).

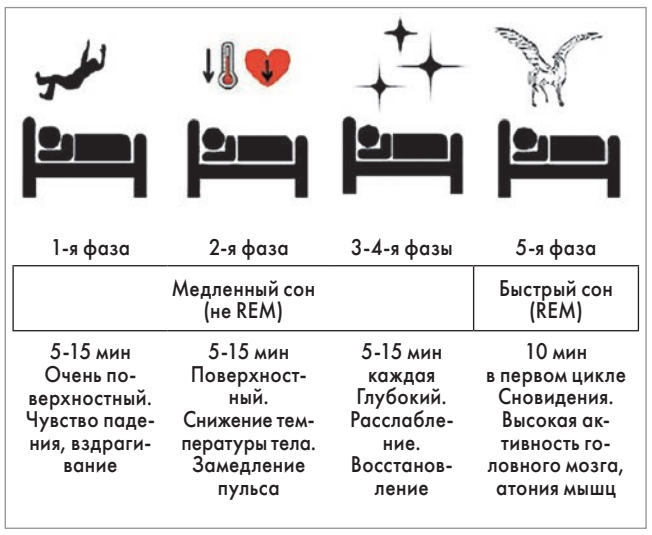


Рис. 1. Изменение ряда параметров в различные фазы сна

Продолжительность сна

Потребность во сне зависит от возраста и несколько отличается у разных людей. Время сна можно считать оптимальным, если нет дневной сонливости и бодрость сохраняется в течение дня. На практике это требует определенного минимального количества сна, кроме того, очень важно, чтобы на каждую фазу сна приходилось достаточно времени, особенно глубокого медленного сна и быстрого сна. Как правило, в среднем взрослый человек нуждается в 8 ч сна в сутки. Есть люди, их примерно 5% от всего населения, которым нужно менее 6 ч, чтобы выспаться, и есть люди (6-10%), которые нуждаются в продолжительном сне – более 9 ч.

В мире наблюдается эпидемия депривации сна (снижения его продолжительности). В настоящее время средняя продолжительность сна у взрослых людей, проживающих в странах Запада, составляет 6,8 ч, а столетие назад она достигала 9 ч. При этом 30% взрослых заявляют, что они спят менее 6 ч в сутки. Употребление кофеинсодержащих напитков во второй половине дня также может нарушать процессы засыпания. Все это способствует снижению продолжительности сна. По некоторым оценкам, 80% населения земного шара в настоящее время нуждается в будильнике, чтобы просыпаться каждое утро.

Наряду с депривацией сна в мире отмечается тенденция к быстрому росту распространенности метаболических заболеваний. Таким образом, можно предположить, что между этими процессами имеются причинно-следственные связи, способствующие быстрорастущей распространенности метаболических нарушений.

Уменьшение продолжительности сна ассоциировано с набором веса и развитием ожирения, что связывают с увеличением потребления калорий, возникающим на фоне ограничения сна [6]. В исследовании с участием более 3 тыс. пациентов было обнаружено, что уменьшение количества сна (менее 5 ч за ночь) у пожилых мужчин и женщин ассоциировалось с повышенным ИМТ. Длительность сна 5 ч и менее в сутки по сравнению с продолжительностью сна 7-8 ч была связана с 3,7-кратным увеличением вероятности ожирения среди мужчин и с 2,3-кратным увеличением среди женщин [7].

Механизмы, объясняющие влияние уменьшения продолжительности сна на метаболическую дисрегуляцию и вызывающие нарушение обмена веществ, могут быть многофакторными. С одной стороны, возникает ряд гормональных, метаболических и поведенческих изменений, приводящих к увеличению потребления пищи. Нарушается секреция таких гормонов, как лептин и грелин, которые регулируют аппетит и чувство голода. Лептин, циркулирующий гормон, секретирующийся адипоцитами, действует на специфические рецепторы гипоталамуса, тем самым подавляя аппетит и ускоряя метаболизм. У людей уровни лептина обычно низкие во время бодрствования и повышаются во время ночного сна. Лишение сна приводит к снижению секреции лептина и чувствительности к инсулину. Кроме того, депривация сна также увеличивает секрецию грелина, который высвобождается из желудка и вызывает ощущение голода, изменяется секреция кортизола и гормона роста, что оказывает влияние на регуляцию глюкозы и чувствительность к инсулину.

С другой стороны, было показано, что при лишении сна возникает симпатическая стимуляция [8], изменяется иммунный ответ и увеличивается уровень провоспалительных маркеров, таких как IL-6, TNF-α и CRP, что также может способствовать метаболической дисрегуляции [9, 10].

Снижение продолжительности сна может не только изменить потребление и расход энергии, но и уменьшить эффективность гипокалорийной диеты у лиц с избыточной массой тела. Так, в одном из исследований, в которое были включены пациенты с избыточной массой тела (ИМТ – 27,4±2,0 кг/м², средний возраст – 41±5 лет), им в течение 14 дней была назначена одинаковая диета с умеренным ограничением калорий, но при этом одна подгруппа имела возможность ночного сна в течение 8,5 ч, а другая – только 5,5 ч. В результате на фоне гипокалорийной диеты и сокращения сна до 5,5 ч по сравнению с гипокалорийной диетой и 8-часовым сном были отмечены уменьшение жира на 55% в общем объеме потерянного веса (1,4 кг при 8,5 ч сна и 0,6 кг при 5,5 ч сна; p=0,043) и увеличение потери тощей массы тела на 60% (1,5 кг и 2,4 кг соответственно; p=0,002) [11]. Таким образом, достаточная продолжительность сна способствует поддержанию безжировой массы тела в периоды снижения потребления энергии, а недостаточный сон может снизить эффективность типичных диетических рекомендаций по снижению веса и метаболического риска.

Сокращение времени сна:

- повышает аппетит;
- увеличивает суточную калорийность питания на 300-500 калорий [12];
- увеличивает потребность в жирной, сладкой, соленой пище и пище с высоким содержанием крахмала;
- приводит к нерегулярному приему пищи и частым перекусам;
- ассоциировано с сокращением потребления овощей [13].

Риск развития метаболического синдрома повышен на 41% у лиц, которые спят менее 6 ч за ночь [14], и на 50% у тех, кто спит менее 5 ч [15]. Кроме того, если вследствие нарушения сна возникают и сохраняются метаболические изменения, то это может способствовать возникновению или ухудшению течения сахарного диабета (СД) 2 типа. Сон менее 5 ч в 2 раза повышает риск заболеть ожирением и СД 2 типа. Так, в одном из исследований было показано, что недостаточный сон (4 ч за ночь) в течение 4 ночей уменьшает чувствительность жировой ткани к инсулину на 30%, а общую чувствительность к инсулину – на 16% [16].

Продолжительность сна снижается и при инсомнии. Инсомния является расстройством сна, при котором трудно заснуть или проспать всю ночь без пробуждений. Люди, страдающие этим нарушением сна, имеют один или несколько из следующих симптомов: трудности с засыпанием, пробуждения в ночное время и проблемы с повторным засыпанием, пробуждения слишком рано утром, чувство усталости после пробуждения.

Первичная инсомния означает, что человек испытывает проблемы со сном, которые непосредственно не связаны с каким-либо другим недугом. При вторичной инсомнии причинами ее могут быть какое-либо заболевание, болевой синдром, прием медикаментов или алкоголя, что само по себе может вести к нарушениям метаболизма.

Проблемы с засыпанием и поддержанием сна, а также потребность в дневном сне ассоциированы с уменьшением потребления белка и клетчатки в рационе. Качество сна также влияет на риск возникновения СД 2 типа. Доказано, что бессонница ассоциирована с повышенным

риском развития СД 2 типа. В систематическом обзоре показано, что при трудностях с засыпанием риск СД 2 типа возрастает на 57% (относительный риск (ОР) 1,57; 1,25-1,97; p<0,0001), а при затруднениях в поддержании сна – на 84% (ОР 1,84; 1,39-2,43; p<0,0001) [17].

К метаболическим расстройствам ведет как недостаток сна, так и его избыток. Риск нарушений обмена веществ повышается и у лиц, которые спят более 9 ч. Возможно, это связано с наличием патологии сна, например нарушения дыхания во сне, которое изменяет структуру сна, приводит к частым пробуждениям и увеличивает потребность во сне.

У больных, страдающих таким расстройством сна, как нарколепсия, когда отмечается чрезмерная дневная сонливость из-за потери нейронов, продуцирующих гипокретин, также выявляется тенденция к повышению ИМТ и увеличению риска ожирения [18].

Были выполнены систематический обзор и метаанализ, которые подтвердили, что на основании как количества, так и качества сна можно предсказать риск развития СД 2 типа. В данный метаанализ было включено 107 756 участников из 10 исследований с 3586 случаями заболевания СД 2 типа. Показано, что короткая продолжительность сна (≤5-6 ч/ночь) ведет к увеличению ОР развития СД 2 типа на 28% (ОР 1,28; 95% ДИ 1,03-1,60; p = 0,024). Наряду с этим и при увеличении продолжительности сна более 8-9 ч за ночь риск возрастает на 52% (ОР 1,48; 1,13-1,96; p=0,005) [17].

Биологические часы организма и циркадные ритмы

Процессы обмена веществ регулируются через внутренние биологические часы, которые представляют собой определенные группы молекул в клетках, распределенных по всему организму. Центр, который координирует их работу, расположен в супрахиазмальных ядрах гипоталамуса.

Биологические часы управляют циркадными (суточными) ритмами, которые представляют собой физические, психические и поведенческие изменения организма, подчинены 24-часовому циклу и регулируются интенсивностью освещения. Они встречаются у большинства живых существ, в т. ч. у животных, растений и многих микроорганизмов. Суточные ритмы могут влиять на циклы сна и бодрствования, высвобождение гормонов, температуру тела и другие важные функции организма. Доказано, что многие участвующие в метаболизме гормоны, такие как инсулин, глюкагон, адипонектин, кортикостерон, лептин и грелин, подвержены циркадным колебаниям. Уровень кортизола снижается до минимума в первой половине ночного сна и начинает медленно возрастать во второй, достигая максимума перед пробуждением. Гормон роста достигает пика в первой половине сна. Секреция тиреотропного гормона увеличивается во время ночного сна, в то время как секреция трийодтиронина и тироксина снижается.

Нарушения циркадных ритмов могут быть связаны с различными расстройствами сна, такими как бессонница, депрессия, некоторые психические заболевания. Смещение циркадных ритмов изменяет нейроэндокринную физиологию с потенциальными негативными последствиями для здоровья, такими как ожирение, нарушение толерантности к глюкозе, снижение чувствительности к инсулину и СД 2 типа [19, 20].

Избыток света в вечерние и ночные часы ведет к десинхронозу – нарушению суточного биоритма, характеризуемому расстройством сна, снижением работоспособности и целым комплексом других патологических изменений. В исследовании с участием 100 тыс. женщин, проведенном в Великобритании, было обнаружено, что вес и окружность талии были больше у тех, кто спал в более освещенной комнате. В группе риска развития метаболических нарушений и сердечно-сосудистых заболеваний находятся лица, работающие в ночные смены.

Следует рекомендовать исключить поздний ужин, т. к. прием пищи поздним вечером и в ночные часы приводит к нарушению цикла сна/бодрствования и ведет к ожирению. Одним из нарушений сна, характеризующихся расстройством ритма сна и приема пищи, является синдром ночного питания. Такие больные употребляют не менее 25% суточной калорийности рациона после вечернего приема пищи и/или ночного пробуждения. Данные эпизоды возникают 2 и более раз в неделю в течение как минимум 3 мес. При этом отмечается снижение потребления калорий в утреннее время [21].

Люди, работающие в ночные смены, склонны потреблять большее количество калорий в ночное время [22], соответственно, имеют более высокие риски развития ожирения. Результаты некоторых эпидемиологических исследований также показывают, что сменная работа связана с ожирением [23] и СД 2 типа [24]. Метаболический эффект потребляемых калорий зависит от времени приема пищи. Прием пищи в дневное время сопровождается большим расходом калорий, в то время как в ночной период все механизмы настроены на сохранение энергии. Механизмы, посредством которых нарушается обмен веществ, могут быть связаны с гормональными изменениями, повышением симпатической активности, приводящими к повышению инсулинорезистентности и ухудшению функции β-клеток, а также, возможно, с изменением профиля мелатонина, который может ингибировать опосредованную глюкозой секрецию инсулина [25].

Нарушения дыхания во сне и метаболизм

Нарушением дыхания во сне, или апноэ сна, называют повторяющиеся паузы (остановки) в дыхании (>10 с) во время сна. В результате эпизодов апноэ насыщение артериальной крови кислородом снижается и возникает гипоксия. Диагноз и степень тяжести апноэ сна определяют по индексу апноэ/гипопноэ (ИАГ), который рассчитывается исходя из количества эпизодов апноэ/гипопноэ за час. Диагноз апноэ сна может быть установлен при ИАГ более 5 соб./ч. Различают несколько степеней тяжести апноэ сна: легкая степень – при 5 соб./ч < ИАГ < 15 соб./ч; среднетяжелая – 15 ≤ ИАГ < 30 соб./ч; тяжелая ИАГ ≥ 30 соб./ч. Апноэ сна нарушает структуру сна: увеличивается продолжительность поверхностного сна, снижается продолжительность глубокого (медленноволнового) сна и быстрого REM-сна.

Паузы в дыхании могут возникать вследствие спадания тканей глоточного отдела дыхательных путей при вдохе, это нарушение носит название «синдром обструктивного апноэ сна». Основными его причинами являются снижение тонуса гладкой мускулатуры верхних дыхательных путей и повышение сопротивления потоку воздуха. Другой причиной нарушений дыхания во сне могут быть изменения в механизмах центральной регуляции дыхания, вызванные заболеваниями сердечно-сосудистой системы или головного мозга. В этом случае возникает центральное апноэ сна. Распространенность апноэ сна достаточно велика и, по данным Висконсинского исследования, в возрастной группе от 30 до 60 лет составляет 24% у мужчин и 9% у женщин, при этом среднетяжелая и тяжелая формы апноэ сна (ИАГ >15 соб./ч) выявлены у 4% женщин и 9% мужчин. Нарушение дыхания во сне чаще встречается у мужчин, чем у женщин. Соотношение мужчин к женщинам оценивается примерно 2:1 в общей популяции, распространенность храпа также выше у мужчин. Возможные объяснения включают действие тестостерона на мышцы дыхательных путей, половые различия в распределении жира в организме и различия в глоточной анатомии. У женщин в постменопаузе риск нарушения дыхания во сне возрастает.

Фрагментация сна и гипоксия, возникающие в результате нарушения дыхания во сне, способствуют развитию различных неблагоприятных состояний (рис. 2), в т. ч. инсулинорезистентности – основного патогенетического звена развития метаболического синдрома. Часто возникающие пробуждения ассоциированы с активацией ГГА оси и повышением секреции кортизола [26], что может способствовать набору веса.

Апноэ сна может провоцировать повышение артериального давления и аритмию. Поэтому при артериальной гипертензии (особенно плохо поддающейся гипотензивной терапии) и аритмии следует пройти обследование для исключения апноэ сна.

Более 80% лиц с нарушениями дыхания во сне храпят. Храп возникает, когда нормальные физиологические изменения глоточной механики во время сна (падение тонуса мышц) накладываются на изменения в глотке, имеющие место и во время бодрствования. Основная значимость храпа заключается в том, что он является признаком синдрома обструктивного апноэ сна.

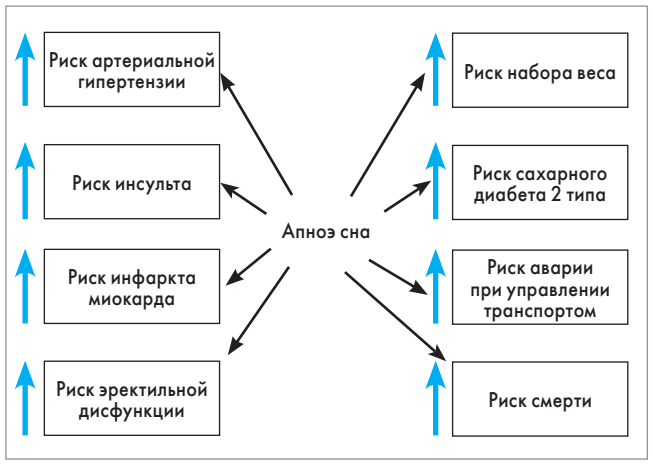


Рис. 2. Ассоциация апноэ сна с хроническими заболеваниями и осложнениями

На возникновение апноэ сна влияют:

- лишний вес (окружность талии: у мужчин > 94 см, у женщин > 80 см, окружность шеи: 43 см и более у мужчин и 40 см и более у женщин);
- старение;
- особенности строения лицевого скелета (например, маленькая нижняя челюсть);
- мужской пол и менопауза у женщин;
- наличие подобного заболевания у родственников;
- наличие эндокринных заболеваний (гипотиреоз, акромегалия, СД 2 типа);
- прием ряда медикаментов и частое употребление алкоголя.

В исследованиях выявлено влияние апноэ сна на развитие инсулинорезистентности, дисфункции β-клеток поджелудочной железы и СД 2 типа, которое может осуществляться посредством прерывистой гипоксии и фрагментации сна. В результате гипоксии и фрагментации сна происходят изменение активности ГГА оси с повышением секреции кортизола, активация симпатической нервной системы с увеличением уровня катехоламинов, активация воспалительного пути с повышением факторов воспаления (IL-6, FNO-α), а также изменение адипокинового профиля и развитие оксидативного стресса [27]. Однозначного ответа на вопрос о том, может ли апноэ сна служить причиной возникновения СД 2 типа, пока нет, но результаты исследований свидетельствуют о том, что степень тяжести апноэ сна коррелирует с риском развития СД 2 типа и ухудшением гликемического контроля при уже имеющемся СД [28].

Адекватное лечение апноэ сна может улучшить метаболические процессы, в т. ч. регуляцию гликемии. Так, у больных без СД с недавно диагностированным апноэ сна при использовании режима искусственной вентиляции легких посредством постоянного положительного давления (CPAP (Constant Positive Airway Pressure) терапия) в течение 4 и более ночей в неделю в течение 6 мес отмечалось снижение уровня гликированного гемоглобина [29].

Синдром беспокойных ног

Синдром беспокойных ног (СБН), известный также как болезнь Уиллиса-Экбома, представляет собой хроническое нейросенсомоторное заболевание, характеризующееся постоянной сменой положения ног, ассоциированное с жжением, покалыванием, дрожью в ногах. Эти явления нарушают сон. По статистике, СБН страдает от 5 до 10% взрослых, а в пожилом возрасте частота увеличивается до 15%. У больных с артериальной гипертензией и СД 2 типа СБН встречается чаще – в 30% случаев [30]. Дефицит железа, болезнь Паркинсона, почечная недостаточность ассоциированы с СБН.

В ряде случаев не удается установить причину СБН. Может играть роль генетическая предрасположенность, т. к. почти у половины людей с этим нарушением один из членов семьи также имел СБН.

СБН часто встречается у больных СД [31]. При этом нет однозначных данных, влияет ли это нарушение сна на метаболические процессы в том случае, если СД нет, а также улучшает ли показатели гликемии лечение СБН у больных СД. У людей с легкой и умеренной степенью выраженности СБН изменение образа жизни (начало регулярных физических упражнений, режим сна, уменьшение использования кофеина, алкоголя и табака) может быть полезным. Лечение заболеваний, связанных с СБН, может облегчить состояние.

Выводы

Таким образом, сон неразрывно связан с различными гормональными и метаболическими процессами в организме и имеет большое значение для поддержания метаболического гомеостаза. Депривация сна, его расстройства, смещение циркадных ритмов могут иметь глубокие метаболические и сердечно-сосудистые последствия ввиду чрезмерной симпатической стимуляции, гормонального дисбаланса и субклинического воспаления. Следовательно, врачам необходимо внимательно относиться к качеству и количеству сна пациентов, т. к. своевременная коррекция может значительно снизить риски метаболических расстройств и их осложнений.

Список литературы находится в редакции.

Русский медицинский журнал, 2017, № 22.

Л.И. Дворецкий, д.м.н., профессор, ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России, г. Москва

Сульфат железа в лечении железодефицитной анемии: позиции сохраняются

Применение соединений железа с лечебной целью уходит вглубь истории медицины, когда они еще не позиционировались как фармакологический класс под рубрикой «препараты железа» (ПЖ) и не имели четкого обоснования к назначению. Соединения железа стали прописывать больным с малокровием около 1660 г. для «укрепления сил», еще даже не подозревая, что железо входит в состав гемоглобина – переносчика кислорода. С этой целью применяли даже обычные железные опилки. В XVIII в. граф А.П. Бестужев-Рюмин (1693-1766) предложил в качестве укрепляющего и возбуждающего средства капли, содержащие железо. Эти капли, получившие название бестужевских, представляли собой раствор хлорида железа в смеси этанола и этилового эфира. Со временем арсенал ПЖ постепенно пополнялся, а врачи с пациентами проделали непростой и долгий путь оценки клинической эффективности и переносимости различных ПЖ, заполнявших фармацевтический рынок и конкурирующих между собой благодаря химико-фармакологическим инновациям.

В настоящее время в клинической практике используются 2 группы ПЖ, которые различаются в зависимости от валентности входящего в состав железа (двух- или трехвалентное). Степень абсорбции солей двухвалентного железа в несколько раз выше, чем солей трехвалентного железа, так как они пассивно диффундируют через белковые каналы, что обеспечивает более быстрый прирост уровня железа в сыворотке крови (ЖСК) и гемоглобина. Препараты, содержащие железо в трехвалентном состоянии, должны применяться более длительно, а в случае дефицита меди в организме могут оказаться неэффективными. Степень абсорбции отражается и на частоте развития побочных эффектов (ПЭ).

Клинический опыт использования ПЖ, результаты исследований их сравнительной эффективности и переносимости, данные метаанализов явились базой для создания национальных практических рекомендаций, а также руководства Всемирной организации здравоохранения по ведению больных железодефицитной анемией (ЖДА). Богатый арсенал пероральных ПЖ, выпускаемых различными фармацевтическими компаниями, ставит перед врачом проблему выбора оптимального ПЖ в конкретной клинической ситуации.

Сравнительная эффективность пероральных ПЖ

В настоящее время препаратами первого ряда для лечения ЖДА являются ПЖ для приема внутрь, среди которых основное место продолжает занимать сульфат железа (СЖ). Более 10 лет назад нами проведено исследование по сравнительной оценке эффективности препаратов СЖ (Сорбифер Дурулес, ферро-фольгамма) и комплекса железа с полимальтозой в виде жевательных таблеток. У всех пациентов на фоне приема ПЖ получен благоприятный клинический эффект (значительное уменьшение или исчезновение признаков анемии и сидеропении) и отмечено повышение или нормализация уровня гемоглобина. Однако наиболее важными в данном исследовании оказались величина и темпы прироста уровня гемоглобина при применении указанных ПЖ.

Со 2-й недели лечения отмечено статистически значимое различие по увеличению уровня гемоглобина между группой больных, получавших Сорбифер Дурулес и полимальтозат железа (2,2 г и 1,1 г/л соответственно; $p<0,05$), а на 3-й неделе – между группой приема полимальтозата железа и участниками, использовавшими 2 других препарата СЖ ($p<0,05$). В среднем суточный прирост уровня гемоглобина у больных, получавших препараты Сорбифер Дурулес, ферро-фольгамма или полимальтозат железа, составил 1,8±0,6; 1,4±0,6 и 0,9±0,7 г/л соответственно. Различие по среднему показателю было статистически значимым во всех 3 группах: Сорбифер Дурулес – ферро-фольгамма ($p<0,005$), Сорбифер Дурулес – полимальтозат железа ($p<0,001$) и ферро-фольгамма – полимальтозат железа ($p<0,05$). Более выраженная эффективность препаратов солей железа по сравнению с железосодержащими комплексами, по-видимому, обусловлена различной биодоступностью указанных ПЖ.

Таким образом, прирост уровня гемоглобина оказался наиболее выраженным у препарата Сорбифер Дурулес. Следует отметить, что эти данные фактически подтвердили наши прежние результаты по оценке величины и темпов прироста уровня гемоглобина на фоне лечения больных ЖДА препаратом Сорбифер Дурулес.

О клиническом значении высокой биодоступности СЖ может свидетельствовать эффективность одного из препаратов СЖ – Сорбифер Дурулес – при назначении его больным после бариатрических операций (билиопанкреатическое шунтирование) по поводу патологического ожирения. По данным длительного мониторинга (5 лет), у пациентов, получавших Сорбифер Дурулес, через 3-4 года после операции фиксировались достоверно более высокие уровни гемоглобина и ЖСК по сравнению с таковыми у больных, которым препарат не назначался. Примечательно, что этот результат достигался при приеме перорального ПЖ в условиях значительного уменьшения кишечной площади абсорбции железа, то есть в ситуациях, являющихся, казалось бы, показанием к применению ПЖ парентерально. Однако высокая биодоступность препарата Сорбифер Дурулес позволяет в случае значительного сокращения площади всасывания железа достигать абсорбции, адекватной для поддержания его гомеостаза у пациентов данной категории. Улучшению биодоступности препарата Сорбифер Дурулес может способствовать наличие в его составе аскорбиновой кислоты.

Окислительный стресс и ПЖ

Как известно, препараты солей железа содержат двухвалентное железо, которое после поступления в кровь превращается в трехвалентное для последующего его включения в молекулу гемоглобина. Превращение двухвалентного железа в трехвалентное благодаря потере одного электрона может сопровождаться образованием свободных радикалов и активацией свободнорадикальных процессов (СРП) – окислительным стрессом (ОС), теоретически способным негативно влиять на физиологические процессы в различных органах и тканях. В то же время существует мнение, что железосодержащие комплексы, в состав которых входит трехвалентное железо, лишены прооксидантного действия. Это различие между двумя группами железосодержащих препаратов постулируется как недостаток препаратов солей железа и преимущество железосодержащих комплексов. Между тем способность препаратов солей железа вызывать ОС показана лишь в эксперименте и в условиях in vitro. Реальность ОС при лечении препаратами солей железа в клинических условиях оставалась недоказанной.

В проведенном нами исследовании активности СРП у больных ЖДА на фоне лечения препаратами солей железа (Сорбифер Дурулес) и железосодержащими комплексами не удалось выявить различия по динамике показателей СРП (базальная и стимулированная хемолюминесценция, малоновый диальдегид – МДА) и антиперекисной активности плазмы в зависимости от принимаемого ПЖ. Более того, при лечении препаратом Сорбифер Дурулес отмечалось статистически значимое снижение содержания МДА в плазме по сравнению с исходным показателем, причем выявлена положительная корреляция между уровнями МДА и ЖСК. Полученные результаты свидетельствуют, что вопреки существующему мнению на фоне лечения СЖ не только не развивается ОС, но и происходит снижение активности СРП. Возможно, это является результатом уменьшения выраженности анемии на фоне лечения препаратом Сорбифер Дурулес, а также связано с наличием в его составе аскорбиновой кислоты, обладающей антиоксидантными свойствами. В более поздних работах получены неоднозначные результаты в отношении развития ОС при лечении препаратами солей железа. Так, при изучении влияния СЖ и железополимальтозного комплекса на процессы перекисного окисления у беременных с ЖДА наблюдались снижение уровня МДА – основного показателя активности перекисного окисления – и увеличение общей антиперекисной активности плазмы. Указанные изменения были выражены в одинаковой степени при применении препаратов двух- и трехвалентного железа. Во всяком случае клиническое значение такого лабораторного феномена, как изменения показателей СРП на фоне применения СЖ, нуждается в дальнейшем изучении.

Переносимость СЖ

Результаты метаанализа плацебо-контролируемых исследований по оценке переносимости пероральных и парентеральных ПЖ с включением 6831 больного показали, что ПЭ в виде нарушения функций желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) при лечении пероральными препаратами СЖ возникали чаще, чем на фоне плацебо (относительный риск – ОР – 2,32; 95% доверительный интервал – ДИ – 1,74-3,08) и ПЖ для внутривенного введения (ОР 3,05; 95% ДИ 2,07-4,48). Частота и выраженность ПЭ в группах больных с воспалительными заболеваниями кишечника и у беременных были одинаковыми. Связи между ПЭ и суточной дозой ПЖ в диапазоне 100-400 мг элементарного железа не отмечено. В ряде публикаций особое внимание обращается на ПЭ при применении СЖ и игнорируются очевидный клинический эффект, величина и темпы прироста уровней гемоглобина, доступность и экономические преимущества СЖ.

Описание отдельных случаев эрозивных процессов в верхних отделах ЖКТ при применении СЖ не выходит за рамки спонтанных сообщений в отношении как количества, так и характера ПЭ, которые ранее не указывались в характеристике препарата. Эти сообщения о ПЭ иллюстрируют лишь специфические для данного класса препаратов проявления, присущие как ПЖ, так и другим фармакологическим средствам, и не могут быть основанием для исключения или ограничения использования препаратов СЖ в клинической практике. Ведь такие хорошо известные специфические для класса проявления, как эрозивно-язвенные поражения ЖКТ, даже с кровотечениями, у нестероидных противовоспалительных препаратов и кортикостероидов, геморрагии у антикоагулянтов, аллергические реакции, в том числе анафилактический шок, у антибиотиков, никогда не служили поводом для отзыва препаратов перечисленных групп с фармацевтического рынка.

При упоминании о ПЭ любого фармакологического препарата, в том числе СЖ, всегда вспоминается высказывание известного интерниста Б.Е. Вотчала: «Если препарат лишен побочных эффектов, стоит задуматься, есть ли у него какие-либо эффекты вообще».

Уже в ранних попытках оценки переносимости ПЖ в проведенном рандомизированном двойном слепом исследовании, которое предваряло современные оживленные дискуссии о переносимости различных пероральных ПЖ, показано, что побочные реакции со стороны ЖКТ наблюдались одинаково часто при применении в эквивалентных дозах препаратов солей железа 3 групп – сульфата, фумарата,

глюконата. Более чем через полвека эти результаты подтвердились на большом клиническом материале. В обстоятельном системном обзоре, включавшем электронные базы данных, Кокрановские обзоры, а также результаты клинических исследований и спонтанные сообщения о ПЭ, был проведен анализ переносимости различных пероральных ПЖ у больных ЖДА. При этом проанализировано 111 исследований, включавших в общей сложности 10 695 пациентов. Наименьшая частота ПЭ наблюдалась при применении СЖ с замедленным высвобождением (общие ПЭ – 4,1%, нарушения функции ЖКТ – 3,7%). При дальнейшем анализе ПЭ данный ПЖ использован как референсный в регрессионной модели. Частота ПЭ при применении других ПЖ оказалась следующей: протеинсукцинилат железа – 7,3% (ЖКТ-ПЭ – 7%; отношение шансов – ОШ – по сравнению с референсным препаратом 1,96), глицинсульфат железа – 23,5% (ЖКТ-ПЭ – 18,5%; ОШ 5,90), глюконат железа – 30,9% (ЖКТ-ПЭ – 29,9%; ОШ 11,06), СЖ в обычной лекарственной форме – 32,3% (ЖКТ-ПЭ – 30,2%; ОШ 11,21), фумарат железа – 47% (ЖКТ-ПЭ – 43,4%; ОШ 19,87).

Различие по частоте развития ПЭ при применении СЖ с замедленным высвобождением и других ПЖ статистически значимо ($p<0,001$). Приведенные данные не только подтверждают хорошо известный факт наличия ПЭ при применении пероральных ПЖ, но и уточняют частоту развития этих ПЭ при приеме различных ПЖ. Наиболее важной в отношении переносимости пероральных ПЖ следует считать не столько принадлежность препарата к конкретной соли железа (глюконат, сульфат, фумарат и т. д.), сколько лекарственную форму ПЖ с замедленным высвобождением железа. Достоверное различие по частоте развития ПЭ при использовании различных лекарственных форм СЖ позволяет критически оценивать результаты исследований переносимости препарата, в том числе сообщения о различных ПЭ в виде нарушения функции ЖКТ без учета применяемой лекарственной формы (обычной или с замедленным высвобождением).

В связи с этим уместно указать на особенность одного из препаратов на основе СЖ с замедленным высвобождением железа – Сорбифер Дурулес. Технология производства препарата Сорбифер Дурулес основана на наличии действующего вещества в биологически инертной пластиковой субстанции. Высвобождение этого действующего вещества происходит постепенно – вначале из поверхностных, а затем из более глубоких слоев. После полного высвобождения опустевший носитель разрушается и выводится из кишечника. Равномерное и постепенное высвобождение железа в малых количествах способствует меньшему раздражению слизистой оболочки кишечника и лучшей переносимости препарата, что немаловажно при длительной терапии ПЖ. Имеющиеся данные о переносимости и тем более опасности обычных лекарственных форм СЖ не могут автоматически переноситься на формы с замедленным высвобождением железа, которые в целом переносятся лучше. Еще в 1970-х годах в 3 рандомизированных исследованиях показана лучшая переносимость препаратов с замедленным высвобождением железа по сравнению с таковой обычных лекарственных форм ПЖ. В системном обзоре 106 исследований, включавших более 10 тыс. больных, леченных различными пероральными ПЖ, показана статистически значимо более низкая частота нарушения функции ЖКТ при приеме ПЖ с замедленным высвобождением железа (3,7%) по сравнении с другими лекарственными формами СЖ (31,6%), в том числе с фумаратом железа (44,8%).

При принятии решения о назначении ПЖ требуется учитывать соотношение пользы и риска, то есть неизбежно возникает вопрос, озвученный в названии одной из статей о лечении ЖДА: «Что важнее – эффективность или переносимость?». Так, польза препаратов СЖ в обеспечении качества жизни у менструирующих женщин с ЖДА может оправдывать назначение ПЖ данной группы, несмотря на реальность возникающих ПЭ.

Пути предупреждения и снижения частоты развития ПЭ при применении препаратов СЖ

Для снижения частоты развития ПЭ на фоне лечения пероральными ПЖ рекомендуется:

- снижение суточной дозы;
- увеличения интервалов между приемом препарата;
- применение ПЖ с замедленным высвобождением железа (например, Сорбифер Дурулес);
- прием ПЖ с пищей или молоком (при этом возможно снижение абсорбции железа);
- переход на ПЖ с более низким содержанием элементарного железа (имеется риск применения недостаточной дозировки железа);
- при подборе дозы возможно постепенное увеличение дозы до переносимой.

Уменьшить нежелательное влияние препаратов солей железа на ЖКТ можно, принимая их во время еды или с молоком, хотя при этом вероятно снижение абсорбции железа. Назначение жидких форм ПЖ позволяет менять дозировку, но оказывается менее комфортным для больных, что может стать одним из факторов снижения точности соблюдения схемы назначенного лечения. Кроме того, прием жидких лекарственных форм ПЖ может вызывать окрашивание зубов.

Одним из путей предупреждения ПЭ и снижения частоты их развития является применение ПЖ с замедленным высвобождением железа (например, Сорбифер Дурулес), что обеспечивает поэтапное и длительное высвобождение активного ингредиента (ионов железа).

Использование препаратов СЖ с замедленным высвобождением железа позиционируется как клинический стандарт лечения ЖДА независимо от показаний.

Выводы

СЖ сохраняет свои позиции и продолжает оставаться оптимальным пероральным ПЖ с точки зрения эффективности, переносимости, доступности, экономичности и востребованности пациентами. Имеющиеся единичные публикации о поражениях верхних и нижних отделов ЖКТ, не достигающих опасного уровня спонтанных сообщений, не могут служить основанием для отказа от использования или ограничения применения препарата в клинической практике. Основные пути снижения частоты развития ПЭ включают предпочтение лекарственных форм с замедленным высвобождением железа (Сорбифер Дурулес), использование меньших доз препарата, альтернирующий прием ПЖ (назначение через день), контроль сопутствующей лекарственной терапии.

Статья печатается в сокращении.

Список литературы находится в редакции.

Терапевтический архив, 2017; 10: 108-112.

Сорбіфер Дурулес

ПАНАЦЕЯ ПРЕПАРАТ РОКУ2015

Препарат заліза №1 в Україні*

- Рекомендований для лікування та профілактики залізодефіцитних станів, у тому числі у вагітних та жінок, що годують[1, 2, 4, 5]
- Краще переноситься завдяки технології повільного вивільнення[2, 3, 5]

Інформація для професійної діяльності лікарів та фармацевтів. Виробник: ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ ЗАВОД ЕГІС. Р.П. № UA/0498/01/01. Умови відпуску. За рецептом. Лікарська форма: таблетки, вкриті оболонкою, з модифікованим вивільненням. 1 таблетка містить: 320 мг заліза сульфату безводного (еквівалент 100 мг Fe II), 60 мг аскорбінової кислоти. Фармакотерапевтична група: антианемічні засоби, препарати заліза, різні комбінації. ВОЗА Е10. Показання: профілактика і лікування залізодефіцитної анемії. Протипоказання: підвищена чутливість до будь-якого компоненту препарату, стеноз травоходу, дивертикул кишечнику, кишкова непрохідність та інші. Побічні реакції. Можуть виникати порушення з боку травного тракту: нудота, діарея, запор, біль у шлунку. Можливі алергічні реакції. Детальна інформація міститься в інструкції для медичного застосування препарату.
* За даними Моріон — лідер в упаковках та грошовому вимірі в АТС ВОЗ А у 2010–2016 рр. 1. С. В. Хаскіна, І. Г. Юрданова. Залізодефіцитні анемії та вагітність // Здоров'я жінки. — № 4. — 2010. 2. Ю. В. Марушко. Залізодефіцитні стани у дітей на сучасному етапі // Здоров'я України. — 2010. — № 1 (Педіатрія. Акушерство. Гінекологія). 3. Ю. В. Давыдова. Профилактика и лечение железодефицитной анемии препаратом Сорбифер Дурулес у беременных женщин с нарушениями тиреоидного гомеостаза //Здоровье женщины. — 2009. — № 6. 4. Уніфікований клінічний протокол первинної та вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги. Залізодефіцитна анемія. Наказ Міністерства охорони здоров'я України № 709 від 02.11.2015. 5. Інструкція для медичного застосування препарату Сорбіфер Дурулес. Представництво в Україні: 04119, Київ, вул. Дегтярівська, 27-Т.
Тел.: +38 (044) 496 05 39, факс: +38 (044) 496 05 38

EGIS

Профессор Сердар Турхал: «Оптимальным методом предупреждения онкологических заболеваний является создание индивидуальной профилактической программы»

Ранняя диагностика онкологических заболеваний позволяет своевременно начать лечение и достичь лучших результатов. О возможностях комплексного обследования с целью скрининга онкологических заболеваний «Онко check-up» рассказывает глава Отделения медицинской онкологии Европейского союза медицинских специалистов, президент Турецкого общества медицинской онкологии, медицинский онколог клиники «Анадолу» (г. Стамбул, Турция), профессор Сердар Турхал.

С каждым годом число онкологических больных растет. Какие меры принимаются для снижения заболеваемости?

– На сегодня рекомендованным методом профилактики и раннего выявления онкологических заболеваний в мировой медицине является ежегодный медицинский осмотр с учетом индивидуальных факторов риска. Существуют утвержденные международные рекомендации относительно того, какие исследования и с какой периодичностью необходимо проходить мужчинам и женщинам определенных возрастных категорий. В целом взрослое население начиная с 18 лет должно проходить профилактический медицинский осмотр каждые 1-3 года в зависимости от основных проблем и факторов риска. В рамках такого осмотра врачи проводят необходимый объем исследований для определения состояния здоровья и разрабатывают стратегию образа жизни, направленную на снижение риска развития онкологических заболеваний, включая режим питания и физическую активность. Обычно здоровым людям достаточно общего обследования, специализированные исследования, такие как ПЭТ/КТ, без необходимых медицинских показаний не рекомендованы.

Что касается симптомов онкологического заболевания, на что пациентам необходимо обращать внимание в первую очередь?

– Это целая группа заболеваний, которые могут не иметь каких-либо очевидных признаков или симптомов. Их появление зависит от того, где находится новообразование, насколько оно велико и влияет ли на нормальную работу органов или тканей. Например, рак поджелудочной железы обычно протекает бессимптомно, пока опухоль не станет достаточно объемной и не начнет оказывать давление на близлежащие нервы или органы, часто вызывая боль в спине или животе. К этому времени заболевание обычно находится уже в прогрессирующей стадии. Опухолевые клетки могут разрастаться вокруг желчного протока и блокировать отток желчи, что приводит к изменению цвета глазных склер и кожи – желтухе. Иногда злокачественное новообразование выделяет в кровь вещества, вызывающие симптомы, не связанные с онкологическим заболеванием, например образование тромбов в венах ног. Опухоли легких вырабатывают гормоноподобные вещества, повышающие уровень кальция в крови. Это влияет на нервы и мышцы, заставляя человека чувствовать слабость и головокружение. Другими ранними симптомами могут служить сильная усталость и быстрая утомляемость, потеря массы тела, изменения функции кишечника или мочевого пузыря, кровотечения, постоянный кашель или затруднение при глотании (дополнительную информацию можно прочитать на сайте Американского онкологического общества). Но, как я уже сказал, новообразования могут не иметь очевидных признаков на ранних стадиях развития, поэтому важно проходить регулярный медицинский смотр, не дожидаясь появления первых симптомов.

Вы работаете в медицинском центре «Анадолу». Расскажите, пожалуйста, какие услуги предоставляются в онкологическом отделении? Какие методы диагностики и лечения пациентов Вы используете?

– Отличительной особенностью медицинского центра «Анадолу» является аффилиация со всемирно известной американской клиникой Johns Hopkins Medicine, которая на протяжении многих лет занимает первое место среди медицинских учреждений США по лечению онкологических заболеваний. Это сотрудничество обеспечивает нам доступ к богатейшему опыту, передовым технологиям, которые появляются в мире. В нашем медицинском центре на сегодня представлены все основные виды диагностики и лечения онкологической патологии, рекомендованные в международных руководствах: медикаментозная терапия, включая таргетную и иммунную, радиотерапия и радиохирургия, обычная и роботизированная хирургия с использованием робота Da Vinci, радиоэмболизация и химиоэмболизация при раке печени (точечная химиотерапия) и т. д.

Кроме того, у нас есть собственная патологическая лаборатория, в которой, в частности, проводится новейшее молекулярно-генетическое тестирование для определения специфики злокачественного новообразования (раковых мутаций) у каждого пациента и разработки индивидуальных планов лечения в зависимости от полученных данных. Этот подход, открывший новую эру в борьбе с онкологическими заболеваниями, позволяет нам персонифицировать опухоль и конкретно под нее подобрать наиболее эффективную лекарственную терапию (таргетную и иммунную), что в значительной мере повышает шансы на успех лечения и способствует уменьшению количества побочных эффектов, обычно наблюдаемых при проведении химиотерапии. В дополнение следует отметить, что в нашем центре по результатам молекулярно-генетического исследования крови возможно определить наследственную предрасположенность к развитию некоторых видов рака.

У нас также применяется уникальная диагностическая технология CTC (Circulating tumor cells – циркулирующие опухолевые клетки) для выявления раковых клеток и определения их типа на основе анализа крови. CTC способна обнаружить 1 раковую клетку среди миллиона здоровых на самых ранних этапах. Эта технология в том числе помогает нам избежать громоздких диагностических процедур для получения ткани, таких как бронхоскопия. Благодаря ей мы можем определить специфику новообразования у пациента и разработать для него индивидуальную схему ведения.

СПРАВКА «ЗУ»

Профессор Сердар Турхал родом из города Эскишехир (Турция). Благодаря участию в международной программе обмена учащимися окончил среднюю школу в городе Линкольн, штат Небраска (США). Вернулся на родину в 1982 г. и поступил в медицинскую школу Стамбульского университета. В 1987 г. поступил в Калифорнийский университет для прохождения субординатуры. По окончании обучения в 1988 г. провел год общей хирургической практики в Бирмингеме, штат Алабама, а затем переехал в Коннектикут, чтобы пройти подготовку по терапии в Гриффинской больнице, связанной с альянсом Йельского университета. В Нью-Йорке прошел обучение по направлению «Онкология, гематология и трансплантация костного мозга» в больнице Школы медицины Маунт-Синай. После 10 лет обучения в США доктор Сердар Турхал вернулся в Турцию, стал профессором медицины в 2006 г. и работал в Университете Мармара в Стамбуле. В 2014 г. начался новый этап в его карьере – он поступил на службу в медицинский центр «Анадолу» в качестве старшего специалиста по онкологии. В настоящее время в его активе более 200 рецензируемых международных публикаций и около 2000 ссылок на них, сертификаты Европейской школы медицинской онкологии и Американского совета терапии. Профессор С. Турхал является членом ASCO, ESMO, EORTC. С 2015 г. возглавляет Отделение медицинской онкологии Европейского союза медицинских специалистов. Избран президентом Турецкого общества медицинской онкологии.

Если говорить о профилактике, какие инновационные подходы используются для предупреждения онкологических заболеваний? В частности, что Вы думаете об эффективности регулярного обследования с точки зрения раннего выявления онкопатологии?

– Регулярное обследование, check-up программы обычно позволяют выявить большинство видов онкологических заболеваний на ранних стадиях. Но нужно понимать, что рак – очень коварное заболевание, которое может развиваться неожиданно и тщательно маскироваться, поэтому подчас его трудно своевременно обнаружить даже при регулярных визитах к врачу. В связи с этим наиболее оптимальным методом предупреждения онкологических заболеваний является создание индивидуальной профилактической программы на основе имеющихся факторов риска.

В медицинском центре «Анадолу» есть программы обследования, позволяющие выявить рак на ранних стадиях. Как Вы пришли к тому, чтобы использовать этот метод?

– В нашем медицинском центре проводятся check-up программы онкоскрининга для мужчин и женщин, которые включают необходимый объем исследований для общей диагностики и выявления злокачественных новообразований, включая анализы на онкомаркеры.

Эти программы были созданы в ответ на запросы со стороны людей, желающих обезопасить себя от рака, а также родственников онкологических больных, которые приезжают к нам на лечение. За время своего существования онкоскрининг показал высокую эффективность и продолжает набирать популярность благодаря быстроте и удобству. Все необходимые исследования проводятся в нашем медицинском центре, под одной крышей, в течение всего 1-2 дней. По результатам врачи делают заключение, а также дают рекомендации относительно образа жизни и профилактики онкологических заболеваний. В случае подозрения на рак специалисты выписывают направление на расширенную специализированную диагностику. Пациенты избавлены от необходимости посещать другие медицинские учреждения, брать направления от специалистов на анализы, долго ждать результаты и т. д.

При этом в диагностике онкологической патологии мы не стремимся заново изобрести колесо, а следуем рекомендациям Американского института рака / Национального института по раннему выявлению онкологических заболеваний. Эти рекомендации очень динамичны и часто адаптируются в зависимости от новых научно-исследовательских данных. Мы тщательно следим за ними и в случае появления новых разработок первыми стараемся внедрять их у себя.

Каковы преимущества check-up программ? Какие перспективы у этого подхода?

– Как я уже сказал, преимущество check-up программ заключается в том, что они содержат необходимый объем исследований для диагностики онкологических заболеваний и позволяют быстро и точно оценить состояние здоровья пациента, а также определить индивидуальную стратегию профилактики онкозаболеваний с учетом имеющихся факторов риска.

Какие Вы могли бы дать рекомендации для людей, которые входят в группу риска?

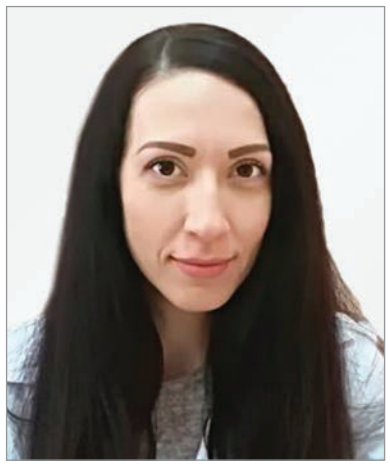
– Наиболее распространенными факторами риска являются курение, наследственность, неправильный образ жизни, включая неправильное питание, приводящее к ожирению и т. д. Самым надежным способом защиты от рака для людей, входящих в группу риска, является создание индивидуальной профилактической программы, разработанной в зависимости от состояния здоровья и имеющихся факторов риска.

Что бы Вы пожелали нашим читателям?

– Я надеюсь, что благодаря развитию медицинских технологий лечение онкологических заболеваний станет более эффективным и доступным в самом ближайшем будущем, вследствие чего рак перейдет в разряд хронических заболеваний.

Подготовила ***Екатерина Марушко***

Скрининговая программа Онко check-up в арсенале врача семейной медицины



Н. Безденежных

На базе Института экспериментальной патологии, онкологии и радиобиологии им. Р.Е. Кавецкого НАН Украины совместно с Медицинским центром «Онкотераностика» была разработана система нового прогностического алгоритма, которая позволяет прогнозировать исход онкологического заболевания и корректировать лечение пациента для получения наилучшего результата.
В онкологии, как ни в каком другом направлении медицины, работает золотое правило: болезнь легче предупредить, чем лечить. Поэтому врач первичного звена – семейный врач – может взять на вооружение и использовать с целью ранней диагностики методы, которые позволяют еще на доклинической стадии болезни выявлять нежелательные изменения. О возможностях скрининга в интервью для «Медичної газети «Здоров'я України» рассказала директор медицинского центра «Онкотераностика», кандидат биологических наук Наталья Безденежных.

Согласно данным Всемирной организации здравоохранения, ранняя диагностика, а следовательно, раннее выявление злокачественных новообразований, является одним из приоритетных вопросов в борьбе с онкологической патологией, поскольку увеличивает шансы больного на успешное лечение. Несвоевременная диагностика злокачественных новообразований – весьма распространенная проблема, с которой особенно часто сталкиваются социально незащищенные группы населения. Последствия такого промедления или недоступности медицинской помощи обусловливают снижение выживаемости, а также более высокие затраты на лечение.

В настоящее время во всем мире среди молекулярно-биологических маркеров золотым стандартом диагностики рака считаются анализы на онкомаркеры. Однако повышение их уровней нередко наблюдается на поздних стадиях, когда опухоль уже достаточно развита. Поэтому остро стоит вопрос о необходимости максимально ранней диагностики – еще до появления клинических симптомов.

Исходя из этого, в Европейском Союзе формируется новая программа, направленная на скрининг онкологической патологии. Одним из ее аспектов является оценка экономической составляющей в ранней диагностике онкологических больных. Следовательно, возникает потребность в подборе методов, которые были бы относительно дешевыми и в то же время базировались на основе доказательной медицины.

В основу создания такой программы были заложены наши идеи и многолетние наработки Института экспериментальной патологии, онкологии и радиобиологии им. Р.Е. Кавецкого НАН Украины.

С помощью разработанного нами алгоритма, включающего комплекс исследований (общий расширенный анализ крови и мочи, высокочувствительные скрининговые методики, в частности определение микроРНК) и консультации специалистов, можно с высокой вероятностью исключить онкологическую патологию при минимальных экономических затратах. Консультация медицинского генетика позволяет установить риск развития онкологического заболевания. Комплексное обследование – лучший вариант для тех, кто заботится о своем здоровье.

Именно с этой целью мы начинаем внедрять программу Онко check-up, в рамках которой используются новые маркеры, уже получившее признание в мире,– определение циркулирующих микроРНК (рис. 1). Эти молекулы считаются идеальными кандидатами для малоинвазивной диагностики, поскольку их можно определять в крови, слюне и других биологических жидкостях. Они достаточно стабильны и очень специфичны.

Благодаря miR-тесту мы можем составлять широкий эпигенетический портрет. При этом акцент делается на риск возникновения наиболее распространенных форм онкологической патологии.

Мы хотим реализовать нашу программу отчасти потому, что в связи с общей настороженностью общества по поводу распространенности онкологических заболеваний люди зачастую сами изъявляют желание обследоваться, независимо от состояния здоровья в конкретный момент. Любая злокачественная опухоль не образуется мгновенно, она развивается постепенно, в большинстве случаев на фоне предраковых заболеваний или состояний. Иногда от появления предраковых изменений до запущенной стадии болезни может пройти длительный период – до 10-20 лет. Поэтому особое значение приобретает ранняя диагностика, когда при правильном подходе существенно повышается эффективность лечебной стратегии и, соответственно, увеличиваются шансы на полное выздоровление. В этом ключе скрининговая комплексная программа Онко check-up выявления онкологических заболеваний была бы идеальной, в рамках которой специализированное обследование можно пройти, не выезжая за границу.

Благодаря оптимальному соотношению цена/качество программа Онко check-up хорошо вписывается в концепцию новой европейской программы скрининга.

Стратегия ранней диагностики представляет собой ключевое направление развития общественного здравоохранения. Прежде всего необходимо найти и оценить барьеры, препятствующие своевременному выявлению онкологической патологии. Эти факторы могут быть связаны как с самим пациентом, так и с системой здравоохранения в целом. Следовательно, эффективные программы могут быть реализованы на различных уровнях, включая повышение осведомленности населения, расширение диагностического потенциала и обеспечение доступа к своевременному высококачественному лечению.

У нас абсолютно индивидуальный подход к каждому человеку, поэтому мы не назначаем стандартный набор исследований. Под каждого пациента, в зависимости от семейного анамнеза и других факторов, проводится модификация программы исследования; на основе определенных циркулирующих микроРНК создается эпигенетический профиль, согласно которому формируются дальнейшие рекомендации (рис. 2).

Профилактическое обследование – залог эффективности лечения, поскольку зачастую только так можно выявить факторы риска и начальные стадии онкологических заболеваний. Таким образом, комплексная программа позволяет установить риск развития рака и состояние организма на момент обследования. В результате можно не только выявить доброкачественную или злокачественную опухоль, но и разработать стратегию профилактики. После завершения проведенных исследований в рамках программы Онко check-up формируется аналитическое заключение с диагнозом и детальными рекомендациями.

Программа скрининга онкологических заболеваний рекомендуется для мужчин и женщин старше 40 лет. В более раннем возрасте она показана при отягощенном семейном анамнезе (если злокачественные новообразования были обнаружены у родственников первой линии родства), а также при наличии некоторых сопутствующих состояний и заболеваний (вирусный гепатит С, хронический атрофический гастрит, полипы желудочно-кишечного тракта, эрозия шейки матки) или факторов риска (курение, ожирение, работа во вредных условиях труда, инфицирование папилломавирусом). В той или иной степени мы все подвержены воздействию факторов риска: курение (как активное, так и пассивное), употребление алкоголя, нерегулярное и неполноценное питание, канцерогены в продуктах, напитках, окружающей среде – все это негативно сказывается на состоянии нашего иммунитета, и любой из вышеперечисленных факторов может способствовать развитию опухоли.

Обязательно нужно пройти обследование при наличии хронической усталости и эпизодов повышения температуры тела без видимых причин, при необъяснимом снижении массы тела, увеличении лимфатических узлов, появлении примеси крови в стуле или моче, стойком ухудшении аппетита.

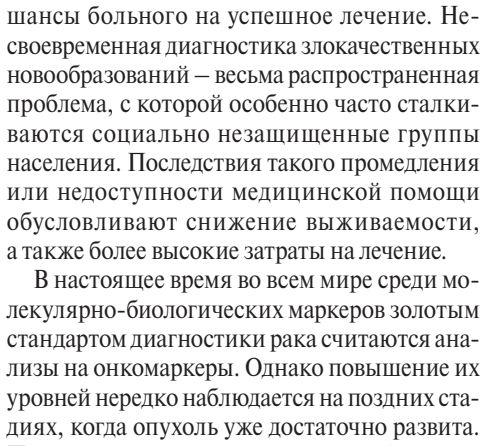
При отсутствии патологии рекомендовано повторное ежегодное прохождение скрининговых исследований. В настоящее время мы развиваем программу Онко check-up индивидуально для женщин и мужчин. Программы отличаются по наполняемости маркерами, поскольку для женщин наиболее распространенными онкологическими заболеваниями являются рак молочной железы, яичника, шейки матки, щитовидной железы, тогда как для мужчин это рак легкого, пищевода, желудка, почек, предстательной железы.

Высокая потребность в персонализированном лечении привела нас к разработке и программы Онко Drug Test для пациентов с уже выявленной онкологической патологией. Эта программа используется для определения индивидуальной чувствительности к химиопрепаратам и предоставляет врачам перечень наиболее эффективных вариантов персонализированной терапии, а также дает возможность определить вероятность рецидива.

Для того чтобы усовершенствовать свои знания и подходы, мы ориентируемся на зарубежные новинки, а также проводим собственные исследования на базе Института экспериментальной патологии, онкологии и радиобиологии им. Р.Е. Кавецкого НАН Украины. Знание молекулярных особенностей опухолевой клетки позволяет более прицельно бороться с онкологическими заболеваниями. Активно проводятся исследования в области биологии опухолевой клетки и ее микроокружения. Проверенные и обоснованные наработки в дальнейшем будут внедряться в клиническую практику.

Приоритетным для нас является партнерство с врачами семейной медицины, которые наблюдают и лечат всю семью, а также обладают широкими знаниями и навыками по смежным специальностям. Такие врачи обычно хорошо осведомлены о семейной предрасположенности и других отягощающих факторах развития онкологической патологии, поэтому могут своевременно назначать пациентам профилактические мероприятия, а также выявлять онкопатологию на ранних стадиях. Программа скрининга Онко check-up является ценным инструментом для достижения этих целей. Это первая отечественная инновационная платформа для врачей семейной медицины в условиях реформирования системы здравоохранения.

Подготовила ***Екатерина Марушко***



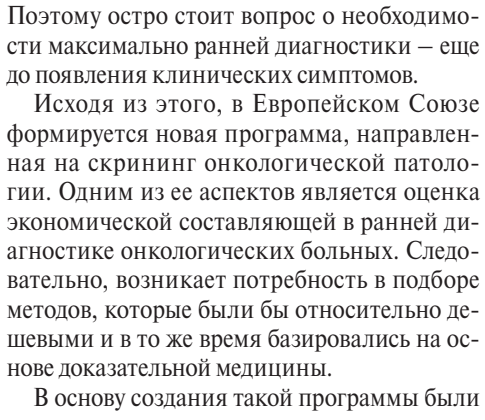
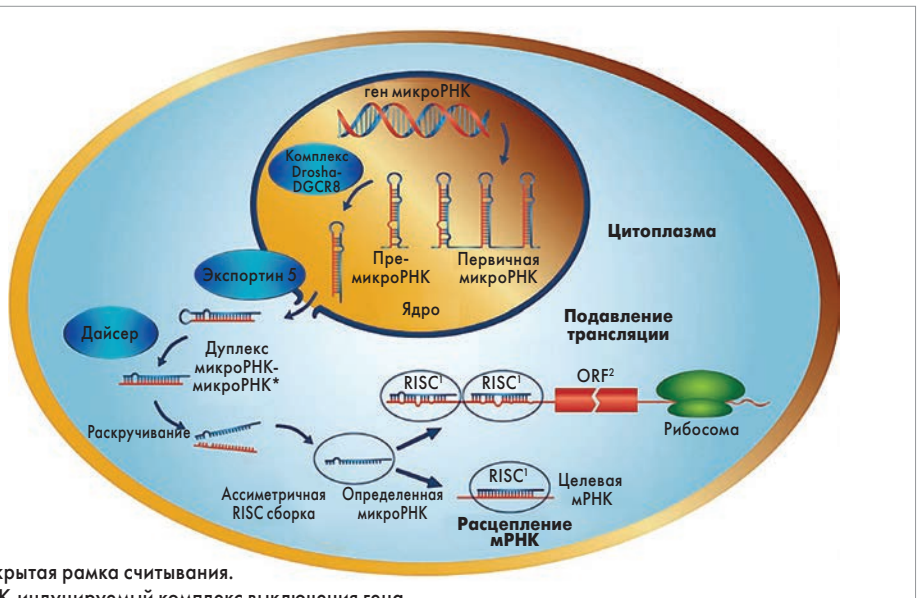


Рис. 1. Варианты ОНКО Check-Up



[1] открытая рамка считывания.
[2] РНК-индуцируемый комплекс выключения гена.

Рис. 2. Биогенез микроРНК

Всемирный день борьбы против рака

Всемирный день борьбы против рака (World Cancer Day) ежегодно отмечается 4 февраля. Он был учрежден Международным противораковым союзом (UICC) в 2005 г. с целью привлечь внимание общественности к этой глобальной проблеме. Всемирный день борьбы против рака – это еще одна возможность повысить осведомленность населения и медицинских работников в вопросах профилактики и раннего выявления онкологических заболеваний, в том числе при тесном содействии СМИ. В этом году он проходит под девизом «Мы можем. Я могу», т. е. каждый из нас как совместно с другими людьми, так и индивидуально может внести свой вклад в снижение глобального бремени этого заболевания. Объединение усилий играет важную роль и открывает новые возможности в развитии онкологии [1].

Онкология – одна из наиболее изучаемых областей науки. Ежедневно делаются сотни открытий, способных приблизить человечество к успешному лечению этого заболевания. Поскольку в число приоритетных задач входят профилактика и раннее выявление онкологических заболеваний, ученые всего мира активно изучают возможности скрининга, а также предотвращения опухолевой трансформации, в чем достигнуты определенные успехи. Развитие таких технологий, как машинное обучение и искусственный интеллект, существенно расширило возможности науки.

В 2017 г. завершился проект «Атлас ракового генома», целью которого была систематизация данных о генетических мутациях, приводящих к возникновению рака. Данный проект является результатом совместной работы Национального института рака и Института исследований генома человека (США).

Систематизация данных с помощью секвенирования и методов биоинформатики позволила создать многомерную карту ключевых геномных изменений для 33 типов злокачественных новообразований. Образцы, полученные более чем от 11 000 пациентов, были исследованы на наличие геномных и молекулярных особенностей опухолевых и соответствующих нормальных тканей (рис. 1).

Рис. 1. Атлас ракового генома в цифрах

В ходе масштабной работы было проведено описание геномов, секвенирование, а также анализ полученных данных. Полученный массив информации проходил через специальные центры, где проводился анализ данных и разрабатывались инструменты для их визуализации.

Упомянутый проект сыграл большую роль в развитии современных представлений о биологии онкологических заболеваний, а также стал основой для дальнейших исследований в области ранней диагностики и лечения. В настоящее время любой желающий может ознакомиться с полученными данными на портале Genomics Data Commons [2].

Возможности скрининга онкологических заболеваний

Растущее понимание биологии злокачественных опухолей заставило ученых по-новому взглянуть на генетические мутации у людей с предрасположенностью к различным онкологическим заболеваниям. Знание того, что человек несет мутацию в гене восприимчивости к раку, может улучшить исходы благодаря регулярному скринингу или проведению профилактического оперативного вмешательства. Кроме того, выявление факторов восприимчивости к раку может помочь в выборе тактики лечения и предоставить информацию о планировании семьи.

В 10-15% случаев рак яичника связан с генетическими мутациями, которые передаются по наследству. Например, вероятность развития рака яичника составляет 36% для женщин с мутациями в гене *BRCA1* и 12% – в *BRCA2*. Для сравнения, в общей популяции женщин риск развития рака яичника на протяжении всей жизни составляет всего 1-2%.

У индивидуумов с синдромом Линча значительно повышен риск развития в молодом возрасте колоректального рака, а также злокачественных новообразований эндометрия, яичника, желудка, поджелудочной железы, мочевыводящих путей. Синдром вызван мутациями в генах *MLH1*, *MSH2*, *MSH6*, *PMS2* или *EPCAM*. Обычно при подозрении на наличие синдрома Линча тестирование направлено на выявление мутаций в этих пяти генах. Однако в половине случаев мутации в них отсутствуют, что предполагает наличие иных генетических изменений.

Чтобы решить эту проблему, исследователи оценили 25 генов предрасположенности к раку у 1260 человек, у которых предполагался синдром Линча. В 9% случаев присутствовала мутация в одном из 5 вышеперечисленных генов, в то же время у 6% выявлены мутации в других генах предрасположенности к раку. Это исследование показывает, что более обширное генетическое тестирование позволяет получить информацию, которая может быть упущена при ограниченном традиционном тестировании на синдром Линча [3].

Исследователи Онкологического центра им. Джонса Хопкинса разработали единый анализ крови, который позволяет определить на ранних стадиях наиболее распространенные типы рака и установить первичную локализацию опухоли. Тест CancerSEEK одновременно оценивает уровень восьми онкобелков, а также мутации генов в опухолевой ДНК, циркулирующей в плазме крови. Тест направлен на скрининг восьми распространенных типов злокачественных новообразований, для пяти из которых в настоящее время не разработаны скрининговые методы диагностики. Использование комбинации выбранных биомаркеров потенциально может изменить методику скрининга.

Циркулирующие опухолевые ДНК могут быть высокоспецифичными маркерами. Авторы стремились разработать надежный тест, позволяющий обнаружить по крайней мере одну мутацию в подавляющем большинстве случаев.

Изначально было изучено несколько сотен генов и 40 белковых маркеров. По результатам исследования была отобрана относительно небольшая группа высокоселективных маркеров: 16 генов и 8 белков. Разработчики настаивают на том, что этот молекулярный тест направлен исключительно на скрининг онкологических заболеваний и, следовательно, отличается от других молекулярных тестов, которые проводят анализ большого количества генов для определения терапевтических мишеней.

Среди 812 здоровых добровольцев тест дал только семь ложноположительных результатов, продемонстрировав специфичность >99%. В среднем чувствительность составляла 70% и варьировалась от 98% для рака яичника до 33% для рака молочной железы. В случае злокачественных новообразований яичника, печени, желудка, поджелудочной железы и пищевода, для которых скрининговые тесты еще не разработаны, чувствительность варьировалась в пределах 69-98%.

Новизна метода заключается в том, что выявление различных мутаций ДНК сочетается в нем с измерением уровня нескольких белков. Еще один новый аспект – применение машинного обучения – дает возможность точно определить местоположение опухоли у 83% пациентов. Этот тест представляет собой следующий шаг в изменении фокуса в сторону ранней диагностики заболеваний, что, по мнению исследователей, будет иметь решающее значение для снижения смертности от онкологических заболеваний в долгосрочной перспективе [4].

Исследователи из Великобритании обнаружили, что у пациентов с меланомой определение опухолевой ДНК в крови помогает спрогнозировать вероятность рецидива заболевания. Опубликованные в Annals of Oncology результаты позволят выявить пациентов, которые в наибольшей степени подвержены риску рецидива, а также тех, кто способен извлечь наибольшую пользу от проведения иммунотерапии.

Исследователи Манчестерского института рака при содействии Фонда Christie NHS Foundation изучили образцы крови, взятые после операции у 161 пациента с меланомой II и III стадии. Затем они искали мутации в двух генах – BRAF и NRAS, которые встречаются в 70% случаев при меланоме. Пятилетняя выживаемость пациентов с мутацией в обоих генах составила 33%, тогда как выживаемость пациентов без мутации – 65%. Результаты также показали, что у пациентов с мутацией в обоих генах меланома рецидивирует в течение года после операции гораздо чаще.

Исследования, подобные этому, показывают, что для некоторых видов рака решения могут зависеть от наличия опухолевой ДНК в крови. Если последующие исследования подтвердят эффективность подобного теста при выборе тактики лечения, это сыграет определенную роль в терапии распространенной меланомы [5].

Новые возможности в хирургии и интраоперационной диагностике

Одним из основных направлений лечения онкологических заболеваний остается хирургия. В мире активно используются и внедряются 3D-технологии для оптимизации хирургического процесса при технически сложных оперативных вмешательствах. 3D-модели опухоли и окружающей ее ткани в натуральную величину позволяют продумать ход операции до мельчайших деталей. Используя криогенику и технологии 3D-печати, команда исследователей придумала средство для создания структур мягких тканей, которые копируют мягкие органы, такие как человеческий мозг и легкие.

Процесс создания структур мягких тканей включает использование твердой двуокиси углерода (сухого льда) в качестве охлаждающего агента гидрогелевых чернил 3D-принтера (рис. 2). Механизм трехмерной печати остается прежним, но создаваемый объект, оттаивая, становится мягким, подобно тканям человеческого организма. При этом структуры не разрушаются под собственным весом, что очень важно, поскольку до сих пор эту проблему решить не удавалось.

Структуры мягких тканей, создаваемые при помощи новой технологии, соответствуют некоторым тканям человеческого тела, таким как мозг и легкие. Следовательно, эти структуры могут использоваться в качестве строительных лесов, т. е. как шаблоны для человеческих органов, нуждающихся в регенерации тканей.

Ученые утверждают, что путем посева пористых лесов с клетками поврежденные части тела могут легко восстановиться. Кроме того, отторжение тканей больше не будет проблемой, поскольку процедура не предполагает трансплантации.

Техника была проверена на коже человека, исследователи посеяли трехмерные печатные структуры с дермальными клетками фибробластов, и это привело к регенерации соединительной ткани кожи. Положительный результат исследования позволит выявить и другие возможности этой технологии.

Перспективным является то, что трехмерные печатные структуры мягких тканей могут быть признаны эффективным методом восстановления нейронных клеток в головном и спинном мозге, а также других тканей. С другой стороны, копии

определенных частей тела или целых органов могут быть использованы при обучении хирургов [6].

Роботизированная хирургия активно используется во всем мире, позволяя интегрировать знания хирурга и высокоточные технологии. Согласно результатам исследования, опубликованным в марте 2017 г., биосовместимая система 3D-навигации, работающая в ближнем инфракрасном диапазоне, способна улучшить классическую и роботизированную хирургию благодаря беспрепятственному 3D-отслеживанию повышенной точности. Применение этой системы в данный момент ограниченно, но она продемонстрировала отслеживание тканей и хирургических инструментов с точностью до миллиметра в тестах ex-vivo, а также на первом автоматическом роботе (STAR) при наложении швов.

Работа 3D-навигационной системы осуществляется с помощью инфракрасных флуоресцентных (NIRF) маркеров, а также с использованием робототехнических средств. В ходе исследования сравнивалась ее точность со стандартными методами оптического слежения. На скорости 1 мм/с команда исследователей наблюдала точность в 1,61 мм, которая снижалась до 1,71 мм, когда маркеры были покрыты кровью и тканью.

Эта инновационная разработка позволит добиться более точного отслеживания инструментов и тканей в операционном поле [7].

Не секрет, что мини-инвазивная хирургия интенсивно развивается. Однако инструменты, используемые при таких операциях, не обеспечивают тактильной обратной связи, и хирург, работая на расстоянии, не способен адекватно оценить силу воздействия. Учредители SensOR Medical Laboratories из Торонто разработали инновационную чувствительную электрическую пленку Force Film, которая используется для покрытия хирургических инструментов и дает хирургам возможность чувствовать прикосновение.

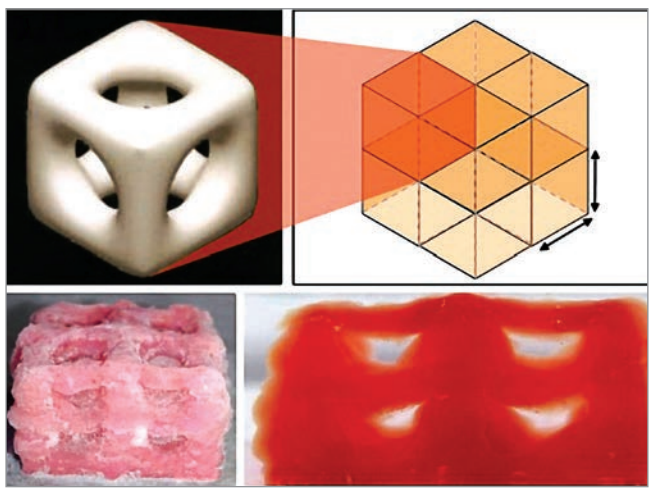


Рис. 2. 3D-технологии печати мягких тканей

В перспективе планируется привлекать искусственный интеллект для того, чтобы устройство могло распознавать вид оперативного вмешательства и использовать данные предыдущих операций о силе воздействия, а также пределах безопасности для определенных тканей, для корректировки ошибочных действий врача в режиме реального времени. Платформа SensOR призвана свести к минимуму число медицинских ошибок, связанных с мини-инвазивной хирургией, что потенциально сделает операцию более безопасной для миллионов пациентов [8].

Многообещающим направлением остается возможность быстрой интраоперационной диагностики злокачественных клеток. Новая интегрированная система биопсии, механизм которой основан на спектроскопии спонтанного комбинационного рассеяния света (известного также как эффект Рамана), позволит получить данные о раке *in situ*. Высоковолновая рамановская спектроскопия обладает чувствительностью и специфичностью 80 и 90% соответственно, хорошо себя показала даже при количестве раковых клеток in situ >60% (рис. 3) [9].

Другое устройство анализирует дым, который выделяется во время того, как коагуляционный нож разрезает или прижигает ткань, и сразу же определяет, есть в удаляемой ткани опухолевые клетки или нет.

Используя масс-спектрометрию для определения состава ткани, превращающейся в аэрозоль, химик Zoltan Takats совместно с коллегами из Имперского колледжа в Лондоне и других учреждений обнаружил, что можно за считаные секунды определить, является ли ткань злокачественной. Липиды в выделяемом дыме при горении различных типов тканей имеют характерные признаки.

Исследователи назвали разработку «умный скальпель», или iKnife. До сих пор хирурги были вынуждены делать перерывы во время операции, чтобы дождаться от лаборатории результатов патогистологического исследования. На это уходило длительное время. Теперь хирург с iKnife может почти мгновенно узнать, с какой тканью он имеет дело, и сразу принимать решение по поводу дальнейших действий.

Стремясь показать, как работает технология iKnife, команда хирургов проанализировала несколько тысяч образцов злокачественных и нормальных тканей, взятых у 302 пациентов, и создала базу данных по их характерным признакам. Затем умные скальпели раздали хирургам, которые зафиксировали данные по дыму в ходе 91 операции. Изучив характерные признаки, исследователи обнаружили, что могут определить разницу между больными и здоровыми тканями, а также между различными типами рака.

Образцы также анализировали с использованием традиционных методов выявления патологии, и оказалось, что iKnife показал правильные результаты со стопроцентной точностью.

iKnife может оказаться полезным для хирургов, которые чаще используют режущий и прижигающий инструмент, например, при проведении операций на молочной железе [10].

Реабилитация пациентов

Пациенты, перенесшие онкологическое заболевание, часто страдают от хронической усталости, и ученые предполагают, что воздействие яркого белого света даст возможность восстановить у них режим сна и бодрствования. В ходе одного из исследований в течение месяца 44 перенесших рак человека каждое утро 30 минут пребывали вблизи световой коробки. Пациенты были случайным образом разделены на группы, в одной из которых терапия проводилась с использованием яркого белого света, во второй – тусклого красного.

Более чем у половины участников исследования эффективность сна была снижена. Через месяц световой терапии у 86% представителей первой группы эффективность сна нормализовалась, в то время как у 79% людей во второй группе она по-прежнему оставалась низкой. По мнению авторов исследования, яркий белый свет помогает перенастроить биологические часы и восстановить циркадный ритм, при котором организм отдыхает ночью и бодрствует в течение дня.

Пациенты, которые большую часть дня находятся в помещении, могут не получать достаточно яркого света для того, чтобы синхронизировать биологические ритмы. Учитывая, что световое воздействие снаружи обычно намного ярче, чем в помещении, добавление искусственного яркого света в утренние часы поможет уменьшить усталость и улучшить качество сна.

Через три недели по окончании исследования участвовавших в нем пациентов снова подвергли контролю, по результатам которого выяснилось, что качество сна в первой группе существенно снизилось. Это говорит о том, что для стойкого эффекта может потребоваться постоянная терапия.

Предполагается, что механизмы, лежащие в основе нарушений сна, во многом схожи. Таким образом, световая терапия может проводиться при многих типах рака. Пациенты, не имеющие доступа к световой коробке, могут получить аналогичный эффект путем длительного пребывания на улице в дневное время и поддержания максимально яркого освещения в помещении по утрам [11].

Потенциал виртуальной реальности уже давно изучается в качестве обезболивающего во время медицинских процедур, а также у пациентов с хронической болью. Виртуальная реальность представляет собой захватывающую искусственную среду. Согласно последним исследованиям, она способна облегчить боль, а также снизить беспокойство пациентов. Spiegel и соавт. в Медицинском центре Cedars-Sinai изучали эту технологию и пришли к выводу, что она снижает выраженность болевых ощущений.

Группа ученых провела исследование, результаты которого были опубликованы в 2017 г. В нем приняли участие 100 пациентов, страдающих от желудочно-кишечной, сердечной, неврологической и послеоперационной боли. Пятьдесят пациентов пересматривали 15-минутное видео с элементами природы (горы и пр.) в сопровождении успокаивающей музыки. Другие 50 пациентов использовали очки виртуальной реальности в ходе 15-минутной анимированной игры под названием Pain RelieVR, которая была специально разработана для лечения пациентов с ограниченной подвижностью. Исследование показало, что у наблюдавших за природой пациентов отмечалось 13%-ное снижение болевых ощущений при оценке по визуально-аналоговой шкале, в то время как у тех, кто использовал очки виртуальной реальности, выраженность боли снижалась на 24%. Таким образом, дополнительные методы управления болью, такие как виртуальная реальность, имеют большие перспективы для сокращения применения опиоидов в клинической практике [12].

Искусственный интеллект – новые возможности в онкологии

На сегодняшний день благодаря техническим достижениям исследования в области рака предоставляют информацию невероятно быстрыми темпами, бросая вызов даже наиболее компетентным врачам, использующим новейшие данные для значительного улучшения ухода за пациентами. Примером является последняя информация о геноме рака: обнаружены миллионы молекулярных изменений, которые влияют на рост опухолевых клеток, а также могут отвечать за резистентность к терапии.

Было подсчитано, что врач должен читать 29 часов в течение рабочего дня, чтобы оставаться в курсе новых медицинских исследований. Кроме того, каждый год количество медицинской литературы увеличивается за счет удвоения объема информации. Это приводит к длительным поискам нужных данных, причем не всегда успешным. Соответственно, должен быть способ интегрировать имеющиеся знания, чтобы предоставить пациентам наилучшую помощь.

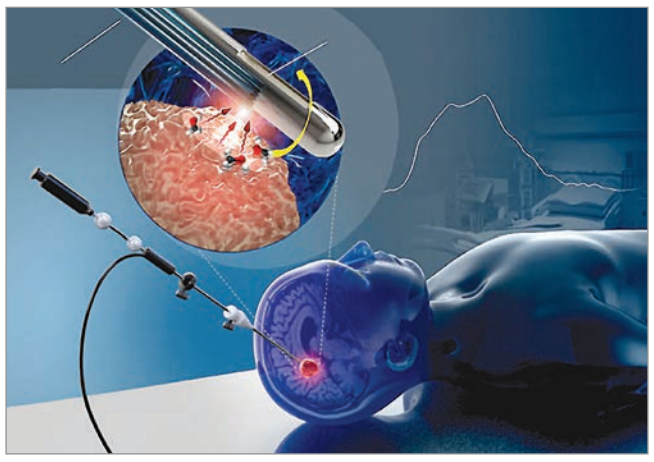


Рис. 3. Зонд Raman для быстрой интраоперационной диагностики

Одно из таких решений появилось в 1956 г. благодаря разработке технологии искусственного интеллекта. Одним из ведущих представителей когнитивных технологий является суперкомпьютер Watson компании IBM, который способен к «размышлению» и обработке огромного объема литературы, доступной для научного сообщества. Такая технология поможет установить связь между всеми данными, необходимыми для ответа на сложные медицинские вопросы в очень короткие сроки. Кроме того, такая система может обрабатывать всю опубликованную научную информацию, начиная с клинических данных каждого отдельного пациента и заканчивая основанным на доказательствах персонализированным лечением. К примеру, Watson for Genomics ежемесячно перерабатывает данные около 10 000 научных статей и 100 новых клинических исследований.

По одному из сценариев, клиницист может тренировать Watson for Oncology, предоставляя информацию о характеристиках опухоли, сопутствующих заболеваниях и добавляя любые конкретные пожелания от пациента. Основываясь на этой информации, а также на данных любых национальных и международных руководств, когнитивный компьютер сможет составить список возможных терапевтических опций. Кроме того, можно будет адаптировать предложения к определенным ограничениям. Так, в некоторых странах может потребоваться от 4 мес до 2 лет для поступления нового медицинского препарата на фармацевтический рынок, и компьютер будет учитывать это. Наконец, такая технология способна также оценить критерии включения того или иного пациента в возможные клинические исследования или его исключения из них и найти соответствующий список исследований, в которых пациент может участвовать.

Эти и многие другие возможности стали реальными благодаря сотрудничеству между исследователями компании IBM и онкологическим центром Memorial Sloan-Kettering, которые также обучили Watson тому, как принимать решение при проведении консилиума врачей. На конференции в Сан-Антонио в 2016 г. были представлены результаты двойного слепого исследования с участием 638 пациентов, в котором сравнивались решения, принятые группой врачей в Манипальском онкологическом центре (Индия), и результаты, полученные при обработке информации платформой Watson. Невероятно, но 90% рекомендаций, предложенных Watson, согласуются с рекомендациями консилиума врачей.

Это открывает новые возможности для крупных онкологических центров, где из-за ограничений во времени вопросы о лечении не могут быть вынесены на общее обсуждение. Исследователи из Индии, тестировавшие Watson, отметили, что работа с этой платформой была несложной. Проанализировав примерно за 40 с все клинические данные, результаты лабораторных исследований и комментарии врачей, Watson предоставил предложения о тактике лечения, а также научное обоснование для каждого из них.

Несколько онкологических центров, преимущественно в США, уже работают с этими платформами и совершенствуют возможности таких когнитивных компьютеров. Действительно, Watson развивается с невероятной скоростью, в частности в направлении проекта генома онкологических заболеваний. Партнерство Массачусетского технологического института, Гарвардского университета и компании IBM позволит провести полный анализ генома рака пациента при помощи компьютера, и в дальнейшем все данные будут обработаны для создания наилучших вариантов лечения. Невероятный потенциал этих технологий заключается в том, что они могут дополнительно самообучаться и совершенствоваться по мере поступления новых данных [13].

Watson можно применять и в других направлениях, в том числе в радиологии, где он будет обрабатывать данные тысячи радиологических снимков и обнаруживать те, что содержат информацию о патологии. Более того, Watson в дальнейшем сможет выявлять опухолевые клетки в гистологических образцах. Искусственный интеллект позволит уменьшить нагрузку на врачей в рутинной работе и высвободит им время для работы с пациентами и проведения исследований [14].

Список литературы находится в редакции.

Подготовила ***Екатерина Марушко***

Слышать, говорить, дышать

120 лет назад, в марте 1898 года, в мир пришел будущий украинский отоларинголог европейского уровня Алексей Исидорович Коломийченко.

Зеленая легендарная Шпола на Черкасчине в лице многодетной крестьянской семьи Исидора Лукьяновича Коломийченко явила миру плеяду талантливых интеллектуалов. Но совершенно особое место в этом ряду незаурядностей, вместе с носителем славы двух крупнейших украинских вузов в Киеве (института усовершенствования врачей и медицинского института) Михаилом Коломийченко, принадлежит его младшему брату – несравненному виртуозу на мостах слуха, речи и дыхания...

Конечно же, пример брата, уже в период первых шагов Украины к независимости ставшего врачом, оказал на Алексея основное влияние в плане выбора медицины как жизненной стези. Лестница роста тут складывалась постепенно: после высшего начального училища в Шполе, с весьма высоким образовательным диапазоном, а затем железнодорожного училища и первой украинской гимназии для взрослых, в 1919 году он стал студентом-медиком. Перешел на медицинский факультет университета Св. Владимира с юридического, где понял, что это не его путь...

Начало учебного марафона для Алексея Исидоровича было сопряжено с большими трудностями. Чтобы содержать себя, приобретать книги, он в качестве фельдшера-проводника на маршрутах Киев–Ростов, Киев–Одесса, Киев–Шепетовка изъездил многие города и веси, не прекращая и на этих перегонах пополнять знания.

Медицинский факультет, а затем и медицинский институт, учрежденный при слиянии нескольких высших профессиональных школ, предстают в эти годы средоточием великих умов и несравненных специалистов. Достаточно вспомнить крупных терапевтов Ф.Г. Яновского и Н.Д. Стражеско, хирургов Н.М. Волковича и А.П. Крымова.

Знаменательным в этом своде озарений встает имя Николая Маркияновича Волковича – хирургической звезды, во многом преобразившего и ларингологию, включая и инфекционные катастрофы. Эту линию Алексей Коломийченко воспринял как свою.

А вместе с тем в предпочтении отоларингологии и как медико-социальной дисциплины образцом для молодого энтузиаста клинических направлений стал Александр Митрофанович Пучковский, хирург-виртуоз на этих широтах жизнедеятельности, первопроходец при ряде патологий. Именно высочайший уровень А. Пучковского способствовал тому, что в Украине в 1922 году появились специализированные кафедры отоларингологии.

Именно эта кафедра и школа, можно сказать, стали талисманом судьбы Алексея Исидоровича. Примечателен такой его нравственный штрих: когда А. Пучковский в зловещем 1937-м был репрессирован и расстрелян, бесстрашный ученик хранил их совместную фотографию.

...Накануне окончания учебы в институте Алексей Коломийченко почувствовал, что у него после перенесенной простуды ухудшается слух. Синдром обретал негативную стабильность, консультации выдающихся отоларингологов профессоров А. Пучковского и В. Волчека не открыли шлюзов улучшения.

И все же, осознавая, что это, возможно, дебют отосклероза (блокирование слуховых косточек в аппарате звукопроведения), А. Коломийченко навсегда сосредоточился на кольце данных недугов. Упорством, образованностью, мануальной одаренностью он, несмотря на снижение слуха, как, пожалуй, никто иной, преодолевал профессиональные преграды. Начав в 1924 году работать в Изяславской участковой больнице врачом-стажером, через некоторое время был переведен в окружную больницу в Шепетовке. Предстоял закономерный переход от общей хирургии к хирургии органов и систем. Катализатором стала учеба на курсе усовершенствования врачей под руководством Станислава Ставраки. Профессор привлек молодого коллегу к научной и педагогической деятельности. Он становится ассистентом, старшим приват-доцентом, а с 1936 года доцентом клиники. В этом же году Алексей Исидорович организует в больнице № 2 в Киеве одно из первых в республике детское отоларингологическое отделение. Оно становится и клинической базой Института «Охматдит», нынешнего ИПАГ.

Именно А. Коломийченко, применяя пункции при гнойных отитах у детей, добивается перелома в развитии этого грозного для ребенка состояния. Его теперь непрерывно вызывают в клинику, причем еще и потому, что, овладев прямой ларингоскопией, Алексей Исидорович, казалось бы, так легко, а фактически на уровне немыслимого, извлекает и у детей, и у взрослых инородные тела из дыхательных путей, и ведь также нередкие прецеденты.

Перед самой войной в декабре 1940 года А. Коломийченко защищает докторскую диссертацию, посвященную диагностике и лечению отогенных абсцессов мозга. Новый его прорыв отвечает девизу, вынесенному в эпиграф к диссертации: «Пусть хирург разумом и глазом действует ранее, чем вооруженной рукой».

Но вот в июле 1941-го Киев становится прифронтовым городом. Алексей Исидорович теперь проводит дни и ночи у операционного стола, поскольку новый вид вражеского вооружения вызывает тяжелые комбинированные травмы, особенно шеи и головы. Хирург горячего сердца и горячего ума, он ни на минуту не оставляет раненых; когда за Коломийченко прислали машину, немецкая техника уже двигалась по городу, добраться удалось только до Дарницы.

Киев в дни оккупации... Оставаясь для населения практически единственным действующим отоларингологом, А. Коломийченко мужественно помогал подпольщикам, устанавливал ложные диагнозы, спасая, таким образом, молодежь от угона в Германию. Его патриотическая деятельность была отмечена медалями «За оборону Киева», «За боевые заслуги», «Партизану Отечественной войны 1 степени».

В 1943 году, сразу после освобождения Киева, Алексей Исидорович становится руководителем одной из кафедр отоларингологии медицинского института, а в 1944 году его избирают заведующим этой профильной кафедрой в институте усовершенствования врачей.

Будни важной специальности... Фактически теперь Алексей Исидорович формирует отоларингологические кадры для всей Украины. Впечатляет, например, снимок 1955 года,

на котором запечатлены А. Коломийченко, М. Харшак, Е. Евдокименко, В. Кургузова, педагоги кафедры, с группой курсантов.

Дата – 1955 год – приведена не случайно. Именно в этот период Алексей Коломийченко достигает вершин своих профессиональных умений. Так, введенный им кисейный шов при проведении радикальных операций в ларингоонкологии, предупреждая развитие серьезных осложнений при таких вмешательствах, относится к признанным в мире хирургическим приемам. Но это лишь часть профессионального портрета Алексея Исидоровича, в близком будущем лауреата Ленинской премии, члена-корреспондента АН УССР. А притча, ставшая известной в Киеве, звучит примерно так. В столицу Украины, намереваясь выступить с публичной речью, прибыл Никита Хрущев. Из-за простуды либо иных причин на фоне ларингита у него пропал голос. В течение суток А. Коломийченко, применяя ряд средств, восстановил влиятельному пациенту голосовую норму.

Но перейдем к сфинксу отоларингологии – проблеме отосклероза. Лечебные нововведения здесь, по сути, возникли как бы случайно. Исследуя одного из слабослышащих, американский отиатр С. Розен непреднамеренно коснулся триады слуховых косточек, и слух взбодрился. С. Розен опубликовал данные об этом прецеденте. Но наиболее настойчиво и последовательно в драматичные эти потоки включился Алексей Исидорович. Он разработал методику микроопераций, предложил набор специальных инструментов. В 1958 году на V Всесоюзном съезде отоларингологов доложил о 321 проведенной операции по поводу отосклероза. Символично, что вслед за А. Коломийченко, пионером таких восстановительных операций в отиатрии, это направление стали развивать в Тбилиси, Куйбышеве, Ленинграде, Москве. Но инициатором великого начинания, где выделяются такие имена, как С. Хечинашвили, Н. Преображенский, К. Хилов, И. Солдатов, был Алексей Коломийченко.

Стремясь преодолеть и свой фатум, Алексей Исидорович согласился на вмешательство по указанной патологии, однако С. Розен успеха не добился. Впоследствии ученик мастера В.В. Щуровский произвел ему реоперацию, и А. Коломийченко спустя много лет стал слышать разговорную речь на расстоянии.

В 1960 году постановлением правительства был учрежден Киевский НИИ отоларингологии во главе с А. Коломийченко. Он, как универсальный клиницист, развернул учреждение в многопрофильный центр во всех современных направлениях необходимейшей специальности. Фактически это была отоларингологическая академия. Последовательно расширяя потенциал НИИ, Алексей Исидорович наряду с профильными отделами создал лаборатории биохимии, патофизиологии, микробиологии, аллергологии, и в синтезе с этими секторами Институт строился и развивался.

В 1978 году был открыт грандиозный слуховосстановительный центр, заложенный Алексеем Коломийченко, который возглавил его ученик и преемник А. Цыганов. Ему было суждено руководить этой структурой лишь 11 лет. И вот уже свыше трех десятилетий директором Института является отоларинголог современных сверхвозможностей, академик НАМН Украины Дмитрий Ильич Заболотный.

Когда входишь в вестибюль Института, вас встречает Алексей Исидорович на прекрасном портрете, с золотым осветителем-рефлектором, подаренным ему коллегами в день 75-летнего юбилея в 1973 году. С 1974 года он смотрит на свое детище лишь с небесных высот.

Но переместимся с улицы Зоологической, где находится ГУ «Институт отоларингологии им. А.И. Коломийченко НАМН Украины», на старинную Рейтарскую. Тут, на втором этаже, долгие голы проживали выдающиеся украинские ученые Михаил и Алексей Коломийченко. Если предаться воображению, мы как бы увидим их, выходцев Шевченковского края, на пороге этого дома. Они словно всматриваются в дали XXI века.

Подготовил ***Юрий Виленский***

А.А. Мельник, к.б.н., г. Киев

Система «теломеры-теломераза» как молекулярно-генетический индикатор старения у человека

Достижения медицинской науки за последние 100 лет почти удвоили продолжительность жизни населения в развитых странах. Так, ожидаемая продолжительность жизни в 2015 г. составляла 71,4 года (73,8 года для женщин и 69,1 года для мужчин). В период между 2000 и 2015 гг. средняя продолжительность жизни увеличилась на 5 лет, что является самым быстрым ростом с 1960-х гг. По статистическим оценкам, этот бум долголетия приведет к тому, что к 2025 г. численность популяции людей в возрасте старше 60 лет достигнет 1,2 млрд.

Резкое старение населения во всем мире и развитие хронических заболеваний с возрастом приводит к значительному вложению средств в программы лечения пожилых людей [1]. Для повышения качества жизни при снижении реальных темпов старения и увеличении продолжительности активной трудоспособности необходима разработка точных количественных методов диагностики процессов, связанных со старением. Чтобы поддержать здоровье и благополучие указанной популяции, обязательно нужно понимать молекулярные механизмы и биологические процессы, лежащие в основе старения и ассоциированных с ним заболеваний.

Старение представляет собой процесс, вызываемый комплексом регуляторных факторов, и является генетически детерминированным. Существуют различные подходы к оценке биологического возраста [2]. Последний определяется на основании известных для данной популяции зависимостей между специфическими биомаркерами и хронологическим возрастом по индивидуальным значениям указанных показателей у человека. Для этого предложены различные тесты (около 600), которые могут служить индикаторами старения. Пока не удается однозначно ответить на вопрос, какое число показателей оптимально для определения биологического возраста.

В настоящее время существуют 2 основные теории механизмов старения: теломерная и окислительная (свободнорадикальная или митохондриальная). Тем не менее появляется все больше доказательств того, что центральная роль в возрастной дегенерации тканей и уменьшении резервов стволовых клеток принадлежит именно теломерам. Ряд исследователей считают теломерную теорию наиболее убедительной.

Теломеры

В 1938 г. американский генетик H.J. Müller, работая в Эдинбургском институте генетики животных (Великобритания), проводил опыты с мухами вида Drosophila melanogaster, подвергая их воздействию рентгеновских лучей [3]. Он заметил, что гены, расположенные на концах облученных хромосом, в отличие от других генов, не претерпевают изменений в виде делеции или инверсии благодаря наличию защитного «колпачка», который он назвал «защитный ген», а позже «теломера» (от греч. telos – конец и meros – часть) (рис. 1).

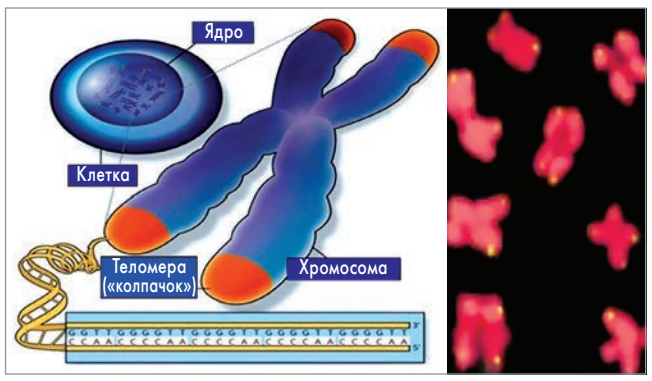


Рис. 1. Схема строения теломеры в составе хромосомы (а) и митотические хромосомы с теломерами, меченными флуоресцеином на концах (б)

Два года спустя исследователь из Миссурийского университета (США) B. McClintock [4], работа которой была посвящена изучению генетики кукурузы (Zea mays), обнаружила, что разрыв хромосом приводит к адгезии и слиянию их концов с последующим образованием дицентрических хромосом. Независимо от повреждения, концы могут быть восстановлены благодаря новой теломере. Согласно ее выводам теломеры играют решающую роль в целостности хромосом, поскольку они предотвращают появление циклов «разрыв-слияние-мост», которые катастрофичны для выживаемости клеток.

В 1961 г. L. Hayflick, профессор анатомии Калифорнийского университета (США), и P. Moorhcad [5] представили данные о том, что даже в идеальных условиях культивирования фибробласты эмбриона человека способны делиться только ограниченное число раз (50±10), после чего их способность к пролиферации исчерпывается. Данное свойство, получившее название «клеточное старение» («предел Хейфлика»), наследуется генетически и не зависит от условий культивирования клеток (рис. 2).

В 1971 г. А. Оловников [7, 8] на основании оригинальных работ J. Watson [6] предложил теорию маргинотомии (отсчета клеточных делений и старения), которая объясняла механизм

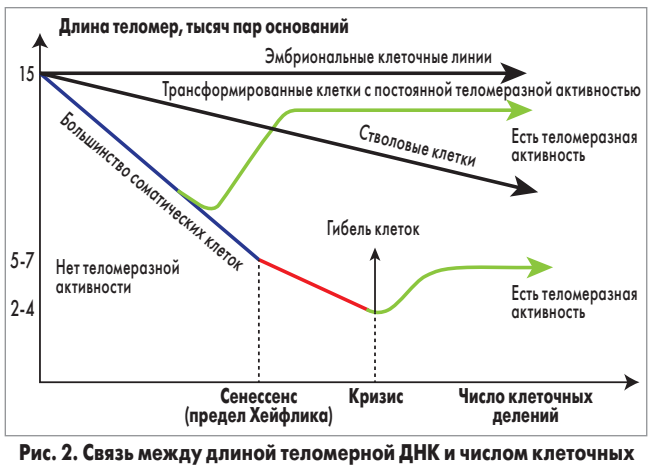


Рис. 2. Связь между длиной теломерной ДНК и числом клеточных делений

работы теломер. При матричном синтезе полинуклеотидов ДНК-полимераза не в состоянии полностью воспроизвести линейную матрицу, и реплика получается всегда короче в ее начальной части. Таким образом, при каждом делении ДНК клетки укорачивается, что ограничивает пролиферативный потенциал клеток и является т. н. счетчиком количества делений и, соответственно, продолжительности жизни клетки. При каждой репликации хромосом теломеры укорачиваются, т. е. дочерняя ДНК оказывается несколько короче материнской (рис. 3).

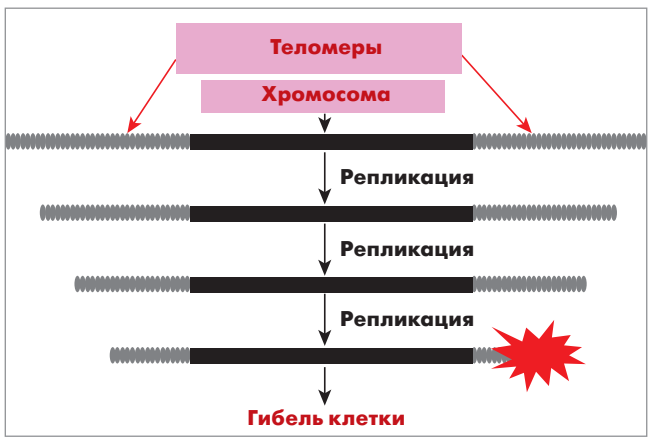


Рис. 3. Укорочение участков теломер в процессе деления соматической клетки

Теломеры

Теломеры человека – это нуклеопротеидные концевые участки хромосом, содержащие от 4 до 14 тыс. высококонсервативных пар оснований и состоящие из повторов TTAGGG. Длина участков TTAGGG варьирует от вида к виду. Так, теломеры человека имеют размер 4-14 kbp (килобазная пара представляет собой единицу длины нуклеиновых кислот, равную 1000 пар оснований), в то время как лабораторные мыши имеют теломеры более длинные – 36-150 kbp. Теломера заканчивается однонитевым нависающим 3`- концом, завернутым в структуру, называемую Т-петлей, которая не позволяет концам хромосом соединяться друг с другом. При этом однонитевый конец теломеры проникает в прилегающий к Т-петле двунитевый участок, образуя D-петлю (displacement loop), закрепляющую Т-петлю. Функции теломер зависят от минимальной длины теломерных повторов и активности связанного с ними белкового комплекса. Этот комплекс (шелтерин) состоит из 6 белков [9, 10]:

1. TIN2 (TRF1-interacted nuclear protein 2) – препятствует присоединению теломеразы к теломере.
2. TPP1 (Telomere protected protein 1) – образуя гетеродимер с POT1, присоединяется к однонитевой теломерной ДНК, защищая ее от повреждений.
3. POT1 (Protection of telomeres) защищает G-богатую нависающую нить ДНК, располагаясь в олигонуклеотид/олигосахаридном связующем сгибе в теломерах, препятствует слиянию теломер «конец-в-конец»;
4. TRF2 (Telomere repear binding factor 2) – поддерживает целостность теломер, защищая от слияния друг с другом.
5. TRF1 (Telomere repeat binding factor 1) – отрицательный регулятор длины теломер, не допускающий теломеразу к теломере.
6. RAP1 (Rif-associated protein) – с С-концом этого белка связывается белок (белки) RIF1 и RIF2 (Relaxing insulin-like factors), препятствующие работе теломеразы. Он удерживает Т-петлю, образуя поперечные сшивки с теломерной ДНК.

Функции теломер:

- сохранение целостности генома;
- облегчение гомологичной рекомбинации при мейозе;
- участие в архитектонике клеточного ядра;
- регуляция экспрессии генов (эффект положения гена);
- определение репликативного потенциала клетки.

Хромосомы, лишенные теломер из-за разрывов, подвергаются слиянию, деградации и перестают выполнять свои функции.

Причины и следствия дисфункции теломер представлены в таблице.

Теломераза

В конце 1980-х гг. теорию А. Оловникова подтвердили исследователи из США E.H. Blackburn, J.W. Szostak и C.W. Greider (Нобелевская премия 2009 года с формулировкой «за открытие механизмов защиты хромосом теломерами и фермента теломеразы»). Им удалось выяснить механизм, благодаря которому хромосомы копируются во время деления клетки и каким образом они защищены от деградации. Учеными было обнаружено, что чем короче теломеры, тем старее клетка, и наоборот, если активность теломеразы, достраивающей теломеры, высокая и постоянно поддерживается одинаковая длина теломер, клетка не стареет.

Теломераза – это большой рибонуклеопротеиновый комплекс, ответственный за синтез ДНК повторов теломер (TTAGGG) на 3`-концах линейных хромосом, что предотвращает потерю ДНК при каждой репликации. Теломераза представляет собой обратную транскриптазу, которая состоит из каталитической белковой субъединицы, называемой обратной транскриптазой теломеразы (TERT) и кодируемой геном hTERT, которая расположена на хромосоме 5p15.33; РНК-компонента, известного как теломераза РНК человека или теломеразный РНК-компонент человека (TERC), кодируемого геном hTERC на хромосоме 3q26 и дискерина (кодируется геном DKC1). TERT содержит 1131 аминокислоту и имеет молекулярную массу >100 кД. По своей структуре TERT напоминает форму рукавицы, что позволяет этому ферменту прикрепляться к хромосоме и добавлять в нее участки теломер, состоящие из одной цепочки. TERT захватывает TERC (имеющую длину 451 нуклеотид), которая не транслируется [11].

Теломераза имеет полимеразную активность, при этом она строит цепь ДНК комплементарно своей собственной определенной РНК-матрице. Последняя, как и вся РНК в клетке, транскрибируется со своего гена, претерпевает изменения, созревает, узнается теломеразой и образует с ней комплекс, который распознает теломерные участки ДНК и удлиняет 3`-конец ДНК на 8 нуклеотидов, комплементарных РНК-матрице. Затем она пересаживается на только что синтезированный 3`-конец и удлиняет его снова. Таких удлинений может быть много, поэтому теломерные участки состоят из множественных повторов. После этого на удлиненную цепь отжигается праймер и ДНК-полимераза комплементарно достраивает короткую цепь ДНК.

При матричном синтезе полинуклеотидов теломераза не в состоянии полностью воспроизвести линейную матрицу, реплика получается всегда короче в ее начальной части. В связи с этим после определенного количества делений клетка больше делиться не может. Данный феномен получил название «концевой недорепликации ДНК». Из этого следует важный вывод: возраст человека связан с длиной теломер. Чем старше человек, тем меньше средняя длина его теломер: она варьирует от 15 тыс. нуклеотидных пар (НП) при рождении до 5 тыс. НП при хронических заболеваниях. Максимальная длина теломер – у 18-месячных детей, затем она быстро уменьшается до 12 тыс. НП к 5-летнему возрасту. После этого скорость укорачивания снижается.

Метод измерения теломер

Длина теломер клеток человека, в частности лейкоцитов, наиболее часто используется в качестве биомаркера старения [12, 13]. Для измерения их длины применяется метод FISH (Fluorescence In Situ Hybridization), или флюоресценция на месте гибридизации, – цитогенетический метод, используемый для детекции и локализации специфических последовательностей ДНК на хромосомах, мРНК и др. В основе методики лежит гибридизация флуоресцентно меченого ДНК/РНК зонда с комплементарной последовательностью ДНК/РНК. Выявление метки происходит с помощью флуоресцентного микроскопа. Одним из вариантов FISH является Q-FISH (Quantitative FISH), разработанный U. Lansdorp и соавт. [14]. Q-FISH – это количественный метод, который применяется для работы с проточной цитометрией. Изначально использовался для измерения длины хромосом (разрешение 200 bp) путем подсчета числа теломерных повторов. На данный момент Q-FISH является важным инструментом в изучении роли теломер в процессах старения.

Используя метод Q-FISH и проточную цитометрию, можно измерить общее количество флуоресценции в клетке, чтобы оценить среднюю длину теломер в хромосомах.

Наиболее быстрое снижение длины теломер происходит в течение первых нескольких лет жизни, но продолжается до конца полового созревания. У взрослых скорость укорочения теломер замедляется. Это более заметно в гранулоцитах, что отражает деление клеток в кроветворных стволовых клетках по сравнению с лимфоцитами.

Теломеразная теория старения

Факт о том, что теломеры человека укорачиваются с возрастом, стал известен более 20 лет назад. Люди с короткими теломерами входят в группу риска преждевременной смертности. R. Cawthon и соавт. [15] продемонстрировали, что для 25% 60-летних участников исследования, имевших наиболее длинные теломеры, был характерен в 2 раза более низкий риск смерти, чем для 25% участников с наиболее короткими теломерами. R. Cawthon имел доступ к уникальной базе данных, содержащей законсервированные образцы крови 20-летней давности. В течение многих лет никому не удалось ни воспроизвести, ни опровергнуть эти результаты.

Исследования молекулярных механизмов старения осложняются тем фактом, что последнее не является уникальным клеточным процессом. Механизмы старения существенно отличаются у клеток, полученных от различных видов животных.

Мутации в генах, кодирующих фермент теломеразу, включая TERT, TERC и DKCI, приводят к таким заболеваниям, как врожденный дискератоз, апластическая анемия, легочный фиброз, цирроз печени, остеопороз, опухоли. При этих мутациях происходит сборка дисфункционального теломеразного комплекса, который сохраняет частичную активность, или фермента с полностью утраченной каталитической активностью. Обычно только одна аллель теломеразного гена отвечает за неактивность теломеразно-ферментативного комплекса. Инактивация теломеразы приводит к мутациям в генах. Клинические проявления при недостаточности теломеразы могут быть различной природы. Недостаточность теломеразы не является причиной патологии, но отражается на поддержании гомеостаза теломер.

Ограничения теломеразной теории старения

В настоящее время проводятся исследования связи между длиной теломер и старением у человека [16]. Однако уже сейчас по результатам этих работ можно сделать заключение о том, что длина теломер и скорость их укорочения сильно варьируют в популяции. Предполагается, что длина теломер выступает в качестве надежного биомаркера старения не на всех, а только на определенных стадиях жизни [17]. Остается открытым вопрос, является ли она показателем нормального процесса старения или только маркером заболеваний, связанных с ним [18]. Из-за недостаточности знаний о процессе старения до сих пор трудно это установить [19, 20]. Кроме того, пока отсутствуют научные работы о вероятном влиянии предшествующих заболеваний, таких как вирусные инфекции, на длину теломер, а также информация о том, нужно ли это рассматривать в качестве потенциальных факторов, которые будут влиять на оценку результатов. Возможно, длину теломер можно считать биомаркером старения только на определенных этапах жизни [21].

Таблица. **Причины и следствия дисфункции теломер**

Причины дисфункции теломер	Какие гены задействованы	Следствия дисфункции теломер
Мутации генов белков шелтерина	TRF1, TRF2, RAP1, POT1, TPP1, TIN2	Укорочение теломер, хромосомная нестабильность
Мутации генов субъединиц теломеразного комплекса	TERT, TERC, DKC1	Врожденный дискератоз: гиперпигментация кожи, ороговение эпителия, дистрофия ногтей, прогрессивная апластическая анемия, повышенная склонность к развитию злокачественных опухолей
Мутации генов белков, связанных с теломерами	WRN, BLM, ATM	Синдромы преждевременного старения: синдром Вернера, синдром Блума, атаксия-телеангиэктазия. Повышенная склонность к онкозаболеваниям, иммунодефициту, атеросклерозу

Связь длины теломер и некоторых заболеваний

Сердечно-сосудистые заболевания

У пациентов с более короткими лейкоцитарными теломерами наблюдалось повышение смертности от сердечно-сосудистых заболеваний в 3 раза, от инфекционных – в 8,5 раза [15]. В исследовании S. Brouilette и соавт. [22] было показано, что у молодых людей с более короткими теломерами риск развития преждевременного инфаркта миокарда оказался увеличен в 2,8-3,2 раза [22]. Зависимость сердечно-сосудистого риска от длины теломер наблюдали у пожилых людей [23]. Длина теломер лейкоцитов периферической крови имеет прогностическое значение при развитии сердечно-сосудистых заболеваний [24].

Хронический стресс

Для людей, живущих в условиях хронического стресса, характерна меньшая продолжительность жизни и раннее развитие возрастных болезней. Причиной стремительного укорочения теломер в данном случае может быть активация вегетативной нервной и нейроэндокринной систем с последующим выбросом глюкокортикоидных гормонов.

Наследственные дегенеративные заболевания

Результаты изучения особенностей хромосом пациентов с наследственными дегенеративными заболеваниями, характеризующимися преждевременным старением организма, в т. ч. аутосомно-доминантным врожденным дискератозом (синдром Цинссера-Энгмена-Коула), прогерией взрослых (синдром Вернера) и атаксией-телеангиэктазией (синдром Луи-Бар), указывают на важную роль, принадлежащую теломерам в процессах старения.

Приобретенные дегенеративные заболевания

Существуют доказательства роли теломер в развитии приобретенных дегенеративных заболеваний. Наиболее показательным примером является цирроз печени, при котором значительное повышение скорости обновления гепатоцитов сопровождается прогрессивным укорочением теломер. В результате клетки утрачивают способность к делению и погибают, что приводит к развитию печеночной недостаточности.

Риск развития слабоумия и сахарный диабет

В работах L. Hong и M. Sampson продемонстрирована взаимосвязь между длиной теломер и риском развития слабоумия, а также сахарным диабетом [25, 26].

Выводы

1. Концы линейных хромосом с 3`-конца ДНК заканчиваются повторяющимися последовательностями нуклеотидов – теломерами, которые синтезируются рибонуклеиновым ферментом теломеразой.
2. Структуры теломер одинаковы у всех позвоночных – (TTAGGG)n.
3. Укорочение теломер – ключевой фактор, запускающий развитие дегенеративных заболеваний и уменьшающий продолжительность жизни.
4. Длина теломер является прогностическим показателем риска заболеваний, их прогрессирования и преждевременной смертности, а также характеристикой снижения выживаемости у пациентов с ишемической болезнью сердца и инфекционными заболеваниями.
5. Измерение активности теломеразы может обеспечить более ранний прогноз геномной стабильности и долгосрочной жизнеспособности, чем длина теломер.
6. Оценка различных аспектов состояния теломер может помочь в прогнозировании течения различных заболеваний и предоставить новые возможности для профилактических и терапевтических вмешательств, в т. ч. временной активации эндогенной теломеразы.

Список литературы находится в редакции.

Наші знання – здоров'я пацієнтів!

СПІЛКА ОНКОУРОЛОГІВ УКРАЇНИ

НАЦІОНАЛЬНИЙ ІНСТИТУТ РАКУ
ЗАСНОВАНО У 1920 РОЦІ

ЗАПРОШЕННЯ

на ювілейну конференцію
ВІД УРОЛОГІЇ ДО ОНКОУРОЛОГІЇ:
ДОСЯГНЕННЯ ТА ПЕРСПЕКТИВИ

19-20 квітня 2018
м. Київ

Шановні колеги!

Від імені Спілки онкоурологів України та Національного інституту раку щиросердечно запрошуємо Вас прийняти участь в роботі ювілейної конференції **«ВІД УРОЛОГІЇ ДО ОНКОУРОЛОГІЇ: ДОСЯГНЕННЯ ТА ПЕРСПЕКТИВИ»**, присвяченій 10-річчю існування відділення пластичної та реконструктивної онкоурології Національного інституту раку, яка відбудеться в місті Києві з 19 по 20 квітня 2018 року.

Метою конференції є показ останніх досягнень в пластичній та реконструктивній урології та онкоурології, а також у скринінгу, ранній діагностиці та профілактиці онкоурологічних захворювань. Програма конференції, поряд із лекціями, передбачає пряму трансляцію з операційної та обговорення хірургічних втручань на органах сечостатевої системи.

Дотримуючись традицій наших попередніх конференцій, ми прагнемо забезпечити високий освітній рівень заходу, який дозволить Вам обмінятися інноваційними ідеями, знаннями та досвідом. Це сприятиме підвищенню кваліфікації учасників та позитивним змінам у щоденній клінічній практиці.

З великим задоволенням сподіваюсь Вас вітати в Києві!

З повагою,
проф. Стаховський Едуард Олександрович
Голова Спілки онкоурологів України

Місце проведення конференції:	**конференц-зал «Президент-готелю»** 1 поверх конференц-центру вул. Госпітальна, 12, м. Київ
Початок роботи конференції:	**19-20 квітня 2018 року о 09:00**
Офіційна мова конференції:	українська
Попередня реєстрація:	**www.souu.org.ua**
Реєстрація учасників конференції:	19-20 квітня 2018 року – з 08:00 до 13:00 (конференц-зал «Президент-готелю»).

німесулід

Німесил®

- 30 пакетиків, гранули для оральної суспензії[1]
- 100 мг німесуліду у кожному пакетику, по 100 мг два рази на добу[1]
- курс лікування до 15 діб[1]

Нестероїдний протизапальний засіб[1]

- більш низький ризик гастроінтестинальних геморагічних ускладнень у порівнянні з багатьма іншими НПЗП[2, 3]
- інгібує колагеназу (до 91,9%)[4*]
- інгібує IL-1β[5*], IL-6[5*, 6], IL-8[5*] та субстанцію "Р"[6]
- додаткове інгібування ФНП-α[**] (до 70%)[7*]

Інформація про рецептурний лікарський засіб для професійної діяльності спеціалістів в галузі охорони здоров'я.
Фармакотерапевтична група: нестероїдні протизапальні засоби. Код АТС М01А Х17.

Склад: 1 однодозовий пакет по 2 г гранул містить німесуліду 100 мг.

Показання: Лікування гострого болю. Лікування первинної дисменореї. Німесулід слід застосовувати тільки у якості препарату другої лінії. Рішення про призначення німесуліду повинно прийматися на основі оцінки усіх ризиків для конкретного пацієнта. **Німесулід слід застосовувати тільки у якості препарату другої лінії.**

Спосіб застосування та дози. Дорослим та дітям старше 12 років призначають 100 мг німесуліду (1 однодозовий пакет) 2 рази на добу після їди. Максимальна тривалість курсу лікування Німесилом – 15 діб.

Побічні дії. Анемія, еозинофілія, тромбоцитопенія, панцитопенія, пурпура, підвищена чутливість, анафілаксія, гіперкаліємія, відчуття страху,нНервозність, нічні жахливі сновидіння, запаморочення, головний біль, сонливість, енцефалопатія (синдром Рейє), нечіткий зір, вертиго (запаморочення), тахікардія, гіпертензія, геморагія, лабільність артеріального тиску, приливи, задишка, астма, бронхоспазм, діарея, нудота, блювання, запор, метеоризм, гастрит, кровотечі у травному тракті, виразка та перфорація 12 палої кишки або шлунка, біль у животі, диспепсія, стоматит, випорожнення чорного кольору, збільшення рівня ферментів печінки, гепатит, миттєвий (фульмінантний) гепатит, із летальним кінцем у тому числі, жовтяниця, холестаз, свербіж, висип, підвищена пітливість, еритема, дерматит, кропив'янка, ангіоневротичинй набряк, набряк обличчя, еритема поліформна, синдром Стівенса-Джонсона, токсичний епідермальний некроліз, дизурія, гематурія, затримка сечовипускання, ниркова недостатність, олігурія, інтерстиціальний нефрит, набряк, нездужання, астенія, гіпотермія.

Повний перелік показань, протипоказань, побічних ефектів, а також докладну інформацію про спосіб та особливості застосування препарату можна знайти в інструкції для медичного застосування препарату Німесил® від 16.04.2015 №222.

Виробник Німесил®: Лабораторіос Менаріні С.А. Альфонс XII, 587, 08918 Бадалона, Іспанія. Файн Фудс енд Фармасьютикалз Н.Т.М. С.П.А. Віа дель артіджіанато, 8/10 - 24041, Брембате (БГ), Італія.

---

[1] Інструкції для медичного застосування препарата Німесил® від 16.04.2015 №222.
[2] Laporte JR, Ibanez L, Vidal X, Vendrell L and Leone R. Upper Gastrointestinal Bleeding Associated with the Use of NSAIDs. Drug Safety 2004; 27 (6): 411-420.
[3] Castellsague J, Pisa F, Rosolen V, Drigo D, Riera-Guardia N, Giangreco M, Clagnan E, Tosolini F, Zanier L, Barbone F and Perez-Gutthann S. Risk of upper gastrointestinal complications in a cohort of users of nimesulide and other nonsteroidal anti-inflammatory drugs in Friuli Venezia Giulia, Italy. Pharmacoepidemiology and Drug Dafety 2013 Apr;22(4):365-75. doi: 10.1002/pds.3385. Epub 2012 Dec 11.
[4] Barracchini A, Franceschini N, Amicosante G, Oratore A, Minisola G, Pantaleoni G and Giulio di A. Can Non-steroidal Anti-inflammatory Drugs Act as Metalloproteinase Modulators? An In-vitro Study of Inhibition of Collagenase Activity. J. Pharm. Pharmacol. 1998; 50: 1417-1423, (адаптовано таб.1).
[5] Kimura T, Iwase M, Kondo G, Watanabe H, Ohashi M, Ito D, Nagumo M. Suppressive effect of selective cyclooxygenase-2 inhibitor on cytokine release in human neutrophils. Int Immunopharmacol. 2003 Oct;3(10-11):1519-28.
[6] Bianchi M, Broggini M, Balzarini P, Franchi S, Sacerdote P. Effects of nimesulide on pain and on synovial fluid concentrations of substance P, interleukin-6 and interleukin-8 in patients with knee osteoarthritis: comparison with celecoxib. Int J Clin Pract. 2007 Aug;61(8):1270-7. Epub 2007 Jun 22.
[7] Bennett A and Villa G. Nimesulide: an NSAID that preferentially inhibits COX-2, and has various unique pharmacological activities. Exp. Opin. Pharmacother., 1 (29), 277-286, 2000.

* Дослідження "in vitro".
**У високих концентраціях, експериментальні дослідження на тваринах.

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

BERLIN-CHEMIE MENARINI

РП № UA/9855/01/01
UA_Nim_03_2017_V2_Print. Затверджено до друку 28.07.2017