Здоров'я України
Здоров'я нації — добробут держави
ISSN 2412-4451
МЕДИЧНА ГАЗЕТА
№ 11-12 (432-433) червень 2018 р.
Передплатний індекс 35272
www.health-ua.com

Професор
Ральф Мосгес

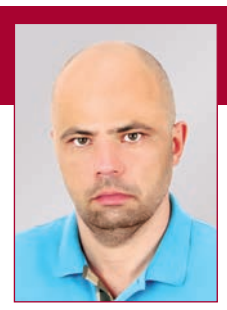
Современные достижения аллергологии и иммунологии

Читайте в рубриці ***Алергологія*** *на сторінці* **57**

Доктор медичних наук, професор
Владислав Поворознюк

Захворювання кістково-м'язової системи та вік: III міжнародний симпозіум

Читайте на сторінці **8**



Доктор медицинских наук
Владислав Мищенко

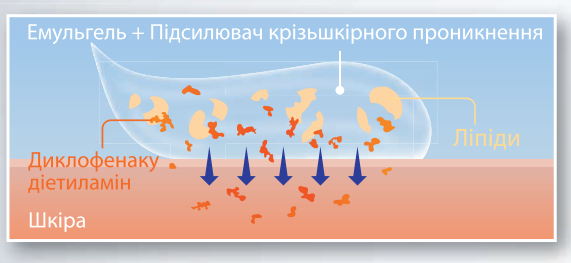
Постинсультные когнитивные нарушения: факторы риска, механизмы развития, лечение

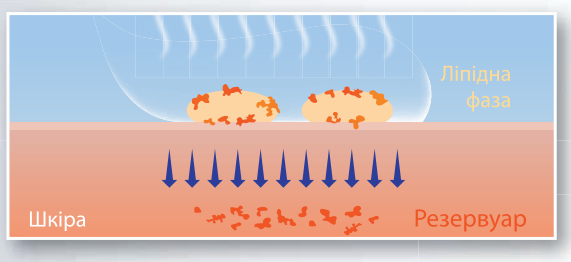
Читайте в рубриці ***Неврологія*** *на сторінці* **32**

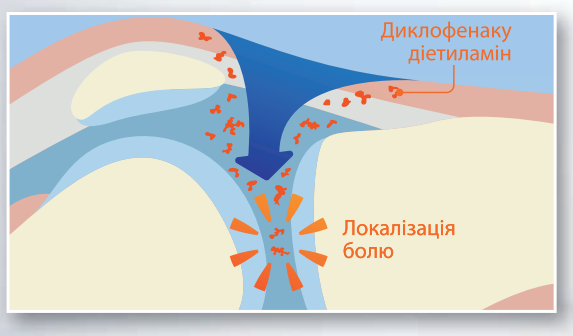
Полегшує хронічний біль до 12 годин[1,2]

gsk

12 ГОДИН







Форма випуску: емульгель для зовнішнього застосування

- Комбінація емульсії та гелю сприяє швидкому поглинанню засобу шкірою[3,4]

Містить підсилювач крізьшкірного проникнення

- Допомагає збільшити швидкість проникнення діючої речовини крізь шкіру[5-8]

Допомагає полегшити навіть сильний біль на тривалий час

- На відміну від таблеток, що потрапляють у шлунок, Вольтарен Форте діє прямо на суглоб та зменшує біль до 12 годин саме там, де потрібно[2,9]

Радість руху

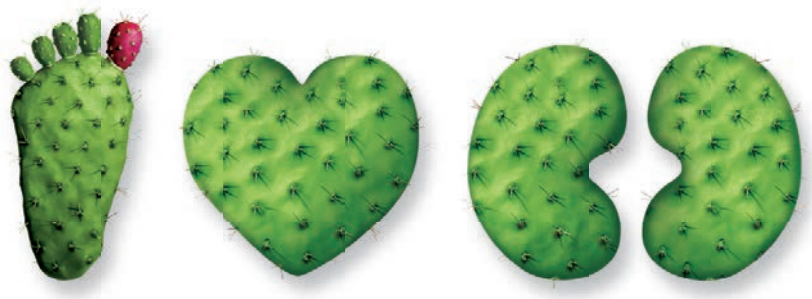
Інформація для медичних та фармацевтичних працівників, а також для розповсюдження в рамках спеціалізованих заходів з медичної тематики.

Посилання:
1. Chou R. et al. Analgesics for Osteoarthritis: An Update of the 2006 Comparative Effectiveness Review. Comp. Effect. Rev. No. 38. AHRQ Publication No. 11(12)-EHC076-EF, 2011. 2. Predel HG, et al. Med Sci Sports Exerc 2012;44:1629–36. 3. Ajazuddin AA, et al. J Control Release 2013;171:122–32. 4. Zacher J, et al. Curr Med Res Opin 2008;24:925–50. 5. Novartis. Voltaren Emulgel 2% with Various Oleyl Alcohol Content (0.5, 0.75 and 1.0%) and Voltaren Emulgel 1% – Comparison of In Vitro Human Skin Permeation, 2012. 6. Novartis. Diclofenac: Voltaren Emulgel Extra Strength 2% and Voltaren Emulgel 1% – Comparison of In Vitro Human Skin Permeation, 2011. 7. Irish Health Products Regulatory Authority. Public Assessment Report for Voltarol Emulgel Extra Strength 2%, 2016. Available at: https://www.hpra.ie/img/uploaded/swedocuments/LicenseSPC_PA0030-045-003_120220161250 54.pdf. 8. Ministry of Healthcare of the Russian Federation. Voltaren® Emulgel® Prescribing Information. 9. Brune K. Curr Med Res Opin 2007;23:2985–95. Вольтарен® Форте, емульгель для зовнішнього застосування 2,32 %. Р.П. № UA/1811/01/02 від 05.03.2014. 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/CHVOLT/0014/17, дата виготовлення: березень 2017 р.

* Загальний наклад із 15.08.2014.

33 000 примірників*

Симптоматична гіперурикемія[1]*



Мультисистемне захворювання

Йти до мети. Щодня [2-4]

* Лікування хронічної гіперурикемії при захворюваннях, що супроводжуються відкладанням кристалів уратів, у тому числі при наявності тофусів та/або подагричного артриту в даний час чи в анамнезі.

1. Інструкція для медичного застосування препарату Аденурік® від 19.03.2018 р.
2. Tausche AK, et al. Rheumatol Int 2014;34:101-9
3. Khanna D, et al. Arthritis Care Res (Hoboken) 2012;64:1431-46
4. Richette P, et al. Ann Rheum Dis 2016;0:1–14

Не рекомендовано

використання фебуксостату у хворих на ішемічну хворобу серця та/або застійну серцеву недостатність.[1]

Склад: *діюча речовина:* 1 таблетка, вкрита плівковою оболонкою, містить фебуксостату 80 мг або 120 мг. **Лікарська форма.** Таблетки, вкриті плівковою оболонкою. **Фармакотерапевтична група.** Лікарські засоби для лікування подагри. Лікарські засоби, що пригнічують утворення сечової кислоти. Код АТХ М04А А03. ***Показання.*** Лікування хронічної гіперурикемії при захворюваннях, що супроводжуються відкладанням кристалів уратів, у тому числі при наявності тофусів та/або подагричного артриту в даний час чи в анамнезі. АДЕНУРІК® показаний дорослим пацієнтам. ***Протипоказання.*** Гіперчутливість до активної речовини або до будь-якої іншої допоміжної речовини препарату. ***Спосіб застосування та дози.*** Подагра. Рекомендована доза АДЕНУРІКУ® становить 80 мг 1 раз на добу перорально, незалежно від прийому їжі. Якщо концентрація сечової кислоти в сироватці крові перевищує 6 мг/дл (357 мкмоль/л) після 2-4 тижнів лікування, дозу АДЕНУРІКУ® можна підвищити до 120 мг 1 раз на добу. Ниркова недостатність. Пацієнтам із порушенням функції нирок легкого або помірного ступеня корекція дози не потрібна. У пацієнтів з тяжким порушенням функції нирок (кліренс креатиніну < 30 мл/хв) ефективність та безпечність лікарського засобу вивчені недостатньо. Для перорального застосування. АДЕНУРІК® застосовується перорально незалежно від прийому їжі. ***Побічні реакції.*** Найчастішими побічними реакціями у клінічних дослідженнях (4072 пацієнти, що застосовували дозу від 10 до 300 мг) та в процесі постмаркетингового нагляду у пацієнтів з подагрою були загострення (напади) подагри, порушення функції печінки, пронос, нудота, головний біль, висипання та набряки. Ці реакції мали, у більшості випадків, легкий та середній ступінь тяжкості. Не рекомендовано використання фебуксостату у хворих на ішемічну хворобу серця та/або застійну серцеву недостатність. ***Категорія відпуску.*** За рецептом.
Виробник. Менаріні – Фон Хейден ГмбХ, Лейпцігер штрасе 7-13, 01097 Дрезден, Німеччина.
За детальною інформацією звертайтесь до Інструкції для медичного застосування препарату Аденурік®, затвердженої зі змінами наказом МОЗ України №506 від 19.03.2018 р.
Інформація про рецептурний лікарський засіб для використання у професійній діяльності медичними та фармацевтичними працівниками.
Р. П. №UA/13527/01/01, №UA/13527/01/02
Аденурік ® є зареєстрованою торгівельною маркою "Teijin Pharma Limited" Tokyo, Japan

UA_Adn_04_2018_V1_Print. Дата затвердження до друку: 08.06.2018

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

BERLIN-CHEMIE MENARINI

Подагра: стара та нова ера захворювання

За матеріалами міжнародного симпозіуму, 1-3 березня, м. Львів

На початку березня у Львові відбувся III міжнародний симпозіум «Захворювання кістково-м'язової системи та вік», присвячений 60-й річниці заснування ДУ «Інститут геронтології ім. Д.Ф. Чеботарьова НАМН України». У рамках заходу було організовано круглий стіл «Подагра: нова та стара ера захворювання», модераторами якого виступили професор кафедри терапії і ревматології Національної медичної академії післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика (м. Київ), доктор медичних наук Н.М. Шуба, керівник відділу клінічної фізіології і патології опорно-рухового апарату ДУ «Інститут геронтології ім. Д.Ф. Чеботарьова НАМН України» (м. Київ), президент Української асоціації остеопорозу та Української асоціації менопаузи, андропаузи та захворювань кістково-м'язової системи, член правління Міжнародної асоціації остеопорозу (IOF), президент Українського підрозділу EVIDAS, віце-голова Наукового медичного товариства геронтологів і геріатрів України, доктор медичних наук, професор В.В. Поворознюк і головний ревматолог Киргизької Республіки, президент Асоціації остеопорозу Киргизстана, кандидат медичних наук, доцент О.В. Лобанченко (м. Бішкек).

Доповідь **професора Н.М. Шуби** стосувалася підходів до лікування асимптомної та симптомної гіперурикемії. За визначенням, гіперурикемія – це порушення обміну сечової кислоти (СК) з підвищенням її рівня в плазмі крові понад 360 мкмоль/л у чоловіків і 320 мкмоль/л у жінок. Гіперурикемія може формувати клінічно маніфестну подагру. Протягом останнього десятиліття фундаментальні епідеміологічні й експериментальні дослідження довели значну роль СК як незалежного фактора ризику розвитку кардіоваскулярних і ниркових патологічних станів, особливо в пацієнтів з цукровим діабетом (ЦД) 2 типу, артеріальною гіпертензією (АГ) і серцевою недостатністю.

Американське дослідження NHANES (2007-2008) показало, що, хоча поширеність подагри становить 5,9% серед чоловіків і 2% серед жінок, розповсюдженість гіперурикемії є значно вищою й дорівнює 21,2% у чоловічій і 21,6% у жіночій популяції. Це ж дослідження виявило значне зростання частоти подагри порівняно з попереднім аналогічним аналізом, проведеним у 1988-1994 рр.

Сучасний стиль життя з низькими енергетичними витратами, надмірним вживанням висококалорійної їжі та солі, частими стресами призводить до формування метаболічних розладів, зокрема дисліпідемії та гіперурикемії. Унаслідок цих розладів можуть розвиватися АГ, ЦД, подагра, які, своєю чергою, можуть спричиняти передчасну інвалідність і зростання смертності на популяційному рівні.

Безпосередньою причиною виникнення гіперурикемії та подагри є так званий гіперурикемічний каскад. Багата пуринами дієта, нуклеїнові кислоти тканин та ендогенний синтез пуринів зумовлюють збільшення вмісту СК у крові. Гіперпродукцію СК на тлі її гіпоекскреції розглядають як причину гіперурикемії. Наслідками останньої є субклінічне відкладання кристалів СК у тканинах організму, подагра, а також її ускладнення (ниркові прояви, приєднання кардіоваскулярних подій, зростання ризику смерті).

Центральною ланкою біохімічних основ гіперурикемічного каскаду є ксантиноксидаза (КО), яка катаболізує пурини до СК. Генетична схильність і надмірне пуринове навантаження призводять до кількісних та якісних змін КО, що супроводжується оксидативним стресом й асимптомною гіперурикемією. Оксидативний стрес спричиняє інсулінорезистентність, ендотеліальну дисфункцію та окислення холестерину ліпопротеїнів низької щільності. Своєю чергою, негативні результати асимптомної гіперурикемії включають мітохондріальний оксидативний стрес, зниження біодоступності оксиду азоту, стимуляцію ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (РААС), підвищення ліпогенезу й окислення жирних кислот.

Кристали СК фагоцитуються макрофагами (зокрема, моноцитами), де зумовлюють активацію інфламасом і каспазного шляху. У результаті цих процесів неактивний інтерлейкін (ІЛ) 1α переходить в активний ІЛ-1β – потужний медіатор запалення, здатний спричиняти міграцію нейтрофілів. Ще одним ефектом цього ІЛ є розвиток дисфункції ендотелію. Цікаво, що подібна активація інфламасом під впливом холестерину передує розвитку атеросклеротичних уражень. Асимптомна гіперурикемія також корелює з підвищенням низки маркерів запалення (кількість лейкоцитів, С-реактивний білок, ІЛ-1, 6, 18; фактор некрозу пухлини) (Duewell P. et al., 2010; Rotherbacher T. et al., 2012; Inaba S. et al., 2013).

Розвиток АГ за умов гіперурикемії може відбуватися різними шляхами. На ранній стадії гіперурикемія активує РААС та знижує рівень оксиду азоту, що призводить до вазоконстрикції. На більш пізніх стадіях надходження СК у непосмуговані клітини судин зумовлює їх проліферацію, розвиток вторинного артеріосклерозу та порушення натрійурезу, а далі – виникнення чутливої до солі АГ. У першому випадку патологічні процеси можливо зупинити за допомогою уратознижувальної терапії, натомість у разі АГ подібний вплив на її патогенез неможливий (Mazzali M. et al., 2009).

Гіперурикемія також асоціюється з розвитком ожиріння, ЦД 2 типу, метаболічного синдрому. Метааналіз 11 проспективних когортних досліджень за участю 42 834 пацієнтів показав, що з кожним підвищенням рівня СК на 59,5 мкмоль/л (1 мг/дл) ризик виникнення ЦД 2 типу зростає на 17% (Galvan A. et al., 1995; Choi H.K. et al., 2007; Lv Q. et al., 2017).

Суттєву роль у патогенезі гіперурикемії та споріднених патологічних станів відіграють КО-залежні вільні радикали, здатні знижувати перфузію і скоротливість міокарда, зумовлювати його ремоделювання, підвищувати тонус судин, збільшувати рівень мозкового натрійуретичного пептиду, погіршувати перфузію периферійних тканин, спричиняти дисфункцію ендотелію. Усі ці ланки призводять до прогресування хвороб, пов'язаних з надмірним умістом СК.

Серцева недостатність супроводжується зростанням рівня СК через переважання катаболічних процесів над анаболічними, загибель клітин, гіпоксію тканин, активацію імунних реакцій, що опосередковують зростання активності КО, а також унаслідок порушення функції нирок і частої діуретичної терапії, які зменшують екскрецію СК. Своєю чергою, в нирках надлишок СК призводить до збільшення синтезу реніну та зменшення утворення оксиду азоту, розвитку інтерстиційного запалення й аферентної артеріопатії в поєднанні з інтерстиційним фіброзом (Feig D.I. et al., 2008; Kelkar A. et al., 2011).

Отже, постає питання: чи можливо попередити кардіоваскулярні та ренальні ускладнення, нормалізувавши рівень СК? Дані низки досліджень вказують на чіткий зв'язок між нормалізацією рівня СК та покращенням ендотеліальної функції. Така тенденція продемонстрована для хворих із застійною серцевою недостатністю, ЦД 2 типу, синдромом обструктивного апное уві сні, метаболічним синдромом, хронічними хворобами нирок, асимптомною гіперурикемією (Kanbay M. et al., 2013).

Рекомендації щодо лікування гіперурикемії залежать від рівня СК (рис.). Терапія передбачає застосування лікарських засобів, що гальмують продукцію СК (інгібітори КО алопуринол та фебуксостат); препаратів, що сприяють виведенню СК (пробенецид, бензбромарон, лезинурад); інших медикаментів, що зменшують рівень уратів (аторвастатин, лосартан) (Daskalopoulou S.S. et al., 2005; Yamanaka H., 2012).

Лікування із застосуванням інгібіторів КО сприяє покращенню функції ендотелію та зменшенню оксидативного стресу в пацієнтів з ішемічною хворобою серця; збільшенню толерантності до фізичного навантаження у хворих на стабільну стенокардію; зменшенню захворюваності та смертності серед осіб із застійною серцевою недостатністю та подагрою в анамнезі. Водночас лікарські засоби, що підвищують виведення СК (пробенецид, бензбромарон), не чинять сприятливого впливу на функцію ендотелію та стан гемодинаміки (George J. et al., 2006; Ogino K. et al., 2010; Harzand A. et al., 2012). Порівняльні дослідження встановили, що фебуксостат більш виражено пригнічує КО, ніж алопуринол (Malik U.K. et al., 2011).

Фермент ксантиноксидоредуктаза в організмі представлений у вигляді двох взаємозамінних форм: ксантиндегідрогенази (конституційна відновлена форма) та КО (окислена форма) (Pacher P. et al., 2006). Саме КО відповідальна за утворення активних форм кисню, які згодом спричиняють ушкодження тканин. Алопуринол пригнічує тільки відновлену форму ксантиноксидоредуктази, тобто ксантиндегідрогеназу, натомість непуриновий інгібітор КО фебуксостат здатен гальмувати обидві ізоформи, що супроводжується більш ефективним інгібуванням механізмів гіперурикемії. Додатковою перевагою фебуксостату є відсутність необхідності в корекції дози у пацієнтів літнього віку, хворих з легким порушенням функції печінки та легким/помірним порушенням функції нирок. Також не потрібно коригувати дозу в осіб, які паралельно приймають колхіцин, індометацин, напроксен, гідрохлортіазид, інгібітори CYP2D6 (кларитроміцин).

У дослідженні NU-FLASH було показано, що порівняно з алопуринолом фебуксостат має потужніший уратознижувальний, нефропротекторний, антиоксидантний та антиатерогенний ефекти. Це випробування також продемонструвало, що лікування фебуксостатом може покращувати довгостроковий прогноз (Sezai A., 2015).

Наприкінці виступу доповідач назвала препарати, що можуть знижувати рівень СК (лосартан, блокатори кальцієвих каналів, статини, фенофібрат) чи підвищувати його (діуретики, β-блокатори, ацетилсаліцилова кислота (АСК) у низьких дозах). Цю інформацію слід враховувати при підборі антигіпертензивної терапії пацієнтам із подагрою чи гіперурикемією.

Продовження на стор. 7.

СУФЕР®
Sufer®

ЗАЛІЗА (III)-ГІДРОКСИД САХАРОЗНИЙ КОМПЛЕКС
без декстрану[1]

Fe

ВНУТРІШНЬОВЕННИЙ ПРЕПАРАТ ЗАЛІЗА
для швидкої клінічної і гематологічної корекції дефіциту гемоглобіну

в 2 рази швидше

у порівнянні з іншими формами препаратів заліза[2]

ЮРіЯ·ФАРМ

www.uf.ua

Лідер ринку інфузійних препаратів України

REGISTERED COMPANY ISO 9001: 2009

GOOD MANUFACTURING PRACTICE GMP

ІНФОРМАЦІЯ ПРО ЛІКАРСЬКИЙ ПРЕПАРАТ СУФЕР®. СКЛАД. Діюча речовина: 1 мл розчину містить 20 мг заліза у вигляді заліза (III) гідроксид сахарозного комплексу. **ЛІКАРСЬКА ФОРМА.** Розчин для внутрішньовенних ін'єкцій. **ФАРМАКОТЕРАПЕВТИЧНА ГРУПА.** Антианемічні засоби для парентерального введення. Препарати заліза. Код АТС. B03A C02. **ПОКАЗАННЯ.** Залізодефіцитні стани: при необхідності швидкого поповнення заліза (тяжка постгеморагічна анемія, терапія еритропоетином); при неефективності терапії пероральними препаратами заліза (синдром порушеного кишкового всмоктування, хронічний ентероколіт, неспецифічний виразковий коліт, після резекції шлунка, тонкого кишечнику). **СПОСІБ ЗАСТОСУВАННЯ ТА ДОЗИ.** Суфер® вводиться тільки внутрішньовенно, шляхом довготривалої ін'єкції чи краплинно, а також у венозну ділянку діалізної системи. Засіб не призначений для внутрішньом'язового введення. Внутрішньовенне краплинне введення. Суфер® бажано вводити шляхом краплинної інфузії, щоб зменшити ризик розвитку артеріальної гіпотензії і небезпеку попадання розчину в навколовенний простір. Внутрішньовенне струминне введення. Суфер® можна також вводити внутрішньовенно повільно у вигляді нерозведеного розчину зі швидкістю 1 мл за хвилину (5 мл (100 мг заліза) вводиться за 5 хв), але максимальний об'єм розчину не повинен перевищувати 10 мл (не більше 200 мг заліза) за одну ін'єкцію. Суфер® можна вводити безпосередньо у венозну ділянку діалізної системи, суворо дотримуючись правил проведення для внутрішньовенної ін'єкції. **ПРОТИПОКАЗАННЯ.** Гіперчутливість до компонентів препарату. Анемія, не пов'язана з дефіцитом заліза. Наявність ознак перенасичення організму залізом (гемосидероз, гемохроматоз) або порушення процесу його виведення. **ПОБІЧНА ДІЯ.** Всі симптоми спостерігалися дуже рідко (частота виникнення < 0,01 % і > 0,001 %) і були тимчасовими; з боку нервової системи: запаморочення, головний біль, втрата свідомості, парестезії; з боку серцево-судинної системи: серцебиття, тахікардія, артеріальна гіпотензія, колаптоїдний стан, відчуття жару, приливи крові, периферичні набряки; з боку дихальної системи: бронхоспазм, задишка; з боку травної системи: біль в животі, біль в епігастрії, діарея, втрата смаку, нудота, блювання; з боку шкірних покривів: еритема, свербіння, висип, порушення пігментації, підвищення пітливості; з боку опорно-рухового апарату: артралгія, біль в спині, набряк суглобів, м'язовий біль, біль в кінцівках; з боку імунної системи: анафілактоїдні (псевдоалергічні) реакції, набряк гортані, обличчя; порушення загального характеру: астенія, біль в грудях, відчуття тягаря в грудях, слабкість, нездужання, блідість, підвищення температури тіла, озноб; реакції в місці ін'єкції біль і набряк. **КАТЕГОРІЯ ВІДПУСКУ.** За рецептом. **ЛІТЕРАТУРА:** 1. Інструкція з медичного застосування препарату «СУФЕР®». 2. Al-Momen A.K., Al-Meshari A., Al-Nuaim L., Saddique A., Abotabib Z., Khashogji T., Abbas M. Intravenous iron sacrose complex in the treatment of iron deficiency anemia during pregnancy// Eur.J. of Obstetr. and Gynecol. and Repr.Biol.- 1996.-Vol. 69.-P.121-124. Інформація для професійної діяльності медичних і фармацевтичних працівників. РСМОЗ України № UA/13269/01/01 від 04.10.2013 №860. Перед використанням слід обов'язково ознайомитися з повною інструкцією з медичного застосування і загальними застереженнями. Розробка макету: ТОВ «Бі-Брайт Медіа».

F. Casellas-Jordá, I. Vera-Mendoza, M. Barreiro-de-Acosta и соавт.

Лечение железодефицита и железодефицитной анемии у больных воспалительными заболеваниями кишечника: результаты исследования Gestiona Hierro-EII

Железодефицитная анемия (ЖДА) является типичным осложнением или характерным проявлением воспалительных заболеваний кишечника (ВЗК). Ее распространенность значительно варьирует в различных исследованиях: по данным разных авторов, 10-75% пациентов с ВЗК страдают ЖДА. Развитию анемии при ВЗК придается большое значение, т. к. она ассоциирована со снижением качества жизни, увеличением потребности в ресурсах системы здравоохранения, более агрессивным течением заболевания, ростом частоты госпитализации и хирургических вмешательств. Такие симптомы, как усталость и астения, значительно ухудшают качество жизни пациентов с ВЗК и характерны для анемии. Нивелирование усталости является основной целью терапии у 14% больных ВЗК, и при их лечении необходимо учитывать наличие ЖДА/железодефицита. Кроме того, ЖДА является маркером болезни Крона (БК) и развивается на фоне высокой активности воспалительного процесса. Железодефицит даже без сопутствующей ЖДА признан фактором, ассоциированным со снижением качества жизни.

Данные доказательной медицины свидетельствуют, что терапия ЖДА/железодефицита при ВЗК нуждается в совершенствовании. Например, в когортном популяционном исследовании ICURE, проведенном в Упсале, выявлено, что только 46% больных ЖДА используют заместительную терапию препаратами железа или гемотрансфузию. В ходе других исследований, например German AnaemIBD Study, охватившего данные пациентов 55 немецких госпиталей, подтверждено тот факт, что лечению ЖДА не уделяется должного внимания. В упомянутом исследовании установлено, что только 43,5% больных ЖДА и ВЗК получают терапию по поводу ЖДА. Опрос, проведенный среди пациентов – членов Европейской федерации ассоциаций пациентов с болезнью Крона и язвенным колитом (European Federation of Crohn's and Ulcerative Colitis Associations, EFCCA), продемонстрировал, что 33% больных ВЗК и ЖДА не получают лечения по поводу ЖДА.

Помимо недостаточного охвата терапией, можно повлиять на другие аспекты повседневного лечения ВЗК-ассоциированной ЖДА. Одним из таких аспектов является применение внутривенных (в/в) форм препаратов железа. В руководстве Европейской организации по изучению болезни Крона и колита (European Crohn's and Colitis Organisation, ECCO) подчеркивается, что в/в введение, а не пероральный прием препаратов железа следует рекомендовать в качестве терапии первой линии при ЖДА и клинически активном течении ВЗК. Однако в/в введение препаратов железа достаточно редко используется в клинической практике и, к сожалению, на протяжении последних нескольких лет ситуация в этом отношении не улучшилась.

Информация, раскрывающая особенности лечения ЖДА в реальной клинической практике, немногочисленна. По данным исследования REGIS, проведенного в Испании с участием госпитализированных больных ЖДА, обусловленной патологией желудочно-кишечного тракта, железодефицит диагностируют у многих стационарных больных ВЗК (54% пациентов с БК; 85% больных язвенным колитом). При поступлении ЖДА выявляют у 50% пациентов, при выписке – у 45%. Следовательно, можно сделать вывод о недостаточно эффективном лечении.

Вышеизложенные факты послужили основанием для разработки проекта Gestiona Hierro-EII. Это исследование задумывалось как специфический онлайн-опрос членов Испанского общества патологии органов пищеварения (Sociedad Española de Patologia Digestiva, SEPD), основной целью которого являлось изучение реальных клинических особенностей состояний, спровоцированных железодефицитом или ЖДА у больных ВЗК. Также учитывались клинический статус пациентов, схемы введения препаратов и альтернативные методы лечения, определялись возможности по улучшению эффективности терапии.

Материалы и методы

Инициатива Gestiona Hierro-EII представляет собой проспективное обсервационное исследование, основанное на структурном онлайн-наблюдении за членами Испанского общества патологии органов пищеварения (Sociedad Española de Patología Digestiva, SEPD). В рамках проекта Gestiona Hierro-EII разработан перечень вопросов, освещавших различные аспекты лечения ЖДА и железодефицита у больных ВЗК. Они включали пункты относительно рекомендаций, принципиального подхода к терапии, стажа гастроэнтерологической практики, возможных ограничивающих факторов и потребностей врачей. Окончательный вариант опросника состоял из 48 вопросов и был разделен на 4 части: демографические параметры, контролируемые показатели (критерии, параметры, время), ведение пациента с анемией (режимы, дозы, способы введения, продолжительность наблюдения), ограничивающие факторы / потребности врачей (несвоевременность назначения, инфраструктура, обучение).

Процедура

Приглашения рассылали практикующим врачам, членам SEPD (исходное количество участников – 1561 клиницист), по электронной почте, а также размещали оповещения на информационных каналах общества (веб-странице, в новостных бюллетенях, информационном журнале Info-SEPD). Участников просили пройти онлайн-опрос, используя платформу Formularios-SEPD в период с 24 апреля по 22 мая 2017 г. Впоследствии проанализировали все полностью заполненные анкеты.

Результаты

Всего получено 122 полностью заполненных опросника, что составило 8% от общего количества участников. В общем: 51,6% респондентов были моложе 40 лет, 84,4% работали в городах с населением >50 тыс. жителей, стаж работы 55,7% опрошенных составлял <10 лет, 69,7% работали в высокоспециализированной университетской клинике, 52,5% респондентов являлись лицами женского пола.

Мониторинг ЖДА

Респонденты полагали, что ЖДА/железодефицит являются типичными проявлениями ВЗК, которые возникают у 34,1% пациентов. Вероятно, поэтому почти все гастроэнтерологи (97,5%) считали необходимым контролировать течение ЖДА у больных ВЗК, несмотря на активность заболевания. Большинство специалистов назначали лабораторные исследования для определения активности воспалительного процесса, необходимые впоследствии для диагностики ЖДА у больных ВЗК. С этой целью наиболее часто определяли концентрации С-реактивного протеина (90,8%) и фекального кальпротектина (89,1%), проводили колоноскопию (31,1%). Частнопрактикующие врачи чаще рекомендовали проведение колоноскопии, чем специалисты, работающие в государственных учреждениях (45,9 vs 24,4% соответственно; p<0,05).

Практически все респонденты (85,1%) каждые 3-6 мес выполняли диагностический поиск возможной ЖДА у больных БК и неспецифическим язвенным колитом. Для диагностики ЖДА применяли различные лабораторные исследования. Наиболее часто прибегали к определению концентрации гемоглобина и уровня ферритина. Гематокрит в качестве маркера ЖДА использовали преимущественно специалисты с большим опытом работы (87,0 vs 70,6% врачей со стажем работы больше и меньше 10 лет соответственно; p<0,03). Выбор метода обследования не зависел от места работы, профессиональной активности или количества больных (p>0,05 во всех случаях).

Лечение ЖДА

Половина респондентов инициировала лечение ЖДА только при появлении значимой клинической симптоматики, другая половина опрошенных основывалась исключительно на лабораторных показателях и не принимала во внимание выраженность симптомов (51,6 vs 48,4% соответственно). Большинство частнопрактикующих врачей начинали лечение ЖДА при манифестации клинических проявлений (67,6 vs 44,7% частнопрактикующих врачей и сотрудников государственных учреждений соответственно; p<0,02). Среди лабораторных показателей, определение которых считалось необходимым для инициации терапии препаратами железа, наиболее часто использовали: ферритин (78,7%), гемоглобин (70,5%), индекс насыщения трансферрина (48,4%) и содержание железа в сыворотке крови (32,8%). Значения гематокрита оценивали только у 19,7% участников, хотя опытные клиницисты чаще прибегали к определению этого показателя для начала терапии, чем начинающие врачи (29,6 vs 11,8% соответственно; p<0,014). Следовательно, 63,9% врачей назначали препараты железа при снижении уровня гемоглобина ниже 12 г/дл у женщин и 13 г/дл у мужчин, а 73,8% специалистов назначали препараты железа при условии пониженного уровня ферритина даже при нормальных показателях гемоглобина.

Решение о применении препаратов железа, предназначенных для перорального приема или парентерального введения, часто основывалось на уровне гемоглобина (84,4% случаев), тогда как активность ВЗК учитывали только 68,9% практикующих врачей. Фактически только 13,1% респондентов не назначали пероральные препараты железа при обострении заболевания. Замечено, что 63,9% гастроэнтерологов учитывали предпочтения пациентов, а 31,1% врачей принимали во внимание стоимость лечения с применением пероральных и в/в форм препаратов железа. Выбор препарата не зависел от демографических характеристик.

При проведении динамического наблюдения за состоянием больных ЖДА использовали следующие лабораторные критерии: гемоглобин (99,2% респондентов), ферритин (95,1%), индекс насыщения трансферрина (76,2%), средний корпускулярный объем эритроцитов (74,6%). Выбор показателя для мониторинга ЖДА определялся стажем практической деятельности: специалисты с >10-летним опытом работы и частнопрактикующие врачи чаще прибегали к определению среднего корпускулярного объема (p<0,04) и гематокрита (p<0,018). Большинство респондентов контролировали течение ЖДА каждые 3 мес (67,2%). Наиболее часто для лечения ВЗК-ассоциированной ЖДА применяли пероральные формы препаратов железа, реже – предназначенные для в/в введения, внутримышечный способ рекомендовали только 4,9% специалистов.

Лечение пероральными формами препаратов железа

Важным аспектом лечения ЖДА препаратами железа, предназначенными для перорального приема, является продолжительность терапии. Большинство врачей рекомендовали прием препаратов железа вплоть до нормализации лабораторных показателей (в 50,8% случаев – до стабилизации уровня ферритина, в 12,3% случаев – гемоглобина). Однако 29,5% респондентов назначали терапию пероральными формами препаратов железа на протяжении строго фиксированного промежутка времени, не учитывая значения лабораторных показателей. В соответствии с рекомендациями по применению пероральных форм препаратов железа лечебное голодание не рекомендовали 33,6% опрошенных. Подавляющее большинство гастроэнтерологов (92,6%) перед назначением пероральных форм препаратов железа учитывали пожелания пациента, а также их переносимость. Как оценивалась переносимость пероральных форм препаратов железа? Практически половина респондентов (53,3%) диагностировала непереносимость после применения двух препаратов железа, тогда как 36,1% опрошенных устанавливали факт непереносимости после применения >2 пероральных препаратов. Критерии неэффективности терапии пероральными формами препаратов железа представлены в табл. 1.

Лечение в/в формами препаратов железа

Основные показания для в/в введения препаратов железа приведены в табл. 2. Фактически большинство практикующих врачей назначало в/в формы препаратов железа только при неэффективности или непереносимости пероральных форм, очень редко в/в метод введения использовали в качестве терапии первой линии.

Продолжение на стр. 6.

СПРАВКА «ЗУ»

Информация для профессиональной деятельности врачей и фармацевтов

Среди множества железосодержащих препаратов, зарегистрированных на украинском фармацевтическом рынке, особо выделяется препарат Суфер, представляющий собой гидроксидсахарозный комплекс железа (III). Суфер производит один из флагманов отечественной фармацевтической индустрии – компания «Юрия-Фарм». Он предназначен для быстрой клинической и гематологической коррекции дефицита гемоглобина и дефицита железа посредством исключительно внутривенной капельной или струйной инъекции. Препарат выпускается в ампулах по 5 мл № 5 в упаковке и во флаконах 10 мл и 100 мл растворителя (NaCl-Солювен) в упаковке; 1 мл раствора содержит 20 мг железа; непосредственно перед введением Суфера содержимое флакона следует растворить в 0,9% растворе хлорида натрия в соотношении 1:20. Стандартная доза Суфера составляет 5-10 мл (100-200 мг) железа 1-3 раза в неделю в зависимости от уровня гемоглобина. Более детальная информация по особенностям применения Суфера представлена в инструкции к препарату.

F. Casellas-Jordá, I. Vera-Mendoza, M. Barreiro-de-Acosta и соавт.

Лечение железодефицита и железодефицитной анемии у больных воспалительными заболеваниями кишечника: результаты исследования Gestiona Hierro-EII

Продолжение. Начало на стр. 5.

В действительности только 14,8% врачей назначали в/в формы препаратов железа при обострении заболевания, как это рекомендовано действующими практическими руководствами. Доза в/в форм препаратов железа рассчитывалась преимущественно в зависимости от потребности пациента с использованием формулы Ганзони (38,5%) или упрощенной формулы ECCO (27,0%). Однако 34,4% респондентов применяли стандартные дозы в зависимости от состояния пациента. Кроме того, большинство практикующих врачей (63,1%) полагало, что инструменты, предназначенные для расчета потребности в в/в формах препаратов железа, не полностью отражают реальные потребности пациента в нем.

Большинство (90,2%) участников полагало, что в/в введение препаратов железа в условиях стационара способно оптимально удовлетворить все потребности пациента. Это, вероятно, связано с тем фактом, что многие профессионалы (81,1%) могли назначить терапию препаратами железа в высоких дозах, тогда как 12,3% респондентов использовали только препараты в низких дозах. Зафиксирована значительная гетерогенность в отношении подхода с назначением высоко- и низкодозовой терапии, что зависело от лекарственных средств, использовавшихся в каждом центре. Большинство опрошенных (51,2%) в ряде случаев назначали повторные инъекции в дозе 500 мг или <1 г. Только 33,1% врачей использовали однократные или повторные инъекции в дозе ≥1 г в соответствии с действующими рекомендациями. Показания для назначения в/в форм препаратов железа в высоких дозах приведены в таблице 3.

Ограничения/потребности для назначения в/в терапии железом

Потенциальным фактором, ограничивающим возможности использования подхода в/в введения препаратов железа, являлось время, необходимое для инфузии препарата. Однако в связи с этим отмечена положительная тенденция: 15,6% респондентов заявили, что они используют однократное в/в введение препаратов железа, а 64,8% опрошенных предпочитают проводить инфузии в течение 1 нед. Замедленное введение (>2 нед) использовали 3,3% врачей. Другие факторы, ограничивающие в/в введение препаратов железа, перечислены в табл. 4.

Потребность в обучении

Получить дополнительную информационную поддержку и профессиональную подготовку в отношении лечения ВЗК-ассоциированной ЖДА хотели бы 84,4% респондентов (табл. 5). На протяжении последних трех лет 54,9% опрошенных не посещали никаких специализированных тренингов. Выраженная потребность в обучении может быть удовлетворена различными способами, наиболее предпочтительными являлись дистанционное обучение (47,6%), обучение в классе (21,4%) и смешанный подход. Только 11,7% врачей хотели бы получить письменные материалы для самостоятельного изучения.

Обсуждение

Данные Gestiona Hierro-EII позволили пролить свет на текущую ситуацию по лечению железодефицита и ЖДА у больных ВЗК среди практикующих врачей. Ответы, предоставленные 122 участниками исследования, прояснили значимость таких аспектов, как осмотр пациентов с обострением ВЗК, применение в/в форм железа в высоких дозах, применение алгоритмов лечения в клинической практике и насущные потребности в образовании. Демографическое распределение респондентов соответствовало таковому в предыдущих наблюдениях, проведенных в рамках программы Gestiona, в которых эксперты SEPD определили значимость своевременной терапии гастроэнтерологической патологии.

Существует практически единодушное мнение о том, что ЖДА/железодефицит значительно влияют на течение ВЗК, поэтому наличие этих состояний следует контролировать у всех пациентов, независимо от активности заболевания. Активность воспалительного процесса при ВЗК в большинстве случаев оценивалась посредством определения лабораторных показателей: уровня С-реактивного протеина или фекального кальпротектина. Эндоскопия была отнесена к исследованиям второй линии по сравнению с лабораторным обследованием. Диагноз ЖДА основывался на патологических изменениях уровня гемоглобина или ферритина, тогда как показатель гематокрита, отодвинутый на задний план, по-прежнему продолжали использовать специалисты с большим стажем работы.

Важно отметить, что перед назначением препаратов железа для лечения ЖДА все специалисты требуют проведения лабораторного исследования, в частности определения уровней ферритина и гемоглобина даже при отсутствии клинических симптомов заболевания. Большая часть специалистов (73,8%) начинала лечение ЖДА при снижении уровня ферритина, независимо от уровня гемоглобина. Следовательно, железодефицит даже без сопутствующей ЖДА оказывает значительное влияние на субъективное восприятие состояния здоровья. Это особенно актуально, поскольку международные руководства подчеркивают значимость снижения уровня гемоглобина как суррогатного маркера ЖДА и рекомендуют контролировать этот показатель при проведении динамического наблюдения, без каких-либо специфических упоминаний о гипоферритинемии без ЖДА.

Следует отметить, что решение о назначении препарата для перорального приема или парентерального введения основывалось на показателе уровня гемоглобина; почти треть респондентов не учитывала активность воспалительного процесса при ВЗК. Так, современные рекомендации основаны на применении препаратов железа для в/в введения в качестве терапии первой линии при лечении ЖДА у пациентов с клинически активным ВЗК.

Продолжительность терапии препаратами железа при ВЗК-ассоциированной ЖДА, по большей части, определялась лабораторными показателями: преимущественно нормализацией уровня ферритина. Однако почти 1/3 специалистов назначали терапию на протяжении фиксированного промежутка времени, несмотря на значения лабораторных показателей. Указанные результаты являлись вполне ожидаемыми, поскольку, согласно положениям современных руководств, лечение ЖДА должно способствовать нормализации концентрации гемоглобина и запасов железа, т. е. уровня ферритина. Потенциально спорный аспект заключается в том, следует ли учитывать качество жизни пациента. Поскольку ЖДА и железодефицит ухудшают данные показатели, потенциальной терапевтической целью может являться проведение поддерживающей терапии вплоть до нормализации качества жизни пациента. В обзорах, посвященных данной проблеме, повышение уровня гемоглобина должно привести к улучшению качества жизни. Однако наиболее значимой целью при назначении препаратов железа является их эффективность. Поэтому ответ на лечение может варьировать от 9 до 43% в зависимости от критерия, использованного для определения цели терапии: нормализация или повышение уровня гемоглобина на 2 г/дл. Большинство специалистов контролировали эффективность назначенной терапии посредством определения уровня гемоглобина и/или ферритина, которые являются лучшими маркерами, демонстрирующими ответ на применение препаратов железа.

Настоящее исследование выявило тенденцию к отсроченному / недостаточно частому назначению в/в форм препаратов железа. Отсроченное назначение препаратов железа для в/в введения редко рассматривается практическими врачами в качестве терапии первой линии или лечения, необходимого при обострении заболевания. К другим ограничивающим факторам относят боязнь возникновения осложнений. В\в формы препаратов железа всегда следует вводить в безопасных условиях для предупреждения возможных рисков, связанных с инфузией. Тем не менее, согласно действующим рекомендациям, введение в/в форм железа является действенной стратегией для лечения ЖДА и улучшения качества жизни пациентов: благоприятный профиль безопасности зафиксирован как при применении препаратов железа (III) изомальтозида, так и железа карбоксимальтозы.

Стоимость новых препаратов железа, предназначенных для в/в введения, также является ограничивающим фактором. Однако цена за одну единицу новых медикаментов, безусловно, выше, но общая стоимость лечения – ниже. До появления железа (III) изомальтозида экономия при использовании железа карбоксимальтозы оценивалась в 948 евро на одного пациента с ВЗК по сравнению с таковой при применении препаратов железа сахарата.

Терапия в/в формами препаратов железа, как правило, требует введения повторных доз (до 1 г). В настоящее время пересматривается стратегия инфузионной терапии в связи с появлением новых парентеральных форм, обеспечивающих достаточную эффективность терапии; безопасные дозы этих медикаментов позволяют увеличить количество введенного препарата до 2 г и выше на одну инфузию. В данном опросе не удалось раскрыть причины сомнений в необходимости в/в введения препаратов железа в высоких дозах. Вероятно, они обусловлены достаточно строгими показаниями для проведения терапии в/в формами препаратов железа.

В ходе исследования Gestiona Hierro-EII установлена необходимость в улучшении знаний специалистов в вопросах лечения ВЗК-ассоциированной ЖДА. Основные требования для интенсификации парентеральной терапии включали улучшение инфраструктуры, необходимой для оптимизации в/в инфузии препаратов железа, наличие среднего медицинского персонала и, в частности, доступность информации. Это отражает потребность в ознакомлении с положениями практических руководств, изменении обучающих программ в соответствии с обновленными рекомендациями по лечению ВЗК-ассоциированной ЖДА. Организации, подобные SEPD, будут играть ключевую роль в обеспечении последнего пункта, предоставляя гастроэнтерологам необходимый доступ к непрерывному обучению.

Таким образом, лечение ЖДА и железодефицита при ВЗК может быть усовершенствовано; недостаточное понимание особенностей современной клинической практики затрудняет оптимизацию лечебной стратегии. Выявление потребностей специалистов должно способствовать улучшению лечения ЖДА посредством проведения специальных мероприятий, таких как обучающие программы, информационные кампании, соответствующее оснащение дневных стационаров для проведения в/в инфузий и наблюдения за пациентами. Проект Gestiona Hierro-EII, базировавшийся на анализе терапии ВЗК-ассоциированной ЖДА гастроэнтерологами, членами SEPD, подтвердил адекватное лечение этого сложного состояния. Мероприятия по совершенствованию лечения ЖДА включают в себя назначение препаратов железа для в/в введения больным с обострением ВЗК, применение препаратов в высоких дозах с потребностью в минимальном количестве инфузий, внедрение в клиническую практику современных алгоритмов лечения.

Таблица 1. **Критерии диагностики неэффективности пероральных форм препаратов железа при лечении ЖДА (согласно результатам исследования Gestiona hierro-EII)**

Критерий	Количество респондентов, n	Доля,%
Снижение уровня гемоглобина	25	20,5
Отсутствие изменений уровня гемоглобина	38	31,1
Отсутствие повышения уровня гемоглобина хотя бы на 1 г/дл	59	48,4

Таблица 2. **Показания для применения в/в форм препаратов железа при лечении ВЗК-ассоциированной ЖДА, перечисленные респондентами**

Показание	Количество респондентов, n	Доля,%
Непереносимость пероральных форм препаратов железа	104	85,2
Рефрактерность к пероральным формам препаратов железа	87	71,3
Тяжелая ЖДА, рефрактерная к терапии пероральными формами препаратов железа	83	68,0
Тяжелая ЖДА, несмотря на прием пероральных форм препаратов железа	64	52,5
Любая ЖДА на фоне обострения заболевания	18	14,8

Таблица 3. **Критерии назначения в/в форм препаратов железа в высоких дозах при лечении ВЗК-ассоциированной ЖДА (согласно результатам исследования Gestiona hierro-EII)**

Критерий	Количество респондентов, n	Доля,%
Удобство пациента	83	68
Оптимизация лечения в дневном стационаре	70	57,4
Неэффективность низкодозовой терапии	63	51,6
Плохой венозный доступ	59	48,4

Таблица 4. **Факторы, ограничивающие в/в введение препаратов железа при лечении ВЗК-ассоциированной ЖДА**

Фактор	Количество респондентов, n	Доля,%
Вероятная толерантность	75	61,5
Стоимость терапии	61	50,0
Доступность инфраструктуры	54	44,3
Плохой венозный доступ	59	48,4
Боязнь осложнений	48	39,3
Клиническое состояние пациента	33	27,0

Таблица 5. **Перспективные направления, необходимые для повышения качества лечения ВЗК-ассоциированной ЖДА**

Критерий	Количество респондентов, n	Доля,%
Четкие клинические практические рекомендации	99	81,1
Доступные курсы повышения квалификации по этой проблеме	31	25,0
Больше информации	30	24,6
Наличие среднего медицинского персонала	30	24,6
Доступность услуг дневного стационара	28	23,0

Статья печатается в сокращении.

Managing iron deficiency and iron deficiency anemia in inflammatory bowel disease. The results of the "Gestiona hierro-EII" survey. 2018.
DOI: 10.17235/reed.2018.5354/2017.

Перевела с англ. ***Татьяна Можина***

Подагра: стара та нова ера захворювання

За матеріалами міжнародного симпозіуму, 1-3 березня, м. Львів

Продовження. Початок на стор. 3.

Таким чином, гіперурикемія є провідним чинником розвитку не тільки подагри, а й кардіоваскулярних захворювань. Повноцінний контроль рівня СК у крові забезпечує цілий спектр сприятливих клінічних впливів, зокрема кардіопротекцію. Рутинні дослідження засвідчують, що блокування КО є дієвою стратегією лікування гіперурикемії. Високий ступінь селективності блокування КО здатен додатково збільшувати ефективність терапевтичних втручань у лікування пацієнтів з гіперурикемією.

Професор В.В. Поворознюк у своєму виступі відзначив, що в наш час вік пацієнта на момент першої атаки подагри суттєво менший, ніж у попередні десятиліття. Так, у дослідженні K.H. Yu і S.F. Luo (2003; n=1095) середній вік учасників становив 43 роки, 23% включених було до 30 років. Ще однією тенденцією сучасної епідеміологічної ситуації є збільшення частоти подагри в жінок: згідно з даними Arromdee і співавт. (2002), за останні 20 років показник поширеності цього захворювання серед жіночого населення подвоївся. Імовірно, це можна пов'язати з підвищенням тривалості життя та більш ранньою менопаузою, на яку в певної частини жінок припадає близько третини життя. Утім, зростання тягаря гіперурикемії в жіночій популяції все ж є менш вираженим, ніж у чоловічій (Bhole V. et al., 2010). Глобальна поширеність подагри також збільшується: навіть у тих країнах, де ця патологія раніше була рідкістю, наразі хворіє на неї значно більша кількість населення. Згідно з порівнянням результатів дослідження NHANES 1994 року та 2007-2008 рр., показники розповсюдженості подагри в США зросли загалом на 44%, серед чоловіків – на 55%, а у віковій групі понад 80 років – на 114% (Zhu et al., 2011).

Причинами того, чому це відбувається, можуть бути постаріння світової популяції в цілому; збільшення частоти захворювань нирок, що супроводжуються погіршенням екскреції СК; часте застосування діуретиків; несприятливі зміни харчування; пандемія ожиріння. Медикаментами, що стимулюють розвиток подагри, є не тільки діуретики, які забезпечують збільшення реабсорбції СК, а й низькі дози АСК (більш ніж на 6% збільшують рівень СК і на 23% знижують її кліренс), а також етамбутол та ніацин.

Доповідач відзначив, що, за даними відділу (Поворознюк В.В., Дубецька Г.С., 2012), рівень СК у жінок прямо корелює з віком: найвищі показники фіксуються в осіб 75-79 років. Що стосується чоловіків, то загальна динаміка є подібною, однак найвища концентрація СК відзначається у віковій групі 60-74 роки, а в осіб 75-79 років цей показник дещо знижується. Отже, тенденція до зростання вмісту СК у крові більш виразно простежується в жінок. Частота гіперурикемії в пременопаузальному періоді значно нижча, ніж у постменопаузальному (приблизно 2% проти 21%), що пояснюється захисною уратознижувальною дією естрогенів.

Пацієнти з подагрою мають гірші показники виживання в порівнянні з такими групи контролю (без цього захворювання; Kuo et al., 2011). Крім того, подагра супроводжується високими фінансовими витратами, особливо в разі великої кількості гострих атак на рік. Наведені факти зумовлюють медико-соціальну актуальність своєчасної діагностики й адекватного лікування цього захворювання.

Основою терапії подагри є відповідна дієта. Сприяють розвитку подагри багаті пуринами продукти (м'ясо, морепродукти), алкоголь (передусім пиво, а також лікери та вина), фруктозо- та кофеїновмісна їжа і напої. Найвищий уміст пуринів визначається в пивних дріжджах, анчоусах (хамсі), оселедці, сардинах, мідіях та інших молюсках. Високою концентрацією пуринів характеризуються також бекон, пиво, печінка, лобстери, лосось, індичка та телятина. Своєю чергою, молочні продукти, що мають урикозуричні та протизапальні властивості, вишня, кава без кофеїну знижують ризик виникнення цього захворювання.

Стара схема фармакотерапії подагри передбачала вплив на запалення (нестероїдні протизапальні препарати, глюкокортикоїди, колхіцин), а також зниження гіперурикемії за допомогою алопуринолу, пробенециду, бензбромарону. Однак ці засоби не забезпечували оптимальної якості лікування подагри внаслідок неналежного комплаєнсу пацієнтів через відсутність розуміння мети терапії, ранню преципітацію атаки, продовження нападів подагри на тлі лікування тощо. Лікарям також іноді було складно визначитися з метою й цілями терапії, тож мали місце незадовільне моніторування рівня СК у сироватці, призначення неадекватних доз лікарських засобів, початок або припинення прийому препаратів, які знижують СК, протягом атаки; крім цього, слід зважати на складність лікування коморбідних станів, непереносимість препаратів, що знижують рівень СК (Edwards N.L., 2011; Keenan et al., 2011).

Широко призначуваний алопуринол має низку несприятливих властивостей. Зокрема, його слід обережно використовувати в пацієнтів з нирковою недостатністю. Максимальна добова доза може досягати 800 мг, однак літературних даних стосовно доз >300 мг мало. У 2% хворих при застосуванні алопуринолу спостерігаються незначні висипи на шкірі, ризик появи яких збільшується при паралельному призначенні ампіциліну, амоксициліну, тіазидних діуретиків, інгібіторів ангіотензинперетворювального ферменту. Гіперчутливість до алопуринолу спостерігається рідко – в 0,1% пацієнтів, проте в кожного п'ятого з них, тобто у 20% випадків, може бути фатальною. До того ж є дані, що алопуринол може асоціюватися з підвищеним ризиком остеопоротичних переломів.

У нових терапевтичних схемах подагри з метою зниження запалення застосовуються анакінра, рилонацепт, канакінумаб, а для ліквідації гіперурикемії – фебуксостат, пеглотиказа та лезинурид.

Протягом 2002-2004 рр. у 112 медичних центрах США та Канади було відібрано 762 пацієнти, які відповідають критеріям подагри Американської колегії ревматологів. Цих хворих рандомізували в групи прийому 80 мг (n=256) чи 120 мг (n=251) фебуксостату або 300 мг алопуринолу (n=253). З дослідження були виключені хворі з підвищеним (>133 мкмоль/л) рівнем креатиніну або його кліренсом <50 мл/хв/1,73 м^2; вагітні та жінки, які годують груддю; особи, які приймають інші уратознижувальні препарати, азатіоприн, 6-меркаптопурин, тіазидні діуретики, АСК у дозі >325 мг/добу, преднізолон (>10 мг/добу), замісну гормонотерапію, пероральні контрацептиви; пацієнти з індексом маси тіла >50 кг/м^2; активним захворюванням печінки або печінковою недостатністю; хронічною алкогольною залежністю або споживанням >14 стандартних доз алкоголю на тиждень. Було встановлено, що фебуксостат у дозах 80 та 120 мг є більш ефективним, ніж фіксована доза алопуринолу 300 мг/добу, у зниженні рівня гіперурикемії та підтриманні стабільної концентрації СК у хворих на подагру. Паралельно з останніми ефектами відбувалися зменшення площі тофусів та поступове зниження частоти загострень, що підтверджує користь стійкої нормоурикемії в профілактиці гострих і хронічних проявів подагри. До обмежень дослідження автори відносять застосування фіксованої, а не титрованої дози алопуринолу, яка могла виявитися недостатньо дієвою при високому ступені гіперурикемії, хоча безпека титрування алопуринолу за рівнем урикемії не встановлена. Іншим обмеженням є відносно короткий період дослідження, недостатній для повного прояву клінічних переваг фебуксостату.

На основі отриманих результатів було зроблено висновок, що фебуксостат відіграє важливу роль у лікуванні гіперурикемії та подагри. Він є препаратом першої лінії терапії цих станів, ефективність і безпеку якого підтверджено в багатьох наукових дослідженнях та щоденній клінічній практиці (Borghi C., Perez-Ruiz F., 2016).

На закінчення своєї доповіді професор В.В. Поворознюк підкреслив, що, оскільки з віком спостерігається зростання частоти гіперурикемії та подагри, при розробленні нових підходів до лікування подагри враховувалися й біологічні основи цих станів. Контроль гіперурикемії та подагри забезпечує зниження ризику виникнення та прогресування коморбідних станів. Контроль концентрації СК дозволяє не тільки зменшити кількість нападів подагри, а й полегшити перебіг гіпертонічної хвороби та ішемічної хвороби серця.

Кандидат медичних наук О.В. Лобанченко представила аудиторії клінічний випадок з власної практики, наголосивши, що однією з основних характеристик подагри є її системність, тобто залучення до патологічного процесу багатьох органів, у яких накопичується СК. Уражатися можуть не лише суглоби, а й травна, серцево-судинна та нервова системи. Як клінічний приклад було описано випадок хворого віком 60 років з 18-річним анамнезом подагри із частими гострими нападами, який скаржився на біль у спині. Під час візуалізаційного дослідження було виявлено килу міжхребцевого диска розміром 14 мм. Однак у ході нейрохірургічної операції виявилося, що це утворення є не килою, а скупченням кристалів СК. Після видалення утворення самопочуття пацієнта значно покращилося. Таким чином, подагричні тофуси можуть мати атипову локалізацію, тому лікарям слід бути особливо уважними.

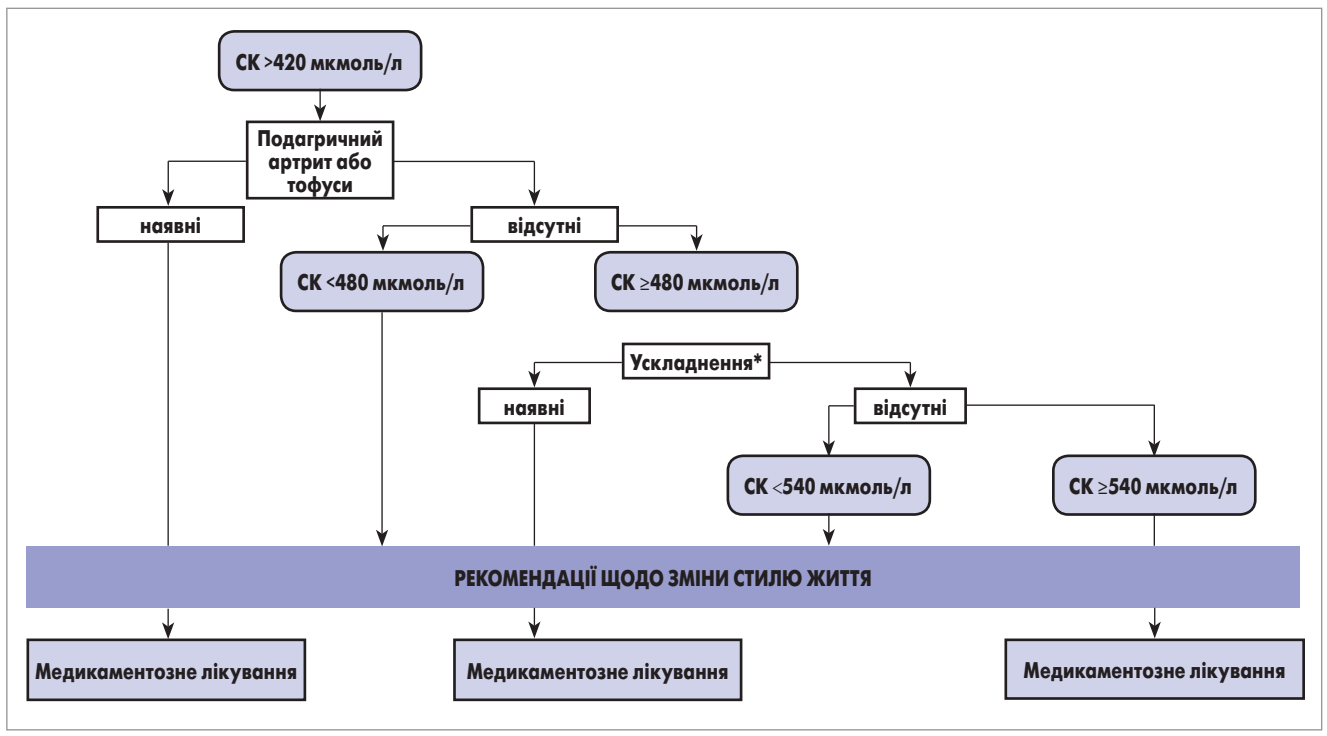


Рис. Рекомендації щодо лікування гіперурікемії

**Примітка: ураження нирок, уролітіаз, гіпертензія, ішемічна хвороба серця, діабет, метаболічний синдром та ін.*

Підготувала ***Лариса Стрільчук***

Захворювання кістково-м'язової системи та вік: III міжнародний симпозіум

12-14 березня у м. Львові відбулася визначна для всього медичного товариства України подія – III міжнародний симпозіум «Захворювання кістково-м'язової системи та вік», присвячений 60-річчю заснування ДУ «Інститут геронтології ім. Д.Ф. Чеботарьова НАМН України». Подія, яка за три роки проведення стала вже традиційною, була організована спільними зусиллями Української асоціації остеопорозу, Австрійського товариства досліджень кісткової тканини та Словацького товариства остеопорозу та метаболічних захворювань кісток.

Захід також був підтриманий Європейським товариством клінічних та економічних аспектів остеопорозу, остеоартрозу та захворювань кістково-м'язової системи (ESCEO) та Міжнародною асоціацією остеопорозу. Ідейним натхненником Симпозіуму є **президент Української асоціації остеопорозу та Української асоціації менопаузи, андропаузи та захворювань кістково-м'язової системи, член правління Міжнародної асоціації остеопорозу (IOF), президент Українського підрозділу EVIDAS, віце-голова Наукового медичного товариства геронтологів і геріатрів України, директор Українського науково-медичного центру проблем остеопорозу, керівник відділу клінічної фізіології та патології опорно-рухового апарату ДУ «Інститут геронтології ім. Д.Ф. Чеботарьова НАМН України», заслужений діяч науки та техніки України, доктор медичних наук, професор Владислав Володимирович Поворознюк**, який висловив подяку за участь у проведенні заходу НАМН України, Науковому медичному товариству геронтологів і геріатрів України, ДУ «Інститут геронтології ім. Д.Ф. Чеботарьова НАМН України», Української асоціації менопаузи, андропаузи та захворювань кістково-м'язової системи, Львівському національному медичному університету (ЛМНУ) ім. Данила Галицького, Львівській міській раді, Українському лікарському товариству у Львові, Департаменту охорони здоров'я Львівської обласної державної адміністрації та Львівській обласній клінічній лікарні. Варто відзначити високий науковий та організаційний рівень Симпозіуму, що, зокрема, підтверджує велика кількість гостей та доповідачів із країн Західної та Східної Європи, участь провідних та відомих вітчизняних вчених, насичена та різноманітна програма заходу, неабиякий інтерес практикуючих, зокрема молодих, лікарів до події. Традиційно організаторам Симпозіуму вдалося майже неможливе – вся найновіша світова наукова інформація була надана у практичному розрізі. Це дозволило зробити Симпозіум цікавим як для науковців, так і для практикуючих лікарів різних спеціальностей. Участь фахівців багатьох галузей медицини у Симпозіумі є його однією з візитних карток. Це пов'язано із тим, що з захворюваннями кістково-м'язової системи стикаються сьогодні майже всі лікарі, зокрема терапевти, геронтологи, травматологи, ревматологи, неврологи, кардіологи, педіатри, сімейні лікарі та навіть стоматологи. Незмінною цього року залишилася й атмосфера заходу. Історичні стіни львівського Будинку вчених, можливість живого спілкування аудиторії зі спікерами, дружня та невимушена обстановка вкотре роблять Симпозіум незабутнім.

Упродовж трьох днів продуктивної роботи Симпозіуму відбулися п'ять наукових сесій, чотири круглі столи, під час яких провідними українськими та закордонними науковцями були подані понад 75 лекцій і доповідей. Пильний інтерес аудиторії був прикутий до майстер-класів Симпозіуму, протягом яких спеціалісти продемонстрували суто практичні аспекти діагностики та лікування захворювань опорно-рухового апарату, зокрема вертеброгенних кардіалгій та болю у плечі. Дуже значущим є той факт, що учасниками симпозіуму були відомі вчені з багатьох країн Європи та Азії, зокрема Польщі, Португалії, Словаччини, Австрії, Бельгії, Литви, Боснії та Герцеговини, Білорусі, Киргизстану та ін.

Відкриваючи Симпозіум, професор В.В. Поворознюк зазначив, що за три роки захід став по-справжньому відомим у світі, адже кожного року Україну прагнуть відвідати провідні спеціалісти з багатьох країн. З кожним роком розширюється не лише географія учасників, а й тематика заходів. Також з'являються нові освітні формати, зокрема майстер-класи, телемости тощо. Професор В.В. Поворознюк висловив подяку організаторам Симпозіуму, після чого передав слово партнерам та гостям заходу. **Заступник керівника Депатраменту охорони здоров'я Львівської ОДА Андрій Романович Васько** побажав присутнім плідної праці, а також висловив надію, що Львів на довгі роки стане справжнім домом для Симпозіуму, місцем, яке буде нерозривно асоціюватися із цією визначною науковою подією. **Головний лікар Львівської обласної клінічної лікарні Михайло Михайлович Гичка** подякував Українській асоціації остеопорозу за її роботу у напрямі розповсюдження інформації про остеопороз, а також впровадження у вітчизняну клінічну практику світових стандартів діагностики та лікування цього захворювання. **Завідувач кафедри клінічної імунології та алергології ЛНМУ ім. Данила Галицького, доктор медичних наук, професор Валентина Володимирівна Чоп'як** наголосила на актуальності проведення Симпозіуму, адже остеопороз, як і інші захворювання опорно-рухового апарату, дедалі молодшає, кількість хворих невпинно зростає, діагностика подеколи ускладнюється. Проте завдяки зусиллям Української асоціації остеопорозу та організаторам Симпозіуму українські лікарі, зокрема львів'яни, наразі мають змогу отримувати знання про захворювання кістково-м'язової системи на найвищому рівні. За коротку історію Симпозіуму це дозволило вдосконалити методи як діагностики, так і лікування й профілактики різноманітних захворювань опорно-рухового апарату, а також ревматичних хвороб та вітамін-D-дефіцитних станів. **Президент Наукового медичного товариства геронтологів та геріатрів України, директор ДУ «Інститут геронтології ім. Д.Ф. Чеботарьова НАМН України», академік НАМН України Владислав Вікторович Безруков** нагадав, що цього року Інститут геронтології святкує 60-річний ювілей. Присвячення львівського Симпозіуму цій події є честю для установи. Академік В.В. Безруков також переказав вітання гостям конференції від Президента НАМН України, академіка В.І. Цимбалюка, а також членів правління Наукового медичного товариства геронтологів і геріатрів України. Академік В.В. Безруков висловив надію, що знання, отримані протягом Симпозіуму, будуть дуже скоро втілені в широку клінічну практику та слугуватимуть кожному українському пацієнту. Вітання учасникам Симпозіуму надіслав **Президент ESCEO, професор Жан-Ів Режинстер**. В листі він привітав українських лікарів із визначною науковою подією, а також зазначив, що здоров'я та старіння кістково-м'язової системи сьогодні розглядаються як основний чинник якості життя літніх людей, і немає жодних сумнівів, що Інститут геронтології ім. Д.Ф. Чеботарьова є дуже успішним у досягненні зазначеної мети. Програма цьогорічного Симпозіуму прокладає шлях до кращого догляду за пацієнтами літнього віку із захворюваннями кісток, м'язів та суглобів. Професор Жан-Ів Режинстер також зазначив, що у рамках Симпозіуму українські лікарі та науковці отримають чітке уявлення, як допомогти залишити проблему захворювань опорно-рухового апарату у минулому.

Відкриваючи наукову частину Симпозіуму, професор В.В. Поворознюк представив аудиторії доповідь на тему «Захворювання кістково-м'язової системи та вік». Проблема старіння організму завжди була актуальною. Старінню як явищу присвячували твори письменники, картини – художники, наукові дослідження – вчені. Незважаючи на суттєве збільшення тривалості життя майже в усіх країнах світу в останнє сторіччя, проблема так званих хвороб віку залишається однією з найбільш актуальних на сьогодні. Навіть навпаки – зі збільшенням у популяції кількості осіб, що перетнули певний віковий рубіж, розповсюдженість багатьох захворювань зростає в арифметичній прогресії. Нині середня тривалість життя чоловіків в Україні становить 65,2 року, жінок – 75,3. Ці показники, звичайно, поступаються таким в Японії чи Швейцарії, але вже сьогодні наша країна наблизилася до показників Польщі та суттєво випереджає Росію (62,8 та 74,7 року у чоловіків та жінок відповідно). За офіційними даними, тепер в Україні більш ніж 20,5% громадян перетнули рубіж 60-річчя. За прогнозами, у 2050 році цей відсоток складе вже 38,1 (Безруков В.В., 2013). Остеопороз є захворюванням, розповсюдженість якого чітко корелює із віком. Так, за авторськими даними (Поворознюк В.В. і співав. 1998), з роками розповсюдженість остеопенії та остеопорозу зростає, особливо чітко цю тенденцію можна простежити серед жінок. Межею, після якої мінеральна щільність кісток різко погіршується, є менопауза, середній вік настання якої серед українських жінок становить 47 років. Саме із цього віку у них реєструється прогресуюча втрата кісткової маси. У чоловіків в Україні прогресуюча втрата кісткової маси реєструється у віці 70 років і більше. У віці до 65 років частота остеопоротичних переломів у жінок нижча порівняно з чоловіками, але після 65 років їхня частота зростає. Водночас тільки 25% остеопоротичних переломів проявляються клінічно. З віком у жінок збільшується частота переломів проксимального відділу стегнової кістки, хребців і дистального відділу передпліччя; у чоловіків – частота переломів проксимального відділу стегнової кістки і переломів дистального відділу передпліччя. У всьому світі 20% пацієнтів з переломом шийки стегна помирають протягом першого року і тільки 30% повертаються до нормального життя, всі інші потребують сторонньої допомоги. В Україні ситуація майже дзеркальна. Саме тому дуже важливою є своєчасна діагностика та лікування остеопенії та остеопорозу. Останніми роками запроваджуються нові методи діагностики остеопорозу, наприклад визначення показника якості кісткової тканини під назвою Trabecular Bone Score (TBS). Використання TBS дозволяє не тільки діагностувати остеопороз, але й прогнозувати переломи. TBS – більш чутливий метод, ніж визначення мінеральної щільності кісткової тканини, але більш інформативним є використання обох цих методів. Згідно з міжнародними рекомендаціями, у осіб віком понад 40 років вірогідним способом оцінки 10-річного ризику переломів стегнової кістки та інших основних остеопоротичних переломів, до яких відносять переломи стегнової, променевої, плечової кісток, клінічно значущі переломи тіл хребців, є алгоритм FRAX. Його цінність визначається багатьма факторами, зокрема й легкістю використання. Метод FRAX не потребує спеціального обладнання та певної кваліфікації користувача. На сьогодні лише 70 країн світу мають власну модель FRAX. В Україні за сприянням Української асоціації остеопорозу та Українського науково-медичного центру проблем остеопорозу за підтримки української Асоціації ортопедів-травматологів була впроваджена українська модель FRAX. На даний час FRAX наявний у вільному доступі в інтернеті на сайті https://www.shef.ac.uk/FRAX майже 40 мовами, зокрема й українською. Також на інтернет-сторінку FRAX можна перейти за посиланням на сайті Української асоціації остеопорозу http://osteoporos.com.ua/uk.

Професор Roman Lorenc (м. Варшава, Польща) у своїй доповіді зупинився на ключових положеннях польських рекомендацій 2017 року з діагностики та менеджменту остеопорозу. В оновлених рекомендаціях підкреслено необхідність раннього початку фармакотерапії та реабілітації в усіх пацієнтів з низькоенергетичними переломами. Рекомендується оцінювати 10-річний ризик переломів в усіх пацієнтів віком від 50 років. В оновлені рекомендації

додано стратегію вибору лікарського препарату та моніторингу терапії з використанням методів візуалізації, денситометрії та оцінки біохімічних показників. Визначені ключові рекомендації щодо запобігання падінням, щодо реабілітації та дієтичних особливостей, а також щодо усунення факторів ризику переломів. Також визначено два важливих елементи для поліпшення менеджменту остеопорозу: стратегія нагляду за менеджментом переломів і стратегія короткострокового моніторингу ефективності лікування з використанням біохімічних маркерів.

Перший круглий стіл Симпозіуму був присвячений такому захворюванню, як подагра. **Завідувач кафедри терапії і ревматології Національної медичної академії післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика (м. Київ), доктор медичних наук, професор Неоніла Михайлівна Шуба** виступила з доповіддю, що була присвячена підходам до лікування асимптомної та симптомної гіперурикемії. Гіперурикемія – це порушення обміну сечової кислоти (СК) з підвищенням її рівня у плазмі крові понад 360 мкмоль/л у чоловіків і 320 мкмоль/л у жінок. Гіперурикемія може формувати клінічно маніфестну подагру. Протягом останнього десятиліття фундаментальні епідеміологічні й експериментальні дослідження довели значну роль СК як незалежного фактора ризику розвитку кардіоваскулярних і ниркових патологічних станів, особливо в пацієнтів з коморбідністю (цукровим діабетом (ЦД) 2 типу, артеріальною гіпертензією (АГ) і серцевою недостатністю). Водночас дані низки сучасних досліджень вказують на чіткий зв'язок між нормалізацією рівня СК та покращенням ендотеліальної функції. Рекомендації щодо лікування гіперурикемії залежать від рівня СК. Терапія передбачає застосування лікарських засобів, що гальмують продукцію СК (інгібітори ксантиноксидази, алопуринол та фебуксостат); препаратів, що сприяють виведенню СК (пробенецид, бензбромарон, лезинурад); інших медикаментів, що зменшують рівень уратів (аторвастатин, лосартан) (Daskalopoulou S.S. et al., 2005). У рамках круглого столу з міні-лекцією також виступив професор В.В. Поворознюк, який відзначив, що оскільки з віком спостерігається зростання частоти гіперурикемії, при розробленні нових підходів до лікування подагри мають враховуватися й біологічні основи цих станів. Контроль гіперурикемії та подагри достовірно забезпечує зниження ризику виникнення та прогресування коморбідних станів. Контроль концентрації СК дозволяє не тільки зменшити кількість нападів подагри, а й полегшити перебіг АГ, судинних ускладнень ЦД та ішемічної хвороби серця. Закривала круглий стіл **президент Ревматологічної асоціації Киргизстану, кандидат медичних наук Ольга Валеріївна Лобаченко**. Вона розповіла аудиторії про цікавий клінічний випадок виявлення у хворого з подагрою скупчень кристалів СК в міжхребцевому диску. Була представлена не тільки ретроспективна картина захворювання та лікування, але й велика кількість ілюстративного матеріалу, зокрема знімків, отриманих при магнітно-резонансній (МРТ) та комп'ютерній томографії.

Упродовж сесії «Сучасні методи діагностики захворювань кістково-м'язової системи» було представлено кілька практично-орієнтованих доповідей. Зокрема, **головний науковий співробітник відділу клінічної фізіології та патології опорно-рухового апарату ДУ «Інститут геронтології ім. Д.Ф. Чеботарьова НАМН України», доктор медичних наук Наталія Вікторівна Григор'єва** повідомила про впровадження української версії FRAX у вітчизняну клінічну практику. FRAX використовується для визначення ризику в осіб віком від 40 до 90 років та передбачає кількісну оцінку сумарного ризику на підставі математичного аналізу наявних факторів ризику остеопорозу. На відміну від інших методик скринінгу та оцінки ризику остеопорозу, що дозволяють прийняти рішення лише про необхідність подальшої діагностики, методика FRAX визначає також потребу в лікарських втручаннях. Інтегральний алгоритм FRAX розміщений на інтернет-сторінці Шеффілдського університету, з 2016 року він доступний українською мовою. Опитувальник містить 12 запитань (вік, стать, маса, зріст пацієнта, наявність ревматоїдного артриту, остеопорозу, попередніх переломів в анамнезі, переломів у батьків, інформація щодо прийому глюкокортикоїдів, вживання алкоголю, куріння) та може бути заповнений самим пацієнтом або його лікарем. Результат розрахунку ризику отримується миттєво та може бути роздрукований. Наталія Вікторівна розповіла, що перед створенням української версії FRAX в Українському науково-медичному центрі проблем остеопорозу вивчалася інформативність цієї методики та накопичувався досвід її використання на прикладі моделей FRAX інших країн. За результатами роботи був зроблений висновок, що застосування моделі сусідніх країн для української популяції не є коректним. Саме тому в Українському науково-медичному центрі проблем остеопорозу на підставі епідеміологічних досліджень переломів стегнової кістки у населення України була розроблена адаптована версія – український FRAX, який повинен знати й використовувати кожен практикуючий лікар. Протягом наукової сесії також пролунала доповідь **професора Edward Czerwinski (Краків, Польща)**, котрий розповів про значення показника якості трабекулярної кісткової тканини в діагностиці остеопорозу. **Професор Roman Lorenc (Варшава, Польща)** наголосив на вагомості маркерів метаболізму кісткової тканини в діагностиці та лікуванні остеопорозу. **Доктор медичних наук Наталія Іванівна Балацька (Український науково-медичний центр остеопорозу)** розповіла про сучасні принципи діагностики та лікування системного остеопорозу у дітей.

Круглий стіл «Ефективність та безпечність нестероїдних протизапальних препаратів (НПЗП)» дозволив підняти питання широкого використання НПЗП у рутинній клінічній практиці. Ще одним цікавим форматом Симпозіуму став телеміст із **завідувачем відділення ревматології Клінічної лікарні «Феофанія» (м. Київ), доктором медичних наук Іриною Юріївною Головач**. Ірина Юріївна у рамках круглого столу «Біфосфонати в клінічній практиці» дистанційно прочитала лекцію на тему «Стандарти лікування остеопорозу: кому, коли, як довго?». У доповіді були розглянуті сучасні схеми лікування остеопорозу, зокрема із включенням до них препарату нової генерації – ібандронової кислоти.

Особлива увага учасників конференції була прикута до круглого столу на секційних засіданнях, присвячених остеоартриту (остеоартрозу). Професор В.В. Поворознюк, зокрема, у своїй доповіді надав клінічну оцінку ефективності та безпечності використання препарату глюкваміну у пацієнтів з остеоартритом колінних суглобів, представивши перші результати відповідного дослідження, що триває на даний момент. Професор Н.В. Григор'єва розповіла про можливості профілактики та лікування захворювань кістково-м'язової системи у жінок в постменопаузальному періоді кверцетином. **Завідувач кафедри травматології та ортопедії Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця, доктор медичних наук, професор Олександр Анатолійович Бур'янов** розповів про погляд травматолога на проблему остеоартриту. О.В. Лобаченко представила аудиторії доповідь про остеоартрит скронево-нижньощелепного суглоба, поділилася з аудиторією власним досвідом, представивши декілька цікавих клінічних випадків, проілюстрованих фотознімками хворих та знімками, отриманих при МРТ.

Традиційно цікавою виявилася сесія, присвячена вітаміну D та його дефіциту. Цього року наголос був зроблений на значенні недостатності вітаміну D у різні вікові періоди. Професор В.В. Поворознюк розповів, що проведені в Україні дослідження виявили високу частоту дефіциту вітаміну D. Серед дорослого населення Європи тяжкий дефіцит вітаміну D реєструється від 2 до 30% випадків, проте ця цифра зростає до 75% і вище у людей старечого віку та серед пацієнтів хоспісів (Bikle D.D., 2005). Безліч досліджень засвідчили, що дефіцит та недостатність вітаміну D мають не тільки негативний вплив на опорно-руховий апарат, але й спричиняють виникнення ризику для низки розвитку гострих і хронічних захворювань, зокрема респіратоно-вірусних, аутоімунних, серцево-судинних, ЦД 1 та 2 типу, декількох видів раку, нейрокогнітивних розладів і психічних захворювань, а також інших станів, таких як неплідність або патологічний перебіг вагітності та пологів (Pludowski P. et al., 2013, Поворознюк В.В. та співавт., 2013). Інсоляція в розумних межах, яка залишається основним джерелом вітаміну D для більшості дитячого та дорослого населення (Holick M.F., 2007; Pludowski P., 2013), пропагування вживання продуктів, які природно багаті або збагачені вітаміном D (Holick M.F., 2007), а також додаткове призначення препаратів з вітаміном D у рекомендованих дозах спрямоване на підтримування рівня вітаміну D у межах норми. Професор В.В. Поворознюк наголосив, що наразі в Україні відмічається позитивна тенденція з корекції дефіциту та недостатності вітаміну D. Також професором були представлені клінічні результати недавнього вітчизняного дослідження Українського науково-медичного центру проблем остеопорозу. Результати дослідження продемонстрували, що використання препарату вітаміну D

Олідетрим у дозі 2000-3000 МО/д дозволило протягом місяця вірогідно збільшити рівень 25(OH)D у сироватці крові до 40% від вихідного рівня у пацієнтів з попереднім дефіцитом або недостатністю вітаміну D. Сучасні лікарі все частіше у відповідності до нових рекомендацій призначають так звані високі дози вітаміну D. Професор нагадав, що дорослі та люди старечого віку з ожирінням (індекс маси тіла 30 кг/м2 та більше) потребують дози вітаміну D від 1600 до 4000 МО/добу (40-100 мкг/добу) залежно від ступеня ожиріння, а особи з нормальною масою тіла – від 1600 до 2000 МО/д. Прийом препаратів вітаміну рекомендується протягом усього року.

Професор Pawel Pludowski (Варшава, Польща) виступив з доповіддю про оновлені польські рекомендації щодо вживання препаратів вітаміну D та лікування дефіцитних станів. Насамперед він зазначив, що дефіцит вітаміну D слід розглядати як ендокринний, а не харчовий розлад. Ефекти вітаміну D залежать від циркулюючої концентрації 25(OH)D. Оптимальний рівень 25(OH)D становить 30-50 нг/мл або 75-125 нмоль/л. Наразі вітамін D є епіфеноменом або маркером стану здоров'я, але неправильно думати, що вітамін D є панацеєю. У сучасних польських настановах прописані критерії визначення та корекції статусу вітаміну D. Так, рекомендовані терапевтичні дози для різних груп населення з встановленим дефіцитом вітаміну D (25(OH)D <20 нг/мл (<50 нмоль/л) призначають: для новонароджених – 1000 МО/добу, для дітей віком 1-12 місяців – 1000-3000 МО/добу, для дітей і підлітків віком 1-18 років – 3000-5000 МО/добу, для дорослих – 7000-10000 МО/добу (залежно від маси тіла) або 50000 МО/ тиж. Рівень 25(OH)D у сироватці крові слід контролювати через 3-4 місяці після початку терапії, а потім два рази на рік. При можливості кожні 1-3 місяці рекомендується контролювати рівні лужної фосфатази, фосфору та кальцію в плазмі крові, а також екскрецію кальцію.

Своєрідною родзинкою цьогорічного симпозіуму стали майстер-класи. **Н. Рибіна** та **А. Ткачук** під керівництвом професора В.В. Поворознюка представили майстер-клас на тему «Фізична культура в лікуванні остеопорозу». Аудиторії були продемонстровані фізичні вправи, рекомендовані до щоденного виконання хворими з остеопорозом. Розуміння механізму необхідних вправ є дуже важливим інструментом лікаря, адже без принципу застосування лікувальної фізкультури неможливо надати хворому повноцінні рекомендації. Фундаментальним та цікавим виявився майстер-клас від професора В.В. Поворознюка на тему «Вертеброгенні кардіалгії у людей різного віку». На завершення Симпозіуму був проведений ще один майстер-клас з інтегральною темою «Біль у плечі». Професор В.В. Поворознюк надав як лекційний матеріал, що окреслює причини, патогенез та принципи діагностики болю у плечі, так і представив серію діагностичних тестів, що дозволяють швидко та досить точно провести диференційну діагностику стану.

Наприкінці Симпозіуму були представлені доповіді переможців IX Міжнародної конференції молодих учених «Захворювання кістково-м'язової системи та вік», присвяченої пам'яті професора Є.П. Подрушняка. Так, пролунали доповіді учасників, які зайняли 1-ше місце: А. Мусієнко (керівник – професор В.В. Поворознюк), А. Травинського (керівник – професор В.С. Сулима); 2-ге місце: В. Шаповалової (керівник – професор О.М. Бур'янов); 3-тє місце: К. Лазаревої, Ю. Левицького (керівник – професор К.М. Амосова).

Отже, організаторам симпозіуму «Захворювання кістково-м'язової системи та вік» вдалося створити атмосферу свята науки, міжнародної співпраці та дружби. Ця атмосфера в сукупності з величезним науково-практичним значенням доповідей є запорукою довгого та успішного шляху цього традиційного заходу. Редакція «Медичної газети «Здоров'я України» висловлює щирі вітання організаторам та бажає успіхів у створенні наступних симпозіумів, конференцій, освітніх проектів.

Підготувала ***Олександра Мєркулова***

Боль в плече: мультидисциплинарный подход

Удивительно, но в наши дни в медицинскую практику все активнее внедряется древний гиппократовский принцип «Лечить больного, но не болезнь». С учетом необходимости использования в лечении принципов доказательной медицины задача по совмещению двух подходов не всегда оказывается простой. Практикующим врачам на помощь приходят научно-практические мероприятия, позволяющие рассматривать конкретные проблемы под разным углом, что достигается за счет участия специалистов различных профилей. Особенно полюбившимся практикующим врачам обучающим форматом сегодня является мастер-класс, позволяющий рассмотреть конкретное патологическое состояние «от и до».

Именно по причине высокого интереса медицинского сообщества к практически ориентированным мероприятиям организаторы многих из них сегодня идут в ногу со временем, предлагая вниманию слушателей не только новейшую информацию из научного мира, но и предоставляя рекомендации, с успехом внедряемые в рутинную врачебную практику на различных этапах оказания медицинской помощи. Примером таких событий, бесспорно, являются ставшие уже традиционными симпозиумы Украинской ассоциации остеопороза, идейным вдохновителем которых является ее президент, **директор Украинского научно-медицинского центра проблем остеопороза, руководитель отдела клинической физиологии и патологии опорно-двигательного аппарата ГУ «Институт геронтологии НАМН Украины» (г. Киев), член правления Международной ассоциации остеопороза (IOF), президент Украинского подразделения EVIDAS, вице-председатель Научного медицинского общества геронтологов и гериатров Украины, заслуженный деятель науки и техники Украины, доктор медицинских наук, профессор Владислав Владимирович Поворознюк**. В этом году III международный симпозиум «Заболевания костно-мышечной системы и возраст», состоявшийся 12-14 марта во Львове, был посвящен 60-летию основания Института. В круг тем, обсуждаемых в ходе мероприятия, были включены остеопороз, подагра, остеоартрит, витамин D-дефицитные состояния, проблемы фармакологии нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) и многие другие вопросы.

Своеобразной изюминкой симпозиума стали информативные мастер-классы, один из которых был сфокусирован на проблеме боли в плече. В начале выступления профессор В.В. Поворознюк, проводивший этот мастер-класс, подчеркнул, что боль в плече является мультидисциплинарной проблемой, ведь различные формы поражения плечелопаточной области встречаются в практике неврологов, ортопедов, ревматологов, семейных врачей и специалистов других областей медицины. По мнению американского хирурга Е. Кодмана, «боль в плече сложна для диагностики, лечения и определения локализации возникновения патологии». Это связано со значительными различиями в этиологии и механизмах поражения.

В настоящее время во всем мире боль в плече является в большей мере топическим, нежели этиопатогенетическим диагнозом. Термин periarthritis humeroscapularis впервые предложил С. Дюплей в далеком 1872 г. Он охарактеризовал данный синдром как «скованность и хроническая боль в области плечевого сустава, обусловленные поражением периартикулярных тканей». Термин «плечелопаточный периартрит» (ПЛП) быстро вошел в профессиональный лексикон многих поколений врачей и продолжает активно использоваться в отечественной клинической практике до сегодняшнего дня, несмотря на то что из Международной классификации болезней 10-го пересмотра (МКБ-10) данный диагноз исключен. Если во времена С. Дюплея ПЛП ассоциировался с так называемым замороженным плечом, то в дальнейшем это терминологическое словосочетание стало сборным для определения всех периартикулярных поражений плечевой области. Сегодня понятие ПЛП может включать в себя такие диагнозы и состояния, как адгезивный капсулит, сдавление ротаторов плеча, отрыв суставной губы (дефект Банкарта), ключично-акромиальный артроз, тендинозы надостной, двуглавой и других мышц плеча, цервикобрахиалгия, компрессионно-корешковый синдром C_5-C_6, нейропатии, постинсультная периартропатия, комплексный регионарный болевой синдром и др.

В настоящее время первично классифицировать боль в плече достаточно удобно по анатомическому принципу. Так, боль в плече может преимущественно возникать по боковым, задней, верхней поверхностям. В зависимости от локализации боли можно подозревать ту или иную патологию. Например, боль по боковой поверхности плеча может говорить о наличии таких патологических состояний, как тендинопатия ротаторной манжеты, энтезопатия дельтовидной мышцы, плечелопаточный артрит, радикулопатия, в том числе Herpes Zoster, болезнь Паркинсона или сирингомиелия; а боль по задней поверхности плеча может носить миофасциальнй характер, свидетельствовать о разрыве гленоидальной губы, наличии лопаточно-грудинной патологии и т. д.

Диагностика боли в плече как сложного мультисиндромного состояния должна осуществляться по определенному алгоритму, использование которого в рутинной практике позволит избежать множества ошибок. Вначале следует сопоставить симптомы с возрастом больного, выяснить род его занятий и виды нагрузок, которым он подвергается. Далее необходимо четко оценить локализацию боли, руководствуясь не только жалобами пациента, но и данными пальпации, а также специальных проб. Крайне важно определить факторы, усиливающие боль. Еще одним принципиальным моментом является оценка предшествующего лечения, а также выяснение перечня препаратов, которые пациент принимает часто, систематически, постоянно.

Профессор В.В. Поворознюк подчеркнул, что тщательное изучение анамнеза позволяет предположить тот или иной диагноз уже на этапе опроса и первичного осмотра больного. Так, возраст до 40 лет может указывать на высокую вероятность тендинопатии ротаторной манжеты, тогда как возраст старше 40 лет может ассоциироваться с разрывом ротаторной манжеты, адгезивным капсулитом, остеоартритом плечевого сустава. Сахарный диабет или патология щитовидной железы в анамнезе может быть предрасполагающим фактором к развитию адгезивного капсулита. Посттравматические боли в плече также необходимо дифференцировать в зависимости от возраста, ведь до 40 лет чаще возникают вывихи/подвывихи в плечевом суставе, в то время как после 40 лет типичны разрывы ротаторной манжеты.

Оценивая объем движений в плечевом суставе, важно понимать, что наибольшее ограничение наблюдается при адгезивном капсулите и остеоартрите плечевого сустава. Ночные боли характерны для патологии ротаторной манжеты, адгезивного капсулита. Такие жалобы, как онемение, покалывание, иррадиация боли в область локтевого сустава, могут быть вызваны патологией шейного отдела позвоночника. Боль, возникающая при значительных движениях сустава, может быть ассоциирована с патологией ротаторной манжеты. Спортивная травма также может обусловить ряд состояний. В частности, нестабильность плечевого сустава может быть связана с игрой в бейсбол, софтбол, теннис, хоккей и др.; патология акромиоклавикулярного сустава часто возникает при поднятии тяжестей (тяжелая атлетика, пауэрлифтинг, силовые тренировки и др.). Слабость в суставе, субъективно ощущаемая пациентом, может свидетельствовать о наличии патологии ротаторной манжеты, остеоартрита плечевого сустава. Для более детальной топической диагностики высокую ценность имеет проведение диагностических проб, которые были не только описаны, но и наглядно продемонстрированы в ходе мастер-класса.

Анализируя значение визуализационных методик в диагностике боли в плече, профессор В.В. Поворознюк отметил, что рентгенография остается методом выбора при остеоартрите и кальцифицирующем тендините. Магнитно-резонансная томография (МРТ) на сегодня является оптимальным диагностическим подходом в случае патологии ротаторной манжеты. Артрография незаменима при диагностике хронической нестабильности плечевого сустава. Компьютерная томография (КТ) считается методом выбора при патологии костных структур (артрит, опухоли, оскольчатые переломы и др.). Определенную ценность для дифференциальной диагностики может представлять метод ультрасонографии. В ходе мастер-класса слушателям были продемонстрированы полученные с помощью рентгенографии, МРТ и КТ показательные снимки, позволяющие визуализировать различные виды патологии костно-мышечной системы плеча.

Выбор метода лечения боли в плече напрямую зависит от установленного диагноза (табл.). Профессор В.В. Поворознюк отметил, что в клинике Украинского научно-медицинского центра проблем остеопороза применяют все отмеченные консервативные методики – как медикаментозные, включающие системное и локальное использование НПВП, в первую очередь Диклоберла, Нимесила, Фастум геля, так и немедикаментозные (лечебная физкультура, физиотерапия).

Диклофенак по-прежнему остается золотым стандартом НПВП-терапии, объединяющим мощное противовоспалительное действие и хорошую переносимость. Препараты диклофенака оптимально сочетаются с сопутствующей антиагрегантной терапией ацетилсалициловой кислотой (показатели гастроинтестинальной переносимости сопоставимы с таковыми для коксибов). Добавление ингибиторов протонной помпы дополнительно снижает относительный риск желудочно-кишечных кровотечений в 19 раз (с 5,7 до 0,3). В 2016 г. в журнале Lancet (da Costa D.A. et al.) были опубликованы результаты сетевого метаанализа, в котором изучалась эффективность НПВП при лечении остеоартрита (остеоартроза) крупных суставов. Авторами метаанализа на основании собранных данных не выявлено моделирующего эффекта парацетамола на больной сустав, при этом отмечено, что диклофенак в суточной дозе 150 мг не только эффективно уменьшает боль, но и улучшает физическую функцию сустава.

Нимесил предпочтительнее, если помимо противовоспалительного и аналгетического действия необходимо также обеспечить хондропротекторный эффект, гастроинтестинальную или кардиоваскулярную безопасность, что определяется дополнительными не ЦОГ-зависимыми эффектами препарата.

В случае если противовоспалительный и аналгезирующий эффект системных НПВП оказался недостаточным, а повышение дозы нежелательно ввиду увеличения риска развития побочных реакций, наиболее рациональным выбором при боли в плече будет добавление топических НПВП, которые позволят повысить эффективность терапии без ухудшения показателей безопасности. Согласно данным прямых сравнительных исследований по противоболевой эффективности местные НПВП не уступали системным НПВП; при этом на фоне использования первых частота развития гастроинтестинальных побочных реакций была значительно ниже и не отличалась от таковой у пациентов, получавших плацебо.

Таблица. **Ведение пациентов с болью в плече в зависимости от установленного диагноза**

Причина	Начало лечения	Опции последующей терапии
Остеоартрит акромиоклавикулярного сустава	Модификация движений, ацетаминофен или НПВП (например, Диклоберл, Нимесил + Фастум гель местно)	Инъекции стероидов/анестетиков в область сустава, хирургические методы
Адгезивный капсулит	Модификация движений, физиотерапия, ацетаминофен или НПВП, внутрисуставные инъекции стероидов	Инъекции стероидов, возможно использование хирургических методов
Нестабильность плечевого сустава	Модификация движений, физиотерапия	Хирургические методы

В ходе мастер-класса были продемонстрированы инъекционные техники, позволяющие вводить стероидные или местноанестезирующие вещества в необходимую область. Также было отмечено, что комбинированные виды терапии зачастую тоже дают очень хорошие клинические результаты.

Помимо этого, профессор В.В. Поворознюк остановился на особенностях болевого синдрома и вегетоневротических нарушений у женщин в климактерическом периоде. Были представлены данные исследований, демонстрирующих эффективность ноотропного средства Ноофен в менеджменте остеохондроза шейно-грудного отдела позвоночника

В целом мастер-класс получился насыщенным, интересным и, что самое главное, имел живой отклик аудитории. Можно с уверенностью говорить, что мастер-классы профессора В.В. Поворознюка – это важнейшие образовательные мероприятия, интерес к которым в ближайшие годы будет только расти.

Подготовила ***Александра Меркулова***

ЗМІСТ

НЕВРОЛОГІЯ

Герпетичне ураження нервової системи
О.Д. Шимків **28-30**

Ефективність та безпека комбінації цинаризину і дименгідринату (Арлеверт®) у лікуванні запаморочення **31**

Постинсультные когнитивные нарушения: факторы риска, механизмы развития, лечение
В.Н. Мищенко, Ю.К. Реминяк-Борзова, Н.С. Коц **32-34**

Неврологія • Дайджест **40**

Поведінкові розлади при деменції
О.О. Хаустова **41**

За матеріалами науково-практичної конференції, 17-18 травня, м. Харків

Синдром хронической усталости: патогенез и диагностика
А.А. Мельник **74-75**

АЛЕРГОЛОГІЯ

Эволюция современной аллергологии
Б.М. Пухлик **47-49**

Бар'єрна дисфункція при шкірних формах алергії
G. Egawa, K. Kabashima **53-54**

Современные достижения аллергологии и иммунологии
Р. Мосгес, Э. Хефлер, Е.М. Дитятковская и др. **57-59**

По итогам III Национального конгресса, 17-19 апреля, г. Днепр

ОХОРОНА ЗДОРОВ'Я

Переможці IX Конкурсу малюнка серед дітей із цукровим діабетом підкорять Говерлу й оздоровляться в Миргороді **18**

ACINO взяла участь у Пробігу під каштанами заради дитячих сердець **22**

ПАТ «Фармак» до 1 вересня встановить сенсорні крани, фонтани з питною водою та велосипед, який генерує енергію, у школах м. Шостки в рамках проекту «ЕКОШКОЛА» **22**

Ліки Контроль: мобільний додаток, щоб перевірити, чи є ваші ліки в Нацпереліку основних лікарських засобів **25**

Реформа охорони здоров'я: коментарі експертів
Б.М. Маньковський, І.В. Сисоєнко, К.О. Надутий **39**

Оперативно про головне **67**

ДЕРМАТОЛОГІЯ

Новый подход к лечению вторично инфицированных стероидочувствительных дерматозов
Ж.В. Королева **55-56**

Атопический дерматит: трудности в диагностике и лечении
Ю.А. Бисюк **61**

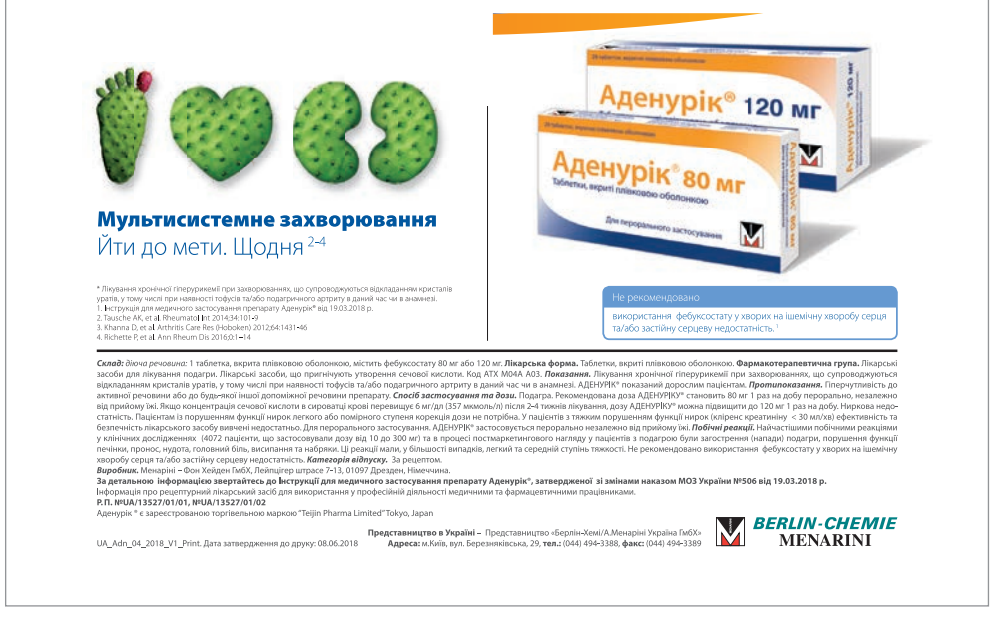
По материалам научно-практической конференции, 12-13 апреля, г. Киев

РУБРИКА ДЕРЖАВНОГО ЕКСПЕРТА

Стандартизація медичної допомоги та пацієнтоорієнтованість: рух в одному напрямку?
В.І. Попович **62-63**

Гострий тонзиліт: сучасна етіопатогенетична концепція
В.І. Попович **64-65**

Оперувати не можна лікувати: до питання тактики ведення хворих із повторними епізодами гострого тонзиліту
В.І. Попович **66**



АЛЛЕСТА®

simvastatin

АЛЛЕСТА® 20 мг та АЛЛЕСТА® 40 мг беруть участь в урядовій програмі «Доступні ліки», як симвастатин, на який розповсюджується 100% реімбурсація вартості для пацієнтів*

*Дані з Реєстру лікарських засобів, вартість яких підлягає відшкодуванню, станом на 22 січня 2018 р. (у редакції наказу Міністерства охорони здоров'я України від 05 лютого 2018 р. № 177)

Склад: *діюча речовина:* симвастатин; 1 таблетка, вкрита плівковою оболонкою, містить симвастатину 10 мг або 20 мг, або 40 мг. **Фармакотерапевтична група.** Гіполіпідемічні препарати, монокомпонентні. Інгібітори ГМГ-КоА-редуктази. Код АТХ С10А А01. **Клінічні характеристики.** *Показання.* Гіперхолестеринемія. Лікування первинної гіперхолестеринемії або змішаної дисліпідемії як доповнення до дієти, коли відповідь на дієту та інші немедикаментозні засоби лікування (наприклад фізичні вправи, зниження маси тіла) є недостатньою. Лікування гомозиготної сімейної гіперхолестеринемії як доповнення до дієти та іншого ліпідознижувального лікування (наприклад аферезу ліпідів низької щільності) або якщо такі методи лікування не є належними. Серцево-судинна профілактика. Зниження ризику летальності у пацієтів із серцево-судинним захворюванням та захворюваності у пацієнтів з явною атеросклеротичною серцево-судинною хворобою або цукровим діабетом з нормальними або підвищеними рівнями холестерину, як додаткова терапія для корекції інших факторів ризику та до іншої кардіопротективної терапії. **Протипоказання.** Гіперчутливість до симвастатину або до будь-якого компонента цього препарату; захворювання печінки у гострій стадії або незрозуміле персистуюче підвищення рівнів трансаміназ сироватки крові; супутній прийом потужних інгібіторів CYP 3A4. **Спосіб застосування та дози.** Діапазон дозування препарату – від 5 до 80 мг перорально 1 раз на добу ввечері. Підбір дози препарату, у разі необхідності, слід здійснювати з інтервалами не менше ніж 4 тиж. до досягнення максимальної добової дози 80 мг, яку слід приймати 1 раз на добу ввечері. Доза 80 мг рекомендується тільки для пацієнтів з тяжкою гіперхолестеринемією та високим ризиком розвитку серцево-судинних ускладнень. Р.п.: UA/4290/01/01, UA/4290/01/02, UA/4290/01/03, видане наказом МОЗ 1037 від 04.10.2016

Повна інформація знаходиться в інструкції для медичного застосування лікарського засобу.

Даний матеріал призначений для розповсюдження на спеціалізованих семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики та для публікації у спеціалізованих виданнях, призначених для медичних та фармацевтичних працівників.

Ви можете повідомити про побічні реакції та/або відсутність ефективності лікарського засобу представника заявника за адресою/телефоном:
ТОВ «Алкалоїд Київ» 04080, Київ, Україна вул. Кирилівська 15/1А, офіс 4, тел: +38 (044) 393-21-21

ALKALOID
SKOPJE

ЗМІСТ

МІЖДИСЦИПЛІНАРНІ ПРОБЛЕМИ

Подагра: стара та нова ера захворювання
Н.М. Шуба, В.В. Поворознюк, О.В. Лобанченко 3, 7
За матеріалами міжнародного симпозіуму, 1-3 березня, м. Львів

Лечение железодефицита и железодефицитной анемии у больных воспалительными заболеваниями кишечника: результаты исследования Gestiona Hierro-EII
F. Casellas-Jordá, I. Vera-Mendoza, M. Barreiro-de-Acosta и др..... 5-6

Захворювання кістково-м'язової системи та вік: III міжнародний симпозіум
В.В. Поворознюк, А.Р. Васько, М.М. Гичка та ін. 8-9
За матеріалами міжнародного симпозіуму, 1-3 березня, м. Львів

Боль в плече: мультидисциплинарный подход
В.В. Поворознюк..... 10
По материалам международного симпозиума, 1-3 марта, г. Львов

Роль неалкогольной жировой болезни печени в повышении риска развития и прогрессирования сердечно-сосудистых заболеваний
Т.В. Колесник 24-25
По итогам научно-практической конференции, 27-28 мая, г. Днепр

Лечение персистирующего болевого синдрома у пожилых больных: возможности современной фармакотерапии 35

Роль аргинина в физиологических процессах в норме и при патологических состояниях
Л.К. Соколова, В.М. Пушкарев.....37-38

Весенняя оториноларингологическая конференция: в фокусе препараты компании Glenmark
И.В. Гогунская, С.М. Пухлик, В.И. Попович и др. 50-52
По итогам научно-практической конференции, 14-15 мая, г. Одесса

Гентасепт – комплексний вплив на всі фази раневого процесу 76

КОНФЕРЕНЦІЯ

Проблема риносинуситу в аспекті якості життя лікаря та пацієнта
О.С. Чабан, В.І. Попович..... 15
За підсумками наукового симпозіуму, 15 червня, м. Київ

Дню науки посвящается..... 26-27
По материалам симпозиума с международным участием, 17 мая, г. Харьков

Острые вопросы и перспективы внутренней медицины
Ю.М. Степанов, И.Л. Высочина, Т.П. Николаенко-Камышова и др. 42-43
По итогам научно-практической конференции, 16-17 мая, г. Днепр

КАРДІОЛОГІЯ, РЕВМАТОЛОГІЯ

Смертность при применении пероральных антикоагулянтов: данные FDA
V. Serebruany, V. Cherepanov, S. Fortmann и др. 19

Роль инозина, L-аргинина и L-карнитина в кардиометаболической терапии
Л.А. Мищенко 21

ЕНДОКРИНОЛОГІЯ

Початок лікування метформіном пацієнтів з діабетом 2 типу: рекомендації для лікарів загальної практики..... 14

Надлежащая терапия сахарного диабета 2 типа 16-17

УРОЛОГІЯ, НЕФРОЛОГІЯ

Инфекции мочевых путей в рутинной клинической практике: в фокусе эффективный и безопасный менеджмент
А. Гэсснер, Д.Д. Иванов, И.А. Зупанец и др.....69-70
По итогам научно-практической конференции, 19 мая, г. Киев

НАУКА ТА МЕДИЦИНА

Оспа Африкановна – история борьбы и победы 73

ПАМ'ЯТЬ

Онколог Иван Теодосиевич Шевченко: штрихи героического пути..... 71

Початок лікування метформіном пацієнтів з діабетом 2 типу: рекомендації для лікарів загальної практики

Метформін – це пероральний гіпоглікемічний препарат, який за відсутності протипоказань повинен завжди призначатись у першій лінії терапії цукрового діабету (ЦД) 2 типу. Метформін добре переноситься, не асоціюється з гіпоглікемією, сприяє зменшенню маси тіла і є безпечним у коротко- та довгостроковій перспективі. Наявні докази свідчать, що в пацієнтів із ЦД 2 типу метформін може забезпечувати захисний ефект проти кардіоваскулярних захворювань і деяких типів раку. Нижченаведені рекомендації щодо початку лікування метформіном, призначені для лікарів загальної практики – сімейної медицини, базуються на останніх настановах Національного інституту здоров'я і медичної досконалості (NICE, Велика Британія, 2018) [1] та враховують актуальні стандарти ведення ЦД 2 типу Американської діабетичної асоціації (ADA, США, 2017).

Кому показаний метформін?

За рекомендаціями NICE, якщо у дорослих пацієнтів з ЦД 2 типу рівень глікованого гемоглобіну (HbA1c) становить ≥6,5% (48 ммоль/моль), необхідно додатково призначити метформін із звичайним вивільненням [1].

ADA також рекомендує метформін пацієнтам з прediабетом для профілактики розвитку ЦД 2 типу, особливо з індексом маси тіла (ІМТ) ≥35 кг/м^2, особам віком <60 років, вагітним з гестаційним ЦД в анамнезі та пацієнтам із підвищенням HbA1c, незважаючи на модифікацію способу життя. Серед усіх фармакологічних засобів метформін має найбільшу доказову базу ефективності та довготривалої безпеки у попередженні ЦД [2].

Титрація дози метформіну

У дослідженні UKPDS клінічна користь досягалась за використання відносно високої дози метформіну (понад 3/4 пацієнтів отримували дозу принаймні 1700 мг/добу), тому загалом рекомендована титрація до максимальної переносимої дози. Для метформіну із звичайним вивільненням остання максимальна добова доза становить: у Великій Британії – 2000 мг за два прийоми, у США – 2550/2000 мг (дорослі/підлітки) за два прийоми, в Україні – 3000 мг за три прийоми [3].

NB! Дозу метформіну підбирають залежно від переносимості, а не рівня глюкози крові.

Рівень Hb1Ac перед титрацією визначати не потрібно, крім випадків, коли пацієнт отримує інші цукрознижувальні препарати.

Титрацію дози пацієнт може здійснювати самостійно після відповідних роз'яснень лікаря.

Для мінімізації можливих диспепсичних явищ лікування починають з низької дози (250 або 500 мг 2 р/добу) з подальшим поступовим її підвищенням. Препарат рекомендовано приймати під час або після їжі.

Якщо лікування добре переноситься, дозу підвищують на 500 мг кожні 1-2 тиж (можна повільніше, якщо очікуються побічні ефекти).

За появи небажаних симптомів пацієнт може повернутися до попередньої дози та, після зменшення цих симптомів, знову спробувати підвищити дозу.

Метформін з модифікованим вивільненням може призначатись пацієнтам, які не переносять звичайний метформін.

NB! Корисною є будь-яка доза метформіну, яка добре переноситься. Лікування метформіном має тривати невизначено довго за відсутності протипоказань.

Безпека лікування

Серцева недостатність більше не є протипоказанням до призначення метформіну.

Оскільки метформін екскретується нирками, до початку лікування необхідно визначити швидкість клубочкової фільтрації (ШКФ).

Метформін може безпечно застосовуватися в пацієнтів з ШКФ ≥30 мл/хв/1,73 м^2 (FDA), проте необхідна обережність за наявності інших станів, які можуть підвищувати ризик лактатацидозу (застійна серцева недостатність, порушення печінкової функції, зловживання алкоголем, похилий вік).

У пацієнтів з ШКФ <45 мл/хв може буди доцільним призначення метформіну у нижчій (наприклад половинній) дозі.

При зниженні ШКФ <30 мл/хв лікування метформіном слід припинити.

На тлі лікування метформіном контроль ниркової функції проводять раз на рік у пацієнтів з нормальною нирковою функцією, мінімум 2-4 рази на рік у хворих з ШКФ нижче норми та в пацієнтів похилого віку.

У сучасній практиці випадки лактатацидозу при лікуванні метформіном є дуже рідкісними. Проте ризик розвитку цього ускладнення може підвищуватись за наявності станів, які супроводжуються системною гіпоксемією (сепсис, дегідратація, серцево-легенева патологія, великі хірургічні втручання і т. ін.). Ризик зростає ще більше за ниркової недостатності. Тому всіх пацієнтів необхідно проінформувати, що під час епізоду гострого захворювання вони мають призупинити прийом метформіну і відновити його тільки після консультації лікаря. Якщо пацієнти з ЦД отримують інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту, блокатори рецепторів ангіотензину II, діуретики або інгібітори SGLT, ці препарати також слід тимчасово відмінити.

Метформін у монотерапії не викликає гіпоглікемії. На ризик цього ускладнення необхідно зважати у разі супутнього застосування препаратів, здатних призводити до гіпоглікемії, передусім інсуліну та похідних сульфонілсечовини.

Оскільки довготривала терапія метформіном асоціюється з дефіцитом вітаміну B_{12}, на тлі лікування рекомендується періодично визначити рівень цього вітаміну в крові (особливо в пацієнтів з анемією або периферичною нейропатією) та за необхідності застосовувати замісну терапію.

Цільові рівні HbA1c

HbA1c <7%	HbA1c 7-7,9%	HbA1c 8-8,9%
• Вік 18-64 роки • Без тяжких супутніх захворювань • Мала тривалість діабету, велика очікувана тривалість життя • Без значної кардіоваскулярної патології	• Вік 65-79 років • Супутні захворювання: ІХС, СН, ХХН, деменція, сліпота, ампутації • Тяжка гіпоглікемія в анамнезі або ризик її розвитку	• Вік >80 років • Специфічні фактори ризику

Примітка: ІХС – ішемічна хвороба серця, СН – серцева недостатність, ХХН – хронічна хвороба нирок.

Рекомендації щодо способу життя

Здоровий спосіб життя складається передусім з раціонального харчування, достатньої фізичної активності, нормалізації маси тіла, а також відмови від куріння та зловживання алкоголем.

Пацієнтам з надмірною вагою рекомендовано її поступове зниження (на 5-10% протягом року) до досягнення здорового ІМТ- від 18,5 до 24,9 кг/м^2. Навіть помірне зниження маси тіла (принаймні на 5%) може відтермінувати перехід прediабету в ЦД 2 типу, а в пацієнтів з ЦД 2 типу покращує глікемічний контроль і зменшує потребу в цукрознижувальних препаратах.

Для пацієнтів з ЦД 2 типу підходять різні дієти, зокрема середземноморська, DASH, рослинна і т. ін. Вуглеводи мають надходити із джерел з високим вмістом клітковини та низьким глікемічним індексом (цільнозернові продукти, овочі, деякі фрукти, бобові, молочні продукти). Необхідно максимально обмежити вживання продуктів з доданим цукром. Цукровмісні напої протипоказані.

Жири в раціоні мають бути переважно мононенасиченими (як, наприклад, у середземноморській дієті). Мононенасичені жири можуть покращувати контроль глікемії та знижувати кардіоваскулярний ризик. Крім того, корисними є продукти, багаті на довголанцюгові ω_3-жирні кислоти (морська риба, горіхи, насіння).

Вітамінно-мінеральні комплекси слід призначати лише за наявності доведеного дефіциту того чи іншого мікронутрієнта. Рутинне застосування антиоксидантних комплексів (вітаміни С, Е, β-каротин) не рекомендовано.

У пацієнтів з ЦД 2 типу білки, що надходять з їжею, посилюють відповідь інсуліну без супутнього підвищення концентрації глюкози в плазмі. Тому джерела вуглеводів, багаті на білки, не слід використовувати з метою профілактики або лікування гіпоглікемії.

Вживання натрію слід обмежити до рівня <2,3 г/добу (ще менше за супутньої артеріальної гіпертензії).

Помірне вживання алкоголю (не більше 14 г етанолу на добу для жінок і не більше 28 г/добу для чоловіків) не погіршує довготривалого контролю глікемії у пацієнтів з ЦД. Ризики, асоційовані із вживанням алкоголю, включають гіпоглікемію (особливо в пацієнтів, які застосовують інсулін або міметики інсуліну), збільшення маси тіла та гіперглікемію (у разі вживання великої кількості алкоголю за короткий час).

Дорослі пацієнти з ЦД 2 типу потребують не менше 150 хв помірних або інтенсивних фізичних навантажень на тиждень, розподілених принаймні на 3 дні/тиж (не більше 2 днів поспіль). Після 8 тиж структурованих фізичних навантажень рівень HbA1c знижується в середньому на 0,66% навіть за відсутності суттєвих змін ІМТ.

Пацієнтам із сидячою роботою рекомендовано переривати сидіння кожні 30 хв (встати, походити і т. ін.), що покращує глікемічний контроль.

Література

1. Starting Metformin GP and Practice Nurseguideto Patient Information Leaflet. Metformin_GP_information_leaflet_v1.0_April_2018-1.pdf. http://hertsvalleysccg.nhs.uk.
2. American Diabetes Association. Standards of Medical Carein Diabetes-2017. Diabetes Care 2017;40(Suppl. 1): S1-S135.
3. Сіофор® 1000. Інструкція до медичного застосування препарату. Р.п. UA/3734/01/01. http://www.drlz.com.ua.

Підготував ***Олексій Терещенко***

Монотерапія **Метформін** **Зміна способу життя**

Ефективність	Висока
Ризик гіпоглікемії	Низький
Маса тіла	Без змін або зменшення
Побічні ефекти	Диспепсія
Вартість	Низька

Якщо після приблизно 3 міс монотерапії цільовий рівень HbA1c не досягнутий, перейти до подвійної терапії на основі метформіну.

Подвійна терапія **Метформін +** **Зміна способу життя**

	ПСМ	Тіазолідиндіон	Інгібітор ДПП-4	Інгібітор SGLT2	Агоніст рецепторів GLP-1	Інсулін (базальний)
Ефективність	Висока	Висока	Середня	Середня	Висока	Найвища
Ризик гіпоглікемії	Середній	Низький	Низький	Низький	Низький	Найвищий
Маса тіла	Збільшення	Збільшення	Без змін	Зменшення	Зменшення	Збільшення
Побічні ефекти	Гіпоглікемія	Набряки	Дуже рідко	Дегідратація	Диспепсія	Гіпоглікемія
Вартість	Низька	Низька	Висока	Висока	Висока	Висока

Якщо після приблизно 3 міс подвійної терапії цільовий рівень HbA1c не досягнутий, перейти до потрійної терапії на основі метформіну.

«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, ректор Національного фармацевтичного університету

Засновник – Ігор Іванченко

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

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

Свідоцтво КВ № 15650-4122ПР від 03.09.2009.

Передплатний індекс: 35272

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

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

Контактні телефони

Редакція ..... **+380 (44) 521-86-86**
Відділ маркетингу ..... **+380 (44) 521-86-91**
..... **+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 «Юнівест-Принт», м. Київ-54, вул. Дмитрівська, 44-б.
Підписано до друку 25.06.2018.
Замовлення 25062018. Тираж **33 000** прим.

Редакція може публікувати матеріали, не поділяючи думку автора.
За достовірність фактів, цитат, імен, географічних назв та інших відомостей відповідають автори.
Передрук матеріалів можливий лише з дозволу редакції.
Рукописи не повертаються і не рецензуються.

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

КОНФЕРЕНЦІЯ

Проблема риносинуситу в аспекті якості життя лікаря та пацієнта

Бути одночасно ефективним, щасливим і... лікарем! Чи є дієвий рецепт того, як зберігати високу працездатність, позитивний настрій та власне емоційне здоров'я, щоб максимально ефективно надавати допомогу хворим? Чи правда, що щасливі лікарі краще лікують пацієнтів? Як живеться пацієнту із симптомами риносинуситу? Чи відчуває він аромат життя? Отримати відповіді на ці запитання лікарі-отоларингологи змогли на науковому симпозіумі, який відбувся 15 червня з ініціативи компанії Bionorica.

Напередодні дня медичного працівника фітонірингова компанія Bionorica влаштувала для лікарів подарунковий інтенсив, на якому говорили не про діагностику та лікування риносинуситу. Говорили відверто і про наболіле: де шукати щасливого й ефективного лікаря і як знайти його в собі. До цієї водночас простої і непростої розмови запросили найдосвідченіших лекторів, які поділилися власними роздумами з приводу окресленої теми.

Завідувач кафедри медичної психології, психосоматичної медицини та психотерапії Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця, доктор психологічних наук, професор Олег Созонтович Чабан зазначив, що сучасна людина живе в неймовірні часи, коли життя постійно змінюється, причому швидкість, з якою відбуваються зміни, далі зростає.

Комунікацій останнім часом стало значно більше, але й самотності, як це не парадоксально, – ще більше. Невдоволеність роботою, перевтома, відчуття самотності та браку соціальної підтримки відчувають як лікарі, так і середній медичний персонал.

Так званий синдром емоційного вигорання (СЕВ) спостерігається більш ніж у половини медичних працівників. Під СЕВ розуміють своєрідний механізм психологічного захисту, який формується в умовах емоційного напруження і характеризується повним або частковим виключенням емоцій. Звичайно, такий механізм впливає як на професійну діяльність, так і на інші сфери життя людини, в тому числі значно знижує якість життя лікаря.

Монотонність роботи, особливо якщо її сенс здається сумнівним; вкладання в роботу великих особистісних ресурсів при недостатності визнання і позитивної оцінки; неадекватне співвідношення об'єму роботи і термінів її виконання – ці та інші фактори підвищують вірогідність розвитку СЕВ.

Щоб уникнути СЕВ, фахівці радять дотримуватися нескладних, але дієвих порад: обдумано розподіляти своє навантаження, переключатися з одного виду діяльності на інший, простіше ставитися до конфліктів і виважено йти до своєї мети. Треба зрозуміти, що життя багатогранне, і робота – це тільки невелика його частина, а не його суть. До речі, ви бачили коли-небудь, як хворіють лікарі? Якщо в лівій руці стирчить крапельниця, то права рука обов'язково дописує незакінчену історію хвороби. Особливо коли йдеться про таку дрібницю, як закладений ніс, – невже риносинусит може стати між лікарем і його роботою?

Слід зазначити, що риносинусит псує життя як лікарям, так і пацієнтам. Вплив риносинуситу на якість життя недооцінений, й отоларингологи знають про це не з чуток. Наскільки страждають різні сфери життя пацієнтів з риносинуситом, нагадав лікарям **завідувач кафедри отоларингології та офтальмології з курсом хірургії голови і шиї Івано-Франківського національного медичного університету, доктор медичних наук, професор Василь Іванович Попович**. Він зазначив, що якість життя із суто медичного погляду є інтегральною характеристикою фізичного, психологічного, соціального та емоційного стану пацієнта. Тому оцінювати цей показник треба, беручи до уваги різні сфери життя пацієнта: як ті, що безпосередньо пов'язані зі станом здоров'я, так і залежні від нього лише опосередковано. До того ж оцінка базується насамперед на думці самого хворого, його суб'єктивному сприйнятті якості свого життя. Риносинусит, що супроводжується ринообструкцією, – серйозне обмеження, яке значно знижує якість життя.

Мабуть, кожен з лікарів хоча б раз у житті відчув саме на собі симптоми риносинуситу. І саме в такі моменти життя людина задається питанням, навіщо вона має ніс: для того, щоб дихати, відчувати аромати, забезпечувати резонанс і звучання голосу або щоб прикрашати обличчя? Нюх – перше із відчуттів, яке з'явилося в процесі еволюції. Нюхові ядра локалізуються в найбільш древній частині головного мозку (так званий нюховий мозок), а поряд з ними – лімбічна система, яка відповідає за наші емоції.

Усі запахи емоційно забарвлені, вони викликають у нас ті чи інші емоційні переживання, «байдужих» запахів не існує.

Саме знайомі аромати активують емоційну пам'ять. Кожен знає, який вирій почуттів здіймає в душі запах рідної домівки або коханої людини. До речі, про вирій почуттів слід сказати окремо. У більшості сучасних культур світу поцілунок є найвищим проявом любові, ніжності, вдячності та, звісно, кохання. В акті поцілунку задіяні 16 пар біляротових м'язів, а ніс разом з губами відіграє в ньому ключову роль. Уявіть, наскільки погіршується якість поцілунків при риносинуситі!

Не дивно, що ще в 1887 р. лікарі звернули увагу на цей аспект життя пацієнтів і вперше описали явище апрозексії (від грецьк. «а» – заперечення та «prosechein» – спрямовувати увагу) – зниження уваги в осіб, які страждають на захворювання носа. Під апрозексією сьогодні розуміють виключення як активної, так і неактивної уваги, повну втрату інтересу до того, що відбувається навколо.

Завдання лікаря полягає в підвищенні якості життя пацієнтів із риносинуситом поряд з редукцією клінічних симптомів. Допомогти лікарю в подоланні гострого риносинуситу може препарат Синупрет® екстракт. У пацієнтів, які отримували лікування Сінупретом, відмічали зменшення вираженості основних симптомів гострого риносинуситу порівняно з терапією плацебо, починаючи вже з 3-го дня лікування.

Пацієнти при такому лікуванні одужували та поверталися до повноцінного життя значно швидше (майже на 4 доби раніше), ніж хворі, які отримували плацебо.

Синупрет® екстракт здатен не тільки прокращувати якість життя пацієнтів із гострим риносинуситом, а й попереджати трансформацію гострого вірусного риносинуситу в післявірусний і бактеріальний. Швидке здолання симптомів риносинуситу сприяє клінічному одужанню та підвищенню якості життя пацієнтів. Свобода подиху й улюблені аромати – неодмінні складові повноцінного життя, які повертає Синупрет® екстракт.

Підготувала ***Марія Марчук***

Надлежащая терапия сахарного диабета 2 типа

В 2017 г. на страницах авторитетного издания The American Journal of Cardiology был опубликован сравнительный обзор основных постулатов двух практических руководств профильных ассоциаций США по фармакологическому лечению сахарного диабета (СД) 2 типа, который подготовил доктор медицинских наук J. Thrasher. Предлагаем ознакомиться с ключевыми положениями данной работы.

«Зловещая восьмерка»

В настоящее время насчитывается восемь ключевых факторов, играющих ведущую роль в возникновении гипергликемии при СД 2 типа; в мировой медицинской литературе они известны под общим названием «зловещая восьмерка». К ним относятся: снижение уровня секреции инсулина, уменьшение инкретинового эффекта, усиление липолиза, увеличение реабсорбции глюкозы, уменьшение усвоения глюкозы, рост секреции глюкагона. По мнению автора обзора, фармакологические препараты, использующиеся для коррекции гипергликемии, должны влиять на указанные патофизиологические дефекты, свойственные СД 2 типа.

J. Thrasher указывает на единодушие AACE/ACE (American Association of Clinical Endocrinologists / American College of Endocrinology) и ADA (American Diabetes Association) в вопросе выбора тактики ведения больных: обе организации поддерживают пошаговый, возрастающий подход к фармакотерапии, который включает персонификацию целевых значений гликозилированного гемоглобина (HbA_{1c}) с учетом имеющейся у конкретного пациента сопутствующей патологии, индивидуальной переносимости назначенных препаратов. Указанные организации практически одинаково определяют целевые значения фармакотерапии СД 2 типа. Для большинства пациентов эксперты AACE/ACE предлагают использовать стартовое целевое значение HbA_{1c} ≤6,5%, допуская при этом его персонифицированные изменения: более высокие целевые значения (HbA_{1c} >6,5%, в некоторых случаях – 7-8%) могут применяться у больных с ограниченной продолжительностью жизни, имеющих в анамнезе упоминания о тяжелой гипогликемии или прогрессирующее течение коморбидной патологии. Аналогично ADA рекомендует ориентировать взрослых больных и небеременных женщин на достижение подобного целевого значения HbA_{1c} (<7%). Данная организация предлагает рассмотреть целесообразность более строгого контроля гликемии (<6,5%) при условии, что целевые значения могут быть достигнуты без чрезмерного увеличения риска гипогликемии или побочных эффектов от терапии. Менее строгие целевые значения HbA_{1c} (<8%) предусматриваются для пациентов с отягощенным анамнезом по тяжелой гипогликемии, ограниченной ожидаемой продолжительностью жизни, тяжелыми осложнениями, разнообразной сопутствующей патологией или длительно существующим СД 2 типа.

Единого мнения придерживаются авторы руководств в отношении начала фармакотерапии СД 2 типа: рекомендуется модификация образа жизни и монотерапия, как правило, метформином. В случае, если целевые значения HbA_{1c} не достигаются в течение 3 мес после начала стартовой терапии, лечение следует интенсифицировать посредством введения второго препарата. Если и эта мера не позволила добиться целевого уровня HbA_{1c} еще через 3 мес, то предусматривается переход на тройную терапию. Недостаточная эффективность тройной терапии спустя 3 мес является обоснованием для назначения комбинированной инъекционной терапии с использованием базального инсулина. J. Thrasher обращает внимание на некоторые отличия в подходах относительно ведения пациентов с исходно высоким уровнем HbA_{1c}. Представители AACE/ACE полагают, что стартовое лечение больных с HbA_{1c} >9,0% можно начинать с двойной или тройной терапии, четко не оговаривая условия выбора указанных схем (рис. 1).

Вместе с тем эксперты ADA рекомендуют начинать лечение с двойной терапии при исходном уровне HbA_{1c} ≥9%, а при HbA_{1c} >10% и высокой гликемии (≥300 мг/дл) сразу прибегать к комбинированной инъекционной терапии (рис. 2).

Существенным отличием между рассматриваемыми алгоритмами, по мнению J. Thrasher, является предпочтительный порядок назначения дополнительной терапии. Эксперты AACE/ACE (рис. 1) настаивают на соблюдении указанной иерархии, тогда как представители ADA (рис. 2) подчеркивают отсутствие таковой, перечисляя все доступные препараты для перорального приема (производные сульфанилмочевины – ПСМ; тиазолидиндионы – ТЗД; ингибиторы дипептидилпептидазы-4 – ИДПП-4; ингибиторы натрийзависимого котранспортера глюкозы – ИНЗКТГ-2) и 2 инъекционных препарата (агонисты рецептора глюкагоноподобного пептида-1 (АГ ГПП-1) и базальный инсулин). Выбор необходимого препарата, по мнению специалистов ADA, следует осуществлять, учитывая наличие/отсутствие сопутствующих заболеваний и характеристики определенного лекарственного средства (эффективность, риск гипогликемии, возможные нежелательные явления, стоимость) для максимально безопасного снижения уровня гликемии.

Краткая характеристика препаратов

В рассматриваемой статье приводится краткая характеристика основных гипогликемических средств.

Бигуаниды: метформин

В настоящее время препаратом выбора для лечения СД 2 типа является метформин (при условии отсутствия противопоказаний к его назначению или непереносимости) в связи с его высокой эффективностью, хорошим профилем безопасности и низкой стоимостью.

Авторы метаанализа 35 клинических исследований подтвердили, что монотерапия метформином способствовала достижению устойчивого контроля над гликемией и снижению уровня HbA_{1c} на 1,12% (95% ДИ от -0,92 до -1,32) по сравнению с плацебо. Терапия метформином также ассоциировалась с уменьшением эндотелиальной дисфункции, оксидативного стресса, инсулинорезистентности, нормализацией гомеостаза, липидного профиля, замедлением перераспределения жира. Еще одним преимуществом метформина считается минимальный риск возникновения гипогликемии и возможность сочетанного приема с любым другим гипогликемическим препаратом. Автор обзора подчеркивает наличие на фармацевтических рынках различных форм выпуска метформина, в том числе метформина с пролонгированным высвобождением. По мнению J. Thrasher, улучшить гастроинтестинальную переносимость метформина можно посредством медленной титрации дозы препарата или использования метформина пролонгированного высвобождения.

АГ ГПП-1

Именно в отношении представителей этой фармакологической группы наиболее часто употребляют термин «инкретиновый эффект» (усиление секреции инсулина поджелудочной железы при пероральном, а не внутривенном введении глюкозы). АГ ГПП-1 и глюкозозависимый инсулинотропный полипептид являются инкретиновыми гормонами, которые поступают в кишечник после приема пищи. Стимуляция ГПП рецепторов 1 типа изменяет высвобождение инсулина, уменьшает секрецию глюкагона в поджелудочной железе, замедляет скорость опорожнения желудка и способствует уменьшению аппетита.

АГ ГПП-1 представляют собой синтетические аналоги нативного ГПП 1 типа, которые характеризуются лучшими фармакокинетическими свойствами и более стабильным фармакодинамическим профилем, чем нативный пептид. Представителей этой группы лекарственных средств условно подразделяют на коротко- (эксенатид и ликсисенатид) и длительно действующие (лираглутид, албиглутид, дилаглутид, эксенатид длительного высвобождения).

Эффективность и безопасность АГ ГПП-1 изучалась в прямых сравнительных исследованиях; доказано, что назначение препаратов этой группы позволяет добиться значительного снижения HbA_{1c}: от -0,3 до 1,9%. Автор обзора приводит результаты нескольких основополагающих исследований, доказавших, что однократный режим введения эксенатида превосходил двукратный в нормализации уровня HbA_{1c} (p<0,0023). При этом лираглутид (1 р/сут) эффективнее эксенатида (1 р/сут) снижал значения HbA_{1c} (-1,48 vs -1,28 соответственно; p=0,02). Целесообразность применения АГ ГПП-1 последнего поколения 1 р/нед доказана в целом ряде исследований. В рамках исследования GetGOAL-X установлено, что такой АГ ГПП-1, как AVE0010, имеет сопоставимую эффективность с ликсисенатидом и эксенатидом. В работе HARMONY-7 прием лираглутида сопровождался более выраженным снижением HbA_{1c} по сравнению с албиглутидом.

Ингибиторы НЗКТГ-2

Представители этой группы воздействуют на почки, усиливая экскрецию глюкозы и уменьшая гипергликемию. Описывая фармакологические свойства ИНЗКТГ-2, автор обзора подчеркивает, что в норме почки практически полностью реабсорбируют отфильтрованную глюкозу; этот процесс происходит с участием специального белка, транспортирующего глюкозу,– ИНЗКТГ-2. Ингибирование активности данного протеина ассоциировано с 30-50% уменьшением реабсорбционной способности почек в отношении глюкозы, что в итоге приводит к снижению уровня гипергликемии. Такой особенный (неинсулиновый) механизм действия позволяет сочетать ИНЗКТГ-2 с любыми гипогликемическими средствами, а также использовать на любой стадии заболевания, в том числе при длительно существующем СД 2 типа и минимальном уровне секреции инсулина. В обзоре приводятся результаты недавно опубликованного метаанализа 34 рандомизированных контролированных исследований (РКИ), доказавшего, что терапия ИНЗКТГ-2 позволяет снизить средние значения HbA_{1c} на 0,69% (95% ДИ от -0,75 до -0,62), уменьшить массу тела на 2,1 кг (95% ДИ от -2,3 до 2,0), добиться падения систолического артериального давления на 3,9 мм рт. ст. (95% ДИ от -4,6 до 3,3) по сравнению с плацебо.

Немаловажным аспектом клинического применения ИНЗКТГ-2 является их способность уменьшать кардиоваскулярный риск. По данным исследования EMPA-REG OUTCOME, представленного в 2015 г., терапия эмпаглифлозином сопровождалась значительным уменьшением риска возникновения тяжелых сердечно-сосудистых нежелательных явлений (MACE), кардиоваскулярной смертности, общей летальности и госпитализации по поводу сердечной недостаточности по сравнению с плацебо. Именно на основании данных этого исследования FDA одобрило новое показание для назначения эмпаглифлозина: уменьшение риска кардиоваскулярной смерти у взрослых больных СД 2 типа и сопутствующей сердечно-сосудистой патологией.

Препараты этой фармакологической группы, как правило, хорошо переносятся, их прием редко сопровождается развитием гипогликемии (за исключением комбинации с инсулином или стимуляторами секреции инсулина). К недостаткам ИНЗКТГ-2 относят высокий риск развития генитальных микотических инфекций, которые чаще возникают у женщин, а также у пациентов с отягощенным анамнезом по данной патологии.

Ингибиторы ДПП-4

Препараты этой группы уменьшают ферментную деградацию инкретиновых гормонов посредством уменьшения активности сывороточной ДПП-4 на 80%, что сопровождается увеличением доступности эндогенных

инкретинов, стимуляцией секреции инсулина, ингибированием высвобождения глюкагона. Ингибиторы ДПП-4 могут назначаться в качестве монотерапии или в составе комбинированной терапии.

Подтверждая эффективность ИДПП-4, автор приводит результаты метаанализа 80 РКИ, доказавшего, что применение препаратов данной группы сопровождается снижением исходных значений HbA_{1c} в пределах от -0,6% до -1,1%. В другом метаанализе 15 РКИ подчеркивается умеренное гипотензивное действие ИДПП-4 по сравнению с плацебо или отсутствием лечения, а также отсутствие негативного влияния на массу тела.

Другая пероральная гипогликемическая терапия

Производные СМ и ТЗД могут рассматриваться в качестве альтернативы метформину; они назначаются как в виде монотерапии, так и в составе двойной/тройной комбинированной терапии. В алгоритме лечения, представленном AACE/ACE, эти препараты имеют минимальный приоритет для назначения, что обусловлено их способностью индуцировать гипогликемию (ПСМ), сердечную недостаточность (ТЗД), рост массы тела (ПСМ и ТЗД), а также другие нежелательные явления. Эксперты ADA не вводят таких ограничений: перечисленные препараты могут использоваться в составе двойной/тройной терапии в сочетании с метформином. В руководстве ADA указывается, что применение этих препаратов может быть целесообразным в целом ряде случаев: ТЗД необходимы пациентам, нуждающимся в сенситайзере инсулина и имеющим противопоказания к назначению метформина.

ТЗД стимулируют рецепторы, активируемые пролифератором пероксисом (ядерные рецепторы, изменяющие транскрипцию различных генов, вовлеченных в метаболизм глюкозы и липидов), способствуя тем самым повышению чувствительности к инсулину в адипоцитах, мышцах и печени. По данным J. Thrasher, назначение ТЗД ассоциировано с достоверным снижением HbA_{1c} от -0,5 до -1,5%. К сожалению, ТЗД провоцируют задержку жидкости, увеличение массы тела, периферические отеки, сердечную недостаточность, поэтому противопоказаны при сердечной недостаточности NYHA III-IV. Кроме того, ТЗД уменьшают минеральную плотность костной ткани, что может привести к увеличению риска неостеопоротических переломов костей, особенно у постменопаузальных женщин и пожилых мужчин.

Производные СМ оказывают свое действие посредством стимуляции высвобождения инсулина в результате связывания с рецептором СМ, локализованном на мембранах β-клеток. Прием этих препаратов сопровождается значимым снижением HbA_{1c} (в диапазоне от -1,0 до -1,25%), а также увеличением массы тела и эпизодами гипогликемии.

Инсулин

В настоящее время самым сильным гипогликемическим препаратом, особенно для пациентов с высоким уровнем HbA_{1c}, является инсулин. Несмотря на это, перед назначением инсулинотерапии возникает множество барьеров, в том числе страх/дискомфорт перед самостоятельным инъекционным введением препарата. J. Thrasher подчеркивает, что решение о назначении инсулина должно приниматься совместно врачом и пациентом: оно должно быть взаимным, учитывать мотивацию больного, общее состояние его здоровья, возраст, риск гипогликемии, наличие кардиоренальных осложнений.

Эксперты AACE/ACE рекомендуют использовать базальный инсулин в комбинации с метформином / другим гипогликемическим препаратом в качестве инициирующей терапии для пациентов с исходным уровнем HbA_{1c} >9%. Представители этой организации настойчиво советуют назначать инсулин больным СД 2 типа, принимающим 2 пероральных гипогликемических препарата и имеющим высокий уровень HbA_{1c}, а также пациентам с длительно существующим СД 2 типа. Аналогичную позицию занимают представители ADA: назначение базального инсулина предусмотрено при двойной комбинированной терапии (для усиления монотерапии или в качестве стартовой двойной терапии при HbA_{1c} >9%). Инсулин может использоваться при инициальной терапии у пациентов с впервые диагностированным СД 2 типа при высоком уровне HbA_{1c} (≥10%), выраженной гипергликемии (≥300 мг/дл), наличии тяжелых клинических проявлений.

Инсулин выпускается в различных формах: быстродействующий/прандиальный (лизпро, аспарт, глюлизин), короткодействующий (человеческий обыкновенный), средней длительности (человеческий инсулин изофан – нейтральный протамин Хагедорна) и смешанный. Дополнительное назначение прандиального инсулина рекомендуется при условии сохранения постпрандиальной гиперликемии, несмотря на интенсификацию введения базального инсулина. Клинические исследования показали, что поэтапное добавление прандиального инсулина является эффективным способом снижения уровня HbA_{1c} и уменьшения риска гипогликемии.

По сравнению с другими видами гипогликемической терапии применение инсулина сопряжено с максимальным риском возникновения гипогликемии, особенно при сочетанном применении прандиального инсулина. Поэтому пациентам, получающим инъекции инсулина, необходимо часто контролировать содержание глюкозы в сыворотке крови. Данная мера позволяет своевременно принять решение относительно ведения пациента, дозирования прандиального инсулина, коррекции проводимой терапии.

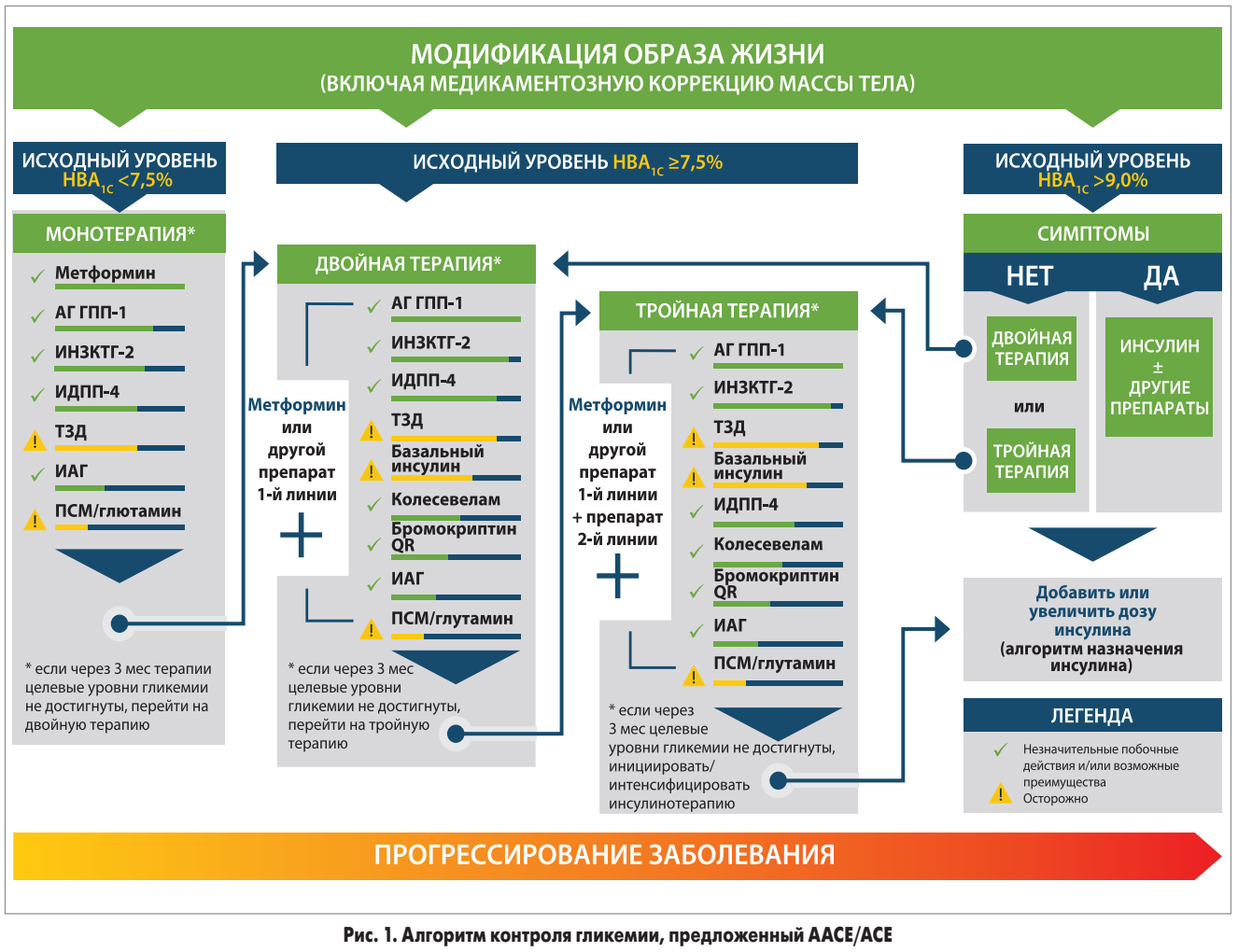


Рис. 1. Алгоритм контроля гликемии, предложенный AACE/ACE

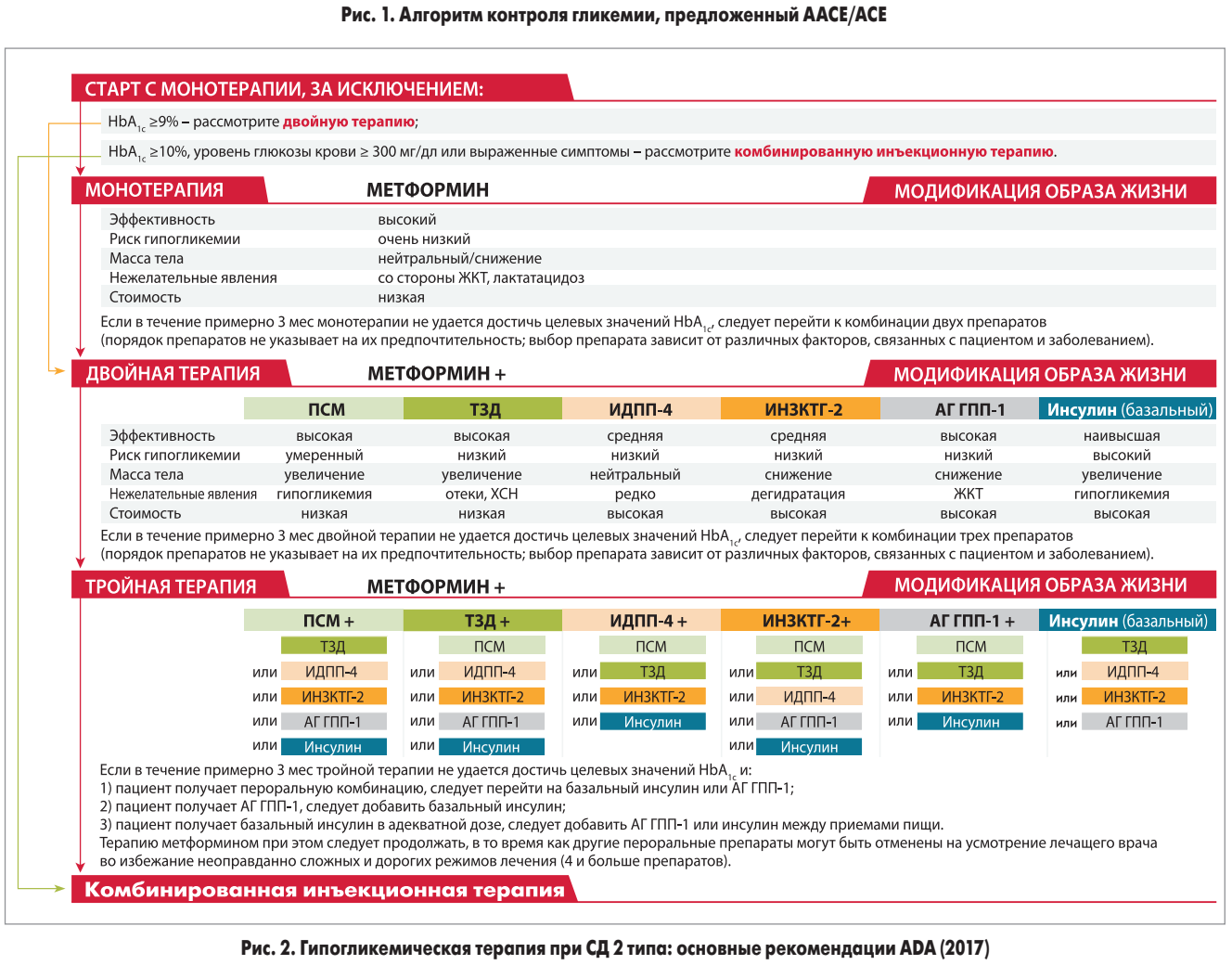


Рис. 2. Гипогликемическая терапия при СД 2 типа: основные рекомендации ADA (2017)

Выводы

В заключение обзора автор подчеркивает широкий выбор препаратов для коррекции гипергликемии, каждый из которых имеет свои преимущества и недостатки, обусловленные механизмами действия и клинической эффективностью. При назначении определенного лекарственного средства J. Thrasher рекомендует учитывать выраженность гипогликемического действия, профиль безопасности, переносимость, способ введения, наличие сопутствующей патологии, предпочтения пациента, а также стоимость лечения.

Thrasher J. Pharmacologic Management of Type 2 Diabetes Mellitus: Available Therapies. DOI: http://dx.doi.org/10.1016/j.amjmed.2017.04.004

Подготовила ***Лада Матвеева***

ПОСТРІЛІЗ

Переможці IX Конкурсу малюнка серед дітей із цукровим діабетом підкорять Говерлу й оздоровляться в Миргороді

Київ, 7 червня. Санофі в Україні, провідна компанія у сфері охорони здоров'я, назвала імена переможців IX Всеукраїнського конкурсу малюнка серед дітей із цукровим діабетом, який проводиться за підтримки Асоціації дитячих ендокринологів України. Основні цілі конкурсу – розкрити творчий потенціал дітей з діабетом, розповісти суспільству про непросте, проте повне та яскраве життя з недугою, та наголосити на важливості фізичної активності для молоді.

Цього року тема творчого змагання – «Спорт у моєму житті», тому до складу журі увійшли зірки українського спорту: **олімпійська чемпіонка з фехтування Ольга Харлан, півзахисниця національної жіночої збірної України з футболу Ія Андрущак, чемпіон Паралімпійських ігор з фехтування Андрій Демчук та чемпіонки світу з шахів Анна та Марія Музичук**. Журі визначило переможців у трьох вікових категоріях, загалом це 24 дитини; 25-го переможця обрали шляхом голосування на Facebook-сторінці «Діабет. Допоможемо разом».

Гієм Граньє, директор Санофі в Україні: «Ми обрали саме таку тему для нинішньої конкурсної програми, оскільки фізична активність є однією з найважливіших складових для успішного контролю діабету та ефективним способом запобігти розвитку цього захворювання. Переконаний, що учасники Конкурсу зміцнили віру у свої сили й творчі здібності і через малюнки надихнули як дорослих, так і маленьких українців вести здоровий спосіб життя».

Винагородою для юних художників будуть літні мандрівки з метою оздоровлення, активного відпочинку та соціалізації з однолітками зі схожими історіями. Зокрема, переможці віком до 12 років поїдуть у спеціалізований санаторій у м. Миргороді, а автори у віковій категорії 13-17 років приєднаються до проекту «ДіаГоверла», щоб підкорити найвищу вершину України.

Наталія Зелінська, голова Асоціації дитячих ендокринологів України: «Кількість дітей, хворих на цукровий діабет, постійно зростає, тому потрібні програми для профілактики недуги та підтримки пацієнтів з діабетом. Я закликаю українців до проактивної позиції та чуйності, адже діабет – це та хвороба, що диктує правила життя і поведінки тисячам дітей в Україні. Вони так само, як і всі діти, прагнуть реалізувати себе, особливо в таких сферах, як творчість і спілкування. Я вдячна компанії Санофі за співпрацю й активну підтримку дітей із цукровим діабетом, а дітям кажу: «Спасибі!» – за те, що відкривають нам очі на важливі аспекти, про які не всі дорослі здогадуються».

Андрій Демчук, заслужений майстер спорту України, чемпіон Паралімпійських ігор, фехтувальник: «Хочу подякувати організаторам за запрошення взяти участь як член журі у цьому надзвичайно доброму і світлому конкурсі. Звісно, було важко обирати переможців. Усі діти вкладали в ці малюнки душу, час, емоції. Тому я довірився серцю й обирав, дослухаючись його порад. Вітаю переможців, а всім учасникам бажаю рухатися лише вперед!».

Переможці IX Конкурсу малюнка серед дітей із цукровим діабетом

- **Вікова категорія до 7 років**: Любомир Тихончук (м. Київ), Крістіна Самохвалова (м. Кропивницький), Аліса Алексєєва (м. Полтава), Ірина Хаспегян (м. Луцьк), Михайло Зінчук (м. Фастів), Софія Матвейченко (м. Кропивницький).
- **Вікова категорія від 8 до 12 років**: Поліна Вороніна (м. Кривий Ріг), Маргарита Данильчук (м. Кременчук), Андрій Олійник (м. Сєвєродонецьк), Захар Кубаєвський (м. Зеленодольськ), Катерина Бридун (м. Полтава), Данило Париляк (м. Перемишляни).
- **Вікова категорія від 13 до 17 років**: Ірина Стьопіна (м. Дніпро), Богдан Бородулін (м. Рівне), Ірина Миргород (м. Одеса), Інна Докійчук (м. Житомир), Тимофій Мироненко (м. Полтава), Ольга Погрібняк (м. Богуслав), Діана Кочина (м. Хмельницький), Руслана Бершадська (смт Смоліне), Єлизавета Ольховська (смт Донське), Олександра Лапіна (м. Київ), Єгор Ушаков (м. Кривий Ріг), Дар'я Гайдаш (м. Запоріжжя).

Найбільшу підтримку на офіційній сторінці «Діабет. Допоможемо разом» у мережі Facebook мала робота семирічного Ростислава Фоменка з Харкова.

Про Санофі

Зобов'язання Санофі – надавати підтримку людям, які мають проблеми зі здоров'ям. Ми є глобальною біофармацевтичною компанією, для якої здоров'я людей – ключовий пріоритет. Ми запобігаємо хворобам за допомогою вакцин, пропонуємо інноваційні рішення для боротьби з болем та полегшення страждань.

Ми завжди поруч з пацієнтами, які мають рідкісні захворювання, та з мільйонами тих, хто живе з хронічними недугами.

Завдяки зусиллям 100 000 співробітників у 100 країнах Санофі перетворює наукові інновації на терапевтичні рішення в усьому світі.

Sanofi, Empowering Life

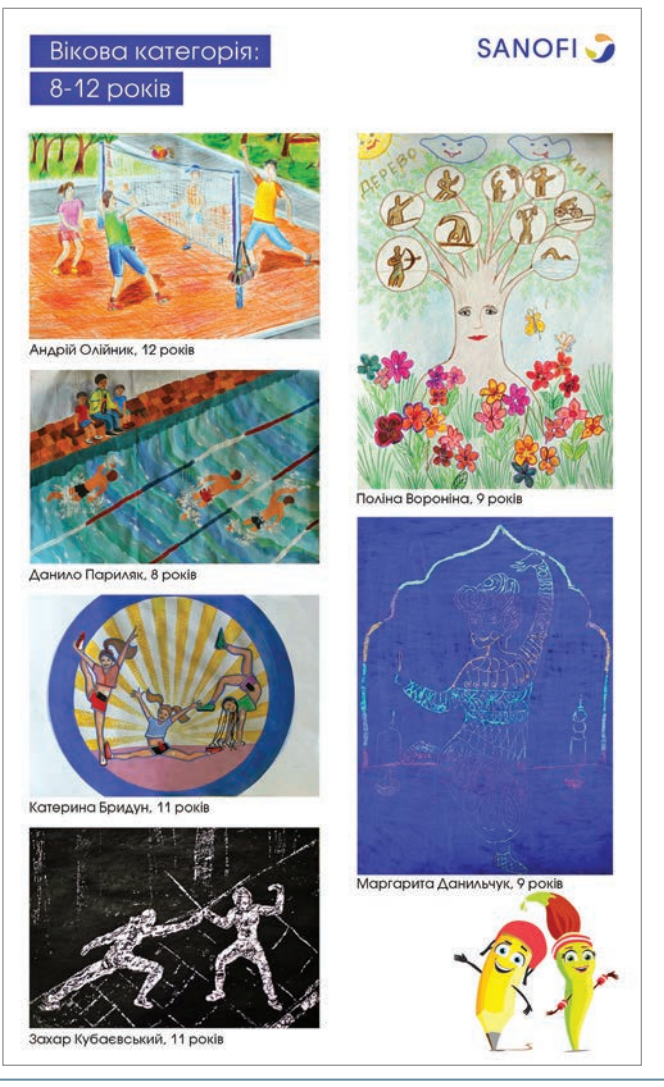
Про Асоціацію дитячих ендокринологів України

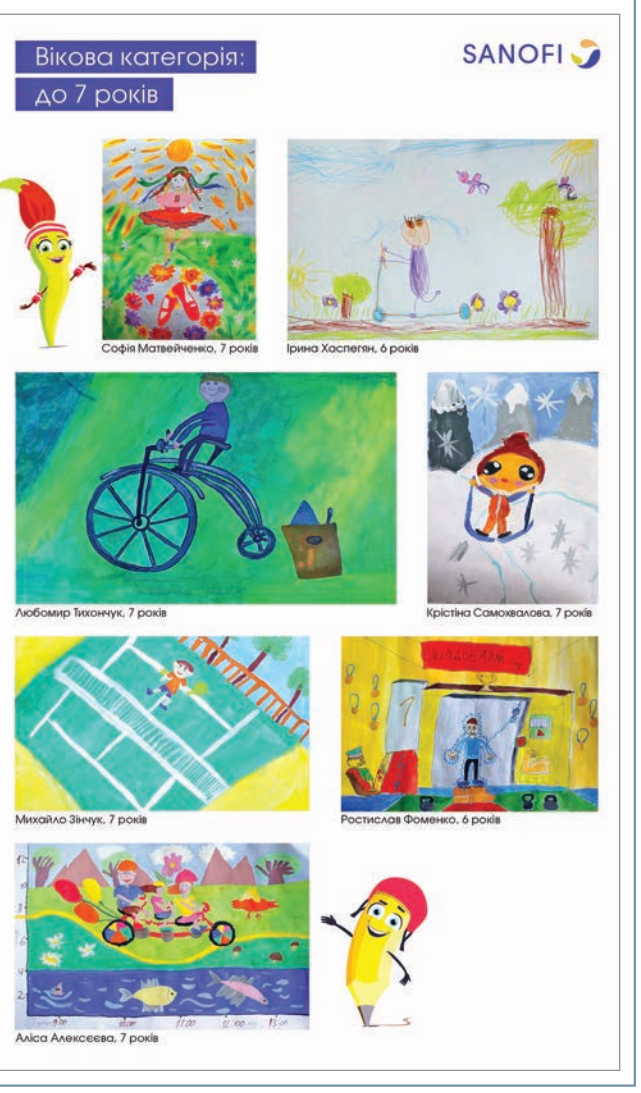
Асоціація дитячих ендокринологів України – це неурядова організація, заснована у 2005 році. Головою Асоціації є Наталія Зелінська, заслужений лікар України, доктор медичних наук, експерт МОЗ України зі спеціальності «Ендокринологія, дитяча ендокринологія», завідувач відділу дитячої ендокринології Українського науково-практичного центру ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин Міністерства охорони здоров'я України.

Про Всеукраїнський конкурс малюнка серед дітей із цукровим діабетом

З 2010 року Санофі в Україні та Асоціація дитячих ендокринологів України проводять Всеукраїнський конкурс малюнка серед дітей із цукровим діабетом у рамках довгострокової програми компанії Санофі «Діабет. Допоможемо разом». Протягом 9 років організатори отримали понад 4 тис. малюнків від дітей із цукровим діабетом з різних регіонів України.

Контакти для отримання додаткової інформації:
Світлана Довгич, керівник департаменту з питань корпоративних комунікацій Санофі в Україні
Тел.: + 380 44 354 20 00
E-mail: Svitlana.Dovgych@sanofi.com





V. Serebruany, V. Cherepanov, S. Fortmann, M.H. Kim

Смертность при применении пероральных антикоагулянтов: данные FDA

Выбор оптимального антикоагулянта, в частности для предупреждения инсульта при фибрилляции предсердий, остается нерешенной проблемой. Инновационные пероральные антикоагулянты (НОАК) дабигатран, ривароксабан, апиксабан, эдоксабан сравнивались с варфарином в нескольких крупных рандомизированных клинических исследованиях, однако сопоставления НОАК между собой практически не проводились. Метаанализ C.T. Ruff и соавт. (2014) продемонстрировал снижение смертности от всех причин на фоне применения НОАК по сравнению с варфарином – относительный риск 0,90 (95% доверительный интервал (ДИ) 0,85-0,95; p<0,001).

Методологические различия не позволяют напрямую сравнивать НОАК, основываясь на результатах разных исследований (RE-LY, ROCKET-AF, ARISTOTLE, ENGAGE), поэтому авторы сопоставили показатели смертности на фоне приема различных НОАК, проанализировав базу нежелательных явлений Управления по контролю за качеством продуктов питания и лекарственных средств (FDA) (FDA Adverse Event Reporting System – FAERS). FAERS – это пассивная система контроля, которая предусматривает добровольное предоставление информации работниками здравоохранения и пациентами, а также обязательные сообщения производителей фармпрепаратов (в т. ч. о нежелательных явлениях, произошедших в ходе клинических испытаний).

В ходе анализа FAERS изучены все сообщения о смерти, ассоциированные с приемом НОАК или варфарина. В исследование было включено 283217 случаев приема НОАК или варфарина, среди них – 34546 (12,2%) смертельных исходов. Данные учитывались, начиная с первой записи о препарате (варфарин – 02.11.1997, дабигатран – 15.03.2005, ривароксабан – 09.10.2007, апиксабан – 21.09.2006, эдоксабан – 21.05.2012) и до 31.12.2015 для всех медикаментов. Если пациент принимал два антикоагулянта, этот случай засчитывался в обе группы, поэтому суммарное количество случаев для всех НОАК (128267) несколько меньше, чем сумма отдельных показателей для дабигатрана, ривароксабана, апиксабана и эдоксабана (129306). Прием варфарина был зафиксирован в >60% проанализированных случаев. Среди НОАК наиболее часто применялся ривароксабан, далее – дабигатран, апиксабан, эдоксабан (в порядке убывания частоты). Авторы указывают, что объем выборки и количество смертей для всех препаратов, кроме относительно недавно внедренного в клиническую практику эдоксабана, более чем достаточен для проведения достоверного анализа.

Этот анализ продемонстрировал общее умеренное преимущество от применения НОАК перед варфарином в более низком риске смерти с одним исключением: при сравнении дабигатрана с варфарином и другими НОАК наблюдался непропорционально высокий уровень смертности (табл.). Авторы отметили, что этот результат может быть следствием различий в популяциях участников, принимавших разные НОАК, поэтому необходимо трактовать его крайне осторожно.

Данный анализ касался исключительно показателей смертности по трем причинам: во-первых, смертность – наиболее важный показатель эффективности любого медикамента в целом и в частности НОАК; во-вторых, особенности базы FAERS таковы, что об одном случае нежелательного явления могут поступить несколько сообщений, в то время как смертельный случай учитывается лишь однократно; в-третьих, достоверное снижение риска смерти наблюдалось только в одном исследовании с варфарином без каких-либо сравнений НОАК между собой.

В общем, согласно результатам данного анализа, НОАК превосходят варфарин в отношении смертности, что совпадает с результатами предыдущих метаанализов клинических исследований. Однако авторы обнаружили, что дабигатран связан с непропорционально большим количеством сообщений о смерти в системе FAERS, в то время как ривароксабан, апиксабан и эдоксабан ассоциируются со значительно меньшим риском смерти по сравнению с варфарином.

База данных FAERS позволяет мониторировать исходы в реальной жизни, которые могли не быть представлены в контролированных исследованиях, поскольку последние не всегда могут охватить весь спектр пациентов. Сообщения о нежелательных явлениях в подобных базах позволяют проводить скрининг больших популяций, большого количества препаратов и различных типов неблагоприятных явлений, а также сопоставлять профили безопасности разных медикаментов. Многие недавние публикации рекомендуют учитывать результаты анализа таких баз данных при принятии решений о выборе лечения. Однако выявленные диспропорции следует трактовать осторожно, поскольку возможны различные нарушения объективности этих показателей. Гипотезы, созданные на основе диспропорций анализа различных препаратов, необходимо проверять более точными методами и лишь тогда внедрять в практику принятия решений.

Тем не менее база данных FAERS обеспечивает реалистичное отображение действия антикоагулянтов в клинических условиях, хотя возможно некоторое искажение, например существование сообщений-дубликатов, характеризующих одни и те же случаи. Что касается летальных показателей, случай смерти можно рассматривать и как нежелательное явление, и как исход (окончательное событие, возникшее вследствие нежелательного явления), поэтому установить причинно-следственную связь крайне тяжело, поскольку сложные обстоятельства каждого отдельного клинического случая редко позволяют четко связать смерть с приемом какого-либо медикамента. При дальнейших исследованиях следует отдельно анализировать кардиоваскулярные и другие смерти, а также случаи фатальных кровотечений.

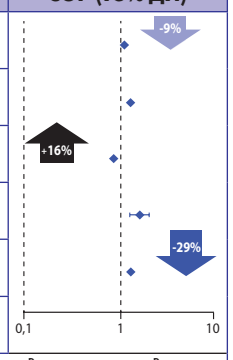
Недостатком подобного сравнения является то, что нельзя учесть исходные отличия в популяциях, подлежавших лечению разными НОАК. В связи с этим такие сравнения подходят для создания гипотез, проверка которых требует учета многих других параметров.

Преимущество данного анализа заключается в том, что он был проведен на основе государственной базы данных независимыми специалистами, а также с достаточным для достоверной статистики количеством сообщений о смерти.

Таким образом, значимость преимущества НОАК перед варфарином в отношении риска смерти достаточно велика. Риски летального исхода при приеме НОАК демонстрируют благоприятные тенденции для ингибиторов фактора Xa (ривароксабан, апиксабан, эдоксабан) и неблагоприятные – для прямого ингибитора тромбина дабигатрана. Эти результаты следует интерпретировать с осторожностью, а для лучшего понимания профилей безопасности НОАК необходимы дальнейшие исследования.

Таблица. **Уровень смертности от всех причин у пациентов, применявших НОАК и варфарин**

Препарат	Смерть, n (%)	χ^2	СОР* (95% ДИ)	p-значения*	СОР (95% ДИ)
Все НОАК (N=128267)	14917 (11,63)	70,0	1,09 (1,07-1,11)	$6,05e^{-17}$	
Апиксабан (N=17789)	1693 (9,52)	145,8	1,33 (1,27-1,40)	$1,43e^{-22}$	
Дабигатран (N=46250)	6989 (15,11)	185,2	0,84 (0,82-0,86)	$3,61e^{-42}$	
Эдоксабан (N=755)	53 (7,02)	21,2	1,80 (1,39-1,33)	$4,18e^{-06}$	
Ривароксабан (N=64512)	6318 (9,79)	359,4	1,29 (1,26-1,33)	$3,72e^{-50}$	
Варфарин (N=153911)	13493 (12,67)	NA	NA	NA	



Результаты не предназначены для прямого сравнения НОАК между собой, а только для сравнения ривароксабана с варфарином, дабигатрана с варфарином и апиксабана с варфарином.
*СОР – снижение относительного риска; * – в сравнении с варфарином; χ^2 – большие значения свидетельствуют о большей вероятности различий между двумя группами в отношении показателей.*

Serebruany V., Cherepanov V., Fortmann S. et al. Mortality and oral anticoagulants in the Food and Drug Administration Adverse Event Reporting System. Open Heart 2017; 4: e000629. doi:10.1136.

Перевела с англ. ***Лариса Стрильчук***

Оголошення для тебе!

ЯКЩО
- ти прагнеш зробити своє життя цікавішим, змістовнішим, насиченим подіями і сповненим нової якості
- ти радо спілкуєшся й охоче пишеш на різні теми
- ти лікар або ж невдовзі ним станеш

це оголошення для тебе!

«Медична газета «Здоров'я України» пропонує творчим, грамотним і відповідальним людям з медичною освітою, досвідом роботи в медичній пресі (бажано), умінням логічно мислити і послідовно викладати свої думки роботу в штаті (для киян) або позаштатно – написання статей/оглядів/інтерв'ю. Час від часу можливі відрядження.

Усіх охочих випробувати себе просимо телефонувати: **+380 (67) 999 65 87**
або надсилати резюме на електронну адресу: **elvira26122011@gmail.com**

Ми чекаємо тих, хто хоче долучитися до нашої дружної команди, шукає цікаву роботу з можливістю професійного зростання, гнучким графіком і приємною винагородою.

Танікор®

Інозин/L-аргінин/L-карнітин

Покращує енергопостачання міокарда[2]

Покращує ендотеліальну функцію[1]

Збільшує синтез NO[4]

Нормалізує ліпідний обмін[3]

Функціональні властивості дієтичної добавки Танікор® (Tanicor®) за ТУ У 10.8–30117001–004:2018. **Склад:** 1 капсула містить активні речовини: L-аргінину — 300 мг, L-карнітину — 100 мг, інозину — 50 мг; допоміжні речовини: наповнювачі: кремнію діоксид аморфний, кальцію стеарат, целюлоза мікрокристалічна; оболонка капсули: желатин. **Рекомендації до споживання:** Танікор® може бути рекомендований в якості дієтичної добавки до раціону харчування, як додаткове джерело інозину, L-аргінину та L-карнітину. Збалансована комбінація діючих речовин сприяє підтримці нормального енергетичного обміну речовин у осіб, що мають ускладнення роботи серцево-судинної та ендокринної систем. Танікор® допомагає підтримувати нормальний рівень холестерину крові. **Спосіб застосування та рекомендована добова доза:** дієтичну добавку рекомендовано приймати дорослим внутрішньо, до їди, не розжовувати та запивати достатньою кількістю води. Добова доза становить для дорослих по 2 капсули 2–3 рази на добу, або за рекомендацією лікаря. Перед застосуванням рекомендована консультація лікаря.

1. Kawano H. et al. (2002). Atherosclerosis, 161(2): 375–380. 2. Czarnecki W. et al. Cardiovascular Research. — 1983. — Vol. 17, Issue 12. — P. 735–739. 3. Maxwell A.J. et al. (2000). Cardiovasc. Drugs Ther., 14(3): 309–316. 4. Boger R.H. (2007). J. Nutr., 137: 1650S–1655S.

UA-TANHMI-052018–002

ТОВ Фарма Старт | бульвар В. Гавела, 8 | Київ | 03124 | Україна
Компанія Acino Group, Швейцарія | www.acino.ua

acino

Л.А. Мищенко, д.м.н., ГУ «ННЦ «Институт кардиологии им. Н.Д. Стражеско», г. Киев

Роль инозина, L-аргинина и L-карнитина в кардиометаболической терапии

В настоящее время не вызывает сомнений постулат, что сокращающееся сердце остро нуждается в биологическом топливе – аденозинтрифосфате (АТФ). Метаболическая коррекция при сердечно-сосудистых заболеваниях является аргументированным подходом с точки зрения патофизиологии [1]. Под метаболической терапией (МТ) в кардиологии понимают улучшение энергетического метаболизма в сердечной мышце путем фармакологического управления процессами образования и переноса энергии на уровне кардиомиоцитов без влияния на коронарный кровоток и системную гемодинамику. Принципиально можно выделить два основных направления МТ – оптимизацию процессов образования и расхода энергии, а также нормализацию баланса между интенсивностью свободнорадикального окисления и антиоксидантной защитой [2].

Ведущие клиницисты и эксперты-фармакологи уделяют особое внимание различным способам увеличения концентрации АТФ в кардиомиоцитах, в том числе посредством потребления пищевых продуктов или биологических добавок, богатых микронутриентами, необходимыми для эффективного сокращения и расслабления миокарда.

К сожалению, оценка влияния микронутриентов на метаболизм миокарда проводилась достаточно редко и ограничивалась одним компонентом. Однако на протяжении ряда последних лет отмечается значительный прогресс в изучении эффективности МТ, появились новые данные доказательной медицины, подтверждающие целесообразность использования метаболиков.

Основным источником АТФ в сердечной мышце являются жирные кислоты и углеводы. Однако превращение этих макронутриентов в биологическую энергию (АТФ) возможно только при наличии таких микронутриентов, как коэнзим Q10, тиамин, рибофлавин, **L-карнитин**, таурин, **L-аргинин** и другие аминокислоты, функционирующих в виде основных кофакторов синтеза и транспорта АТФ, а также веществ, поддерживающих физиологические функции сердца (инозин) [3].

Данные доказательной медицины убедительно свидетельствуют, что метаболическую терапию при кардиоваскулярных заболеваниях следует направлять на восстановление запасов L-карнитина, L-аргинина, инозина.

Инозин (рибоксин) широко применяется в МТ, обладает антигипоксическими и антиаритмическими свойствами. Предшественник АТФ инозин принимает участие в обмене глюкозы и способствует активации метаболизма в условиях гипоксии и отсутствия или недостатка АТФ. Считается, что инозин активирует метаболизм пировиноградной кислоты, необходимой для обеспечения нормального процесса тканевого дыхания, и способствует активации ксантиндегидрогеназы. Рибоксин стимулирует сократительную активность миокарда, способствует его расслаблению во время диастолы, улучшает регенерацию тканей сердца и коронарное кровообращение.

Инозин, благодаря своим противовоспалительным, анаболическим, метаболическим, антигипоксическим и антиаритмическим свойствам, принимает участие в регуляции многих физиологических процессов в организме. В настоящее время известно, что инозин обладает положительным инотропным эффектом, улучшает сократительную функцию сердца за счет силы сердечных сокращений и минутного объема кровообращения [4], а также отрицательным хронотропным эффектом [5]. При этом он имеет свойства органопротектора (в том числе кардиопротектора), ограничивая стрессовые и гипоксические повреждения [6]. Органопротекторный эффект инозина в критических ситуациях частично связывают с его способностью увеличивать в эритроцитах продукцию 2,3-дифосфоглицерата, способствующего увеличению диссоциации оксигемоглобина и отдачи кислорода тканям.

Учитывая универсальность анаболического действия инозина, а также тот факт, что после введения в организм он преимущественно накапливается в миокарде, почках, печени и скелетных мышечных волокнах, являясь источником энергии и обеспечивая органопротекцию, можно предположить, что он незаслуженно забыт.

L-карнитин представляет собой аминокислоту, которая синтезируется в организме и принимает активное участие в метаболизме и функционировании митохондрий. В организме человека содержится 15-20 г карнитина, большая часть которого (>95%) локализована в скелетной мускулатуре; эта аминокислота поступает в организм с пищей, преимущественно из мясных и молочных продуктов. Во время голодания и после употребления большого количества жирной пищи доля карнитина, подвергающаяся ацилированию в печени и почках, значительно увеличивается, и наоборот, употребление большого количества углеводов вызывает быстрое снижение уровня ацетил-L-карнитина в печени. L-карнитин считается условно незаменимым микронутриентом; в последние годы в зарубежной литературе активно используется термин «функциональный дефицит карнитина», который применяется для описания аномальных клинических проявлений, корригируемых приемом этой аминокислоты. В 2013 г. был опубликован систематический обзор 13 контролируемых исследований, включавших в общей сложности 3629 пациентов, который показал, что применение L-карнитина приводит к достоверному снижению смертности от любых причин и с высокой степенью достоверности – к уменьшению частоты возникновения желудочковых аритмий (ЖА) и развития стенокардии. Потенциальный механизм, лежащий в основе положительного действия L-карнитина при сердечно-сосудистой патологии, является многофакторным и может частично быть связан со способностью данного вещества улучшать энергетический метаболизм в митохондриях кардиомиоцитов за счет усиления транспорта длинноцепочечных жирных кислот из цитозоля в митохондриальный матрикс, где происходит β-окисление. Более того, L-карнитин оказывает благоприятное действие на ремоделирование левого желудочка, приводя к значительному снижению его объема после острого инфаркта миокарда [7].

L-карнитин широко используется для лечения разнообразной кардиологической патологии. Он снижает частоту ЖА после острого инфаркта миокарда (ОИМ), что может частично объяснять отмеченное в исследовании Carnitine Ecocardiografia Digitalizzata Infarto Miocardico 2 (CED-IM 2) снижение смертности на 39% в первые 5 дней при применении данного препарата (27 против 44 случаев, относительный риск – ОР – 0,61; 95% доверительный интервал – ДИ – 0,37-0,98, p=0,041) [8]. В недавно опубликованном метаанализе 17 рандомизированных клинических исследований (n=1625), в которых приняли участие пациенты с сердечной недостаточностью (СН), показано, что включение L-карнитина в схему терапии способствует повышению общей эффективности лечения (отношение шансов – ОШ – 3,47; p<0,01), увеличению фракции выброса левого желудочка (взвешенная разность средних – ВРС – 4,14%; p<0,01), ударного объема (ВРС 8,21 мл; p=0,01), сердечного выброса (ВРС 0,88 л/мин; p<0,01), отношения скорости заполнения желудочков в ранней и поздней фазах (ВРС 0,23; p<0,01). Авторы метаанализа (Song X. et al., 2017) подчеркнули, что введение L-карнитина ассоциировалось со статистически значимым снижением сывороточной концентрации мозгового натрийуретического пептида (ВРС -124,60 пг/мл; p=0,01), N-терминального фрагмента мозгового натрийуретического пептида (ВРС -510,36 пг/мл; p<0,01), а также уменьшением конечно-систолического диаметра левого желудочка (ВРС -4,06 мм; p<0,01), конечно-диастолического размера левого желудочка (ВРС -4,79; p<0,01), конечно-систолического объема левого желудочка (ВРС -20,16 мл; 95% ДИ от -35,65 до -4,67; p<0,01).

Эти данные указывают на то, что L-карнитин может снижать смертность от любых причин, а также частоту возникновения ЖА и развития стенокардии у пациентов с ОИМ. В ряде исследований выявлено, что L-карнитин способствует снижению уровня триглециридов, общего холестерина, холестерина липопротеинов низкой плотности [9]. L-карнитин эффективно нивелирует клинические проявления СН, улучшает функцию сердца и имеет хорошую переносимость.

L-аргинин – условно незаменимая аминокислота. L-аргинин необходим для синтеза белков и некоторых биологически важных молекул, таких как орнитин, пролин, креатин, агмантин. Эта аминокислота является субстратом для фермента, отвечающего за синтез оксида азота. Последний образуется в эндотелиоцитах и отвечает за релаксацию гладкой мускулатуры и снижение артериального давления. «Любое улучшение эндотелиальной функции будет способствовать предотвращению кардиоваскулярной патологии», – считают M. McRae и соавт. Установлено, что L-аргинин уменьшает адгезию лейкоцитов к эндотелию, снижает агрегацию тромбоцитов, уровень эндотелина в крови, увеличивает эластичность стенок артерий. Недавно опубликованный обзор результатов 7 метаанализов убедительно продемонстрировал преимущества назначения L-аргинина больным артериальной гипертензией: прием данной аминокислоты способствовал уменьшению систолического и диастолического артериального давления на 2,2-5,4 и 2,7-3,1 мм рт. ст. соответственно [14]. Кроме того, использование L-аргинина у беременных с гестационной гипертензией также сопровождалось снижением уровня диастолического артериального давления на 4,9 мм рт. ст. Авторы обзора особо отметили, что применение L-аргинина позволило сократить длительность стационарного лечения пациентов, перенесших оперативное вмешательство.

В ряде рандомизированных исследований у пациентов с ишемической болезнью сердца были выявлены положительные эффекты L-аргинина: увеличение переносимости физической нагрузки и снижение агрегации тромбоцитов [10], снижение функционального класса стенокардии, нормализация артериального давления, улучшение качества жизни [11]. Результаты многочисленных исследований последних лет свидетельствуют о возможности эффективного и безопасного применения свойств L-аргинина как активного донатора NO в клинической практике при сердечно-сосудистых заболеваниях.

Чрезвычайно важно, чтобы пациентам с середечно-сосудистыми заболеваниями прежде всего были обязательно назначены жизнеспасающие средства – препараты базисной терапии. Но также не следует забывать о МТ, которая, с одной стороны, поможет оптимизировать энергообмен миокарда, повышая его жизнеспособность, а с другой – обеспечит антиоксидантный эффект, что крайне важно для нормального метаболизма [13].

! На отечественном рынке появился долгожданный комплекс нутриентов Таникор (ACINO, Швейцария), одна капсула которого содержит сбалансированный состав необходимых компонентов для полноценного функционирования сердечно-сосудистой системы: 300 мг L-аргинина, 100 мг L-карнитина и 50 мг инозина [12].

Таникор может быть рекомендован в качестве диетической добавки к рациону питания, как дополнительный источник инозина, L-аргинина и L-карнитина, способствует нормализации функционального состояния обмена веществ при общей терапии сердечно-сосудистых заболеваний в анамнезе, гиперхолестеринемии и эндокринологических нарушений. Нутрицевтик может применяться в комплексе мер для стимуляции энергообеспечения в клетках и содействия нормализации обмена веществ при различных патологических состояниях, для снижения концентрации свободных радикалов, обеспечения сохранности органелл и клеточных мембран [12].

Литература

1. Резван В.В., Васильева И.С. Роль метаболической терапии в современной кардиологии // РМЖ. 2016. №19. С. 1276-1280.
2. Житникова Л.М. Метаболическая терапия, или кардиоцитопротекция как необходимый компонент комбинированной терапии сердечно–сосудистых заболеваний.//РМЖ. Кардиология. 2014. № 4. С. 137-143.
3. Ueland T., Svardal A., Øie E., Askevold E.T., Nymoen S.H., Bjørndal B., Dahl C.P., Gullestad L., Berge R.K., Aukrust P. Disturbed carnitine regulation in chronic heart failure – increased plasma levels of palmitoylcarnitine are associated with poor prognosis. Int J Cardiol 2013; 167: 1892-9.
4. Czarnecki W., Noble M.I.M. Mechanism of the inotropic action of inosine on canine myocardium.//Cardiovascular Research.– 1983.– Vol. 17, Issue 12.– P. 735-739.
5. Hoffmeister H.M., Betz R., Fiechtner H., Seipel L. Myocardial and circulatory effects of inosine. //Cardiovascular Research.– 1987.– Vol. 21, № 1.– P. 65-71.
6. Szabo C., Stumpf N., Radovits T. et al. Effects of inosine on reperfusion injury after heart transplantation // European Journal of Cardio-Thoracic Surgery.– 2006.– Vol. 30.– P. 96-102.
7. Dinicolantonio J.J., Lavie C.J., Fares H. et al. L-Carnitine in the Secondary Prevention of Cardiovascular Disease: Systematic Review and Meta-analysis. Mayo Foundation for Medical Education and Research Mayo Clin Proc. 2013.
8. Rizzon P., Biasco G., Di Biase M. et al. High doses of L-carnitine in acute myocardial infarction: metabolic and antiarrhythmic effects.//Eur Heart J. 1989; 10(6): 502-508.
9. Губергриц Н.Б. и соавт. L-карнитин: от биохимических свойств к клиническому применению.// Сучасна гастроентерологія.– 2012.– № 2 (64).
10. Созыкин А.В., Ноева Е.А., Балахонова Т.В. и др. (2000). Влияние L-аргинина на агрегацию тромбоцитов, функцию эндотелия и толерантность к физической нагрузке у пациентов со стабильной стенокардией напряжения. Тер. архив, 72(8): 24-27.
11. Palloshi A., Fragasso G., Piatti P. et al. (2004). Effect of oral L-arginine on blood pressure and symptoms and endothelial function in patients with systemic hypertension, positive exercise tests, and normal coronary arteries. Am.J. Cardiol., 93(7): 933-95.
12. Инструкция к использованию Таникор.
13. Егорова М.С., Гармаш Ю.Ю. Современные цитопротекторы (антигипоксанты, антиоксиданты): в чем феномен популярности в кардиологии и неврологии? УМЧ. 1 (117) – I/II 2017.
14. McRae M. P. Therapeutic Benefits of l-Arginine: An Umbrella Review of Meta-analyses. J Chiropr Med. 2016 Sep; 15(3): 184-189.

UA-TANI-PUB-042018-001

ПОСТРЕЛІЗ

ACINO взяла участь у Пробігу під каштанами заради дитячих сердець

Третього червня команда швейцарської фармацевтичної компанії ACINO в Україні вдруге взяла участь у щорічному благодійному заході «Пробіг під каштанами».
На старт 26-го спортивно-благодійного пробігу довжиною 4,9 кілометра вийшли 60 співробітників компанії заради порятунку дитячих життів.
Крім того, компанія підтримала участь команди дітей з аутизмом – Kids Autism Games у дитячому забігу на дистанцію у 550 метрів. А ТМ «Оптілакт» від ACINO провела цікаві промоційні заходи у «Дитячому містечку», де малеча насолоджувалася іграми, фотографувалася у креативних фотозонах та дегустувала солодощі.
Так, у неділю в рамках масштабної акції відбулося п'ять забігів: «Пробіг у ходунках», «Дитячий пробіг», «Спортивний пробіг», «Пробіг мужніх» (для учасників в інвалідних візках) та «Благодійний пробіг». Мер Києва Віталій Кличко дав старт і сам узяв участь у благодійному пробігу. Всього цього року на старт вийшла найбільша за останні роки кількість учасників – 15820 чоловік та 380 корпоративних команд.

Під час фінальної прес-конференції, яка відбулася 7 червня, символічний чек на рекордні 2 млн грн був переданий організаторами 26-го «Пробігу під каштанами» Центру дитячої кардіології та кардіохірургії МОЗ України. Зібрані кошти вже 17 років поспіль спрямовуються на закупівлю необхідного обладнання для порятунку життів маленьких пацієнтів Центру із вадами серця.

Під час прес-конференції ACINO в Україні була нагороджена Подякою за значний внесок у проведення 26-го спортивно-благодійного «Пробігу під каштанами» та отримала Подяку команді за цілеспрямованість, ініціативність, професіоналізм та згуртованість у наймасовішому заході столиці. «Для нашої компанії участь у «Пробігу під каштанами» вже стала доброю традицією, яка, сподіваюся, буде підтримуватися ще багато років і ще більшою кількістю учасників. Адже «Пробіг під каштанами» – це акція, присвячена нашому майбутньому, нашим дітям та бажанню творити добро. Саме у цей день корпоративні команди різних секторів економіки гуртуються в одну складову української нації заради високої місії та здійснення дитячих мрій», – прокоментував участь своєї команди у пробігу Генеральний директор ACINO в Україні Євген Заїка.

Найтриваліший в Україні спортивно-благодійний проект «Пробіг під каштанами» руйнує стереотипи і показує, що жити повноцінним життям та допомагати іншим можуть усі. Це підтвердила «Команда здійсненої мрії», яка цього року складалась з 350 дітей, котрих прооперували у Центрі дитячої кардіології та кардіохірургії МОЗ України, і традиційно взяла участь у «Дитячому пробігу». Найменший учасник, якому на цей момент було п'ять тижнів, подолав дистанцію у мами на руках, а найстарший – 84-річний Ігор Григор'єв – взяв участь у «Пробігу мужніх».

ACINO в Україні входить у швейцарську групу компаній ACINO та є сучасною фармацевтичною компанією у галузі розробки та виробництва високотехнологічних генеричних лікарських засобів з додатковими властивостями, яка провадить свою діяльність на території України. Головний офіс ACINO в Україні розташований у м. Київ, він виконує функцію регіональної штаб-квартири для бізнесу ACINO у країнах СНД. Виробничий завод ACINO в Україні – «Фарма Старт», який знаходиться у м. Київ, сертифікований відповідно до стандартів належної виробничої практики GMP та оснащений науково-дослідною лабораторію з розробки генеричних препаратів. На сьогодні компанія налічує більш ніж 700 висококваліфікованих співробітників. Портфель лікарських препаратів, дієтичних добавок і виробів медичного призначення ACINO в Україні нараховує 63 продукти, що використовуються, зокрема, у неврології, психіатрії, кардіології, терапії та ендокринології. Більш детальна інформація про ACINO в Україні розміщена на веб-сайті www.acino.ua

Служба зв'язків із громадськістю ТОВ «Фарма Старт», Acino Group:
тел.: +38 044 281 23 33
Електронна пошта: pr_ua@acino.swiss
www.acino.swiss

ПРЕС-РЕЛІЗ

ПАТ «Фармак» до 1 вересня встановить сенсорні крани, фонтани з питною водою та велосипед, який генерує енергію, у школах м. Шостки в рамках проекту «ЕКОШКОЛА»

2 червня школярі дев'яти шкіл Шостки презентували проекти, спрямовані на збереження ресурсів. Захід відбувся в рамках екологічного проекту «Екошкола», який реалізовує ПАТ «Фармак» та Всеукраїнський молодіжний рух Let's do it, Ukraine.

До складу спеціальної комісії, яка визначала найкращі проекти, увійшли:
- головний архітектор міста **Володимир Єфремов**;
- начальник відділу культури **Ігор Фатун**;
- представник управління освіти **Зінаїда Куниця**;
- т. в. о. операційного директора ПАТ «Фармак» **Павло Павлик**;
- керівник департаменту корпоративних комунікацій ПАТ «Фармак» **Олена Зубарєва**;
- амбасадор світового руху Let's do it, World! **Юлія Мархель**;
- координатор проекту «Екошкола» в м. Шостці **Роман Лузік**.

Переможцями стали:

1-ше місце – школа № 1 із проектом «Велосипед для зарядки пристроїв»;
2-ге місце – гімназія з проектом «Фонтанчики для питної води»;
3-тє місце – школа № 11 із проектом «Сенсорні крани».

Переможці отримали міні-гранти від ПАТ «Фармак» на реалізацію проектів у сумі 20 000, 15 000 та 10 000 грн відповідно. Одна з умов конкурсу – проекти мають бути реалізовані до 1 вересня 2018 року.

«Майбутнє наших дітей, майбутнє цивілізації – це не смартфон 45-ї версії, не нові соціальні мережі та віртуальний світ, це чисте повітря, вода, земля. «Фармак» є лідером українського ринку. Сьогодні ми постачаємо ліки до більш ніж 20 країн світу. Щорічно ми проходимо десятки комісій у кожній із цих країн, підтверджуємо сертифікацію GMP, ISO. Без цього ми не змогли б реалізовувати наші ліки на європейському ринку. Передусім комісії звертають увагу на те, як компанія дбає про довкілля. Тож, перш ніж відкрити нове виробництво або нову виробничу лінію, ми спочатку вирішуємо питання щодо екології – знаходимо сучасні технічні рішення. Щороку ми витрачаємо на це близько 14 млн грн», – зазначив **Павло Павлик**, т. в. о. операційного директора ПАТ «Фармак».

«Екологічні освіта та виховання, ефективне споживання визнані на рівні ООН як дуже важливі для розвитку людства. Україна на офіційному рівні підтримує цю позицію. Нашим проектом «Екошкола» ми довели, що всі разом – педагоги, громадські організації і бізнес – можуть багато. Активна життєва позиція здатна змінити світ. Ці зміни спочатку відбудуться у свідомості, потім – у сім'ї, школі, місті, країні. Ми впевнені, що головне завдання проекту виконане, і тепер рівень знань дітей про екологію набагато кращий. Ми й надалі реалізовуватимемо цей проект. Можливо, поширимо його на всю Україну», – зазначила **Олена Зубарєва**, керівник департаменту корпоративних комунікацій ПАТ «Фармак».

Нагадаємо, що проект «Екошкола» стартував у м. Шостці в березні 2018 року. У ньому взяли участь 9 шкіл міста. Шкільні екокоманди прослухали унікальні тренінги, на яких дізналися про засади екологічного мислення і способу життя, про те, як зберегти планету та природні ресурси, як створити екопроект для своєї школи і тим самим зробити посильний внесок у збереження балансу на Землі. Також школярі в рамках заходу відвідали інноваційне виробництво ПАТ «Фармак» у Шостці та пункт сортування відходів.

Про ПАТ «Фармак»

ПАТ «Фармак» – український виробник лікарських засобів європейського рівня. Завдяки високій якості препаратів та інноваційному підходу у виробництві ПАТ «Фармак» із 2010 року є лідером фармацевтичного ринку України*.

Продукція ПАТ «Фармак» експортується до 20 країн світу. У портфелі компанії – 220 продуктових досьє. Щорічно компанія виводить на ринок до 20 нових препаратів.

На підприємстві функціонують 19 виробничих ліній, що відповідають вимогам GMP. Впроваджена та постійно вдосконалюється фармацевтична система якості згідно з чинними регуляторними вимогами та відповідно до світових стандартів (ISO, GMP). Щороку компанія проходить приблизно 15 міжнародних інспекцій та перевірок.

За результатами 2017 року ПАТ «Фармак» стало лідером у постачанні лікарських засобів в Україні за програмою «Доступні ліки». Із 23 молекул, на які розповсюджується програма, 8 наявні в портфелі компанії. Це 26 готових лікарських засобів, з яких 7 відшкодовуються повністю, 19 – частково.

За версією порталу «Економічна правда» у 2017 році ПАТ «Фармак» увійшло до топ-5 найінноваційніших компаній України. Журнали «Бізнес», «Фокус» назвали ПАТ «Фармак» одним із найкращих роботодавців з-поміж українських компаній. ПАТ «Фармак» – єдиний фармвиробник, який увійшов до топ-100 платників податків за 2017 рік**.

У компанії працюють більш ніж 2400 осіб. Понад 80% управлінських вакансій закриваються власними кандидатами. ПАТ «Фармак» активно співпрацює з шістьма провідними вузами України.

Компанія має 5 новітніх лабораторій. Власний лабораторно-технологічний комплекс R&D – науково-дослідний полігон для випробовування нових і вдосконалення наявних технологій готових лікарських засобів. Лабораторії оснащені високотехнологічним обладнанням таких світових виробників, як Glatt, SBM, Urlinski, Belimed, De Ditrich, Gea, Sartorius, Malvern Instruments тощо.

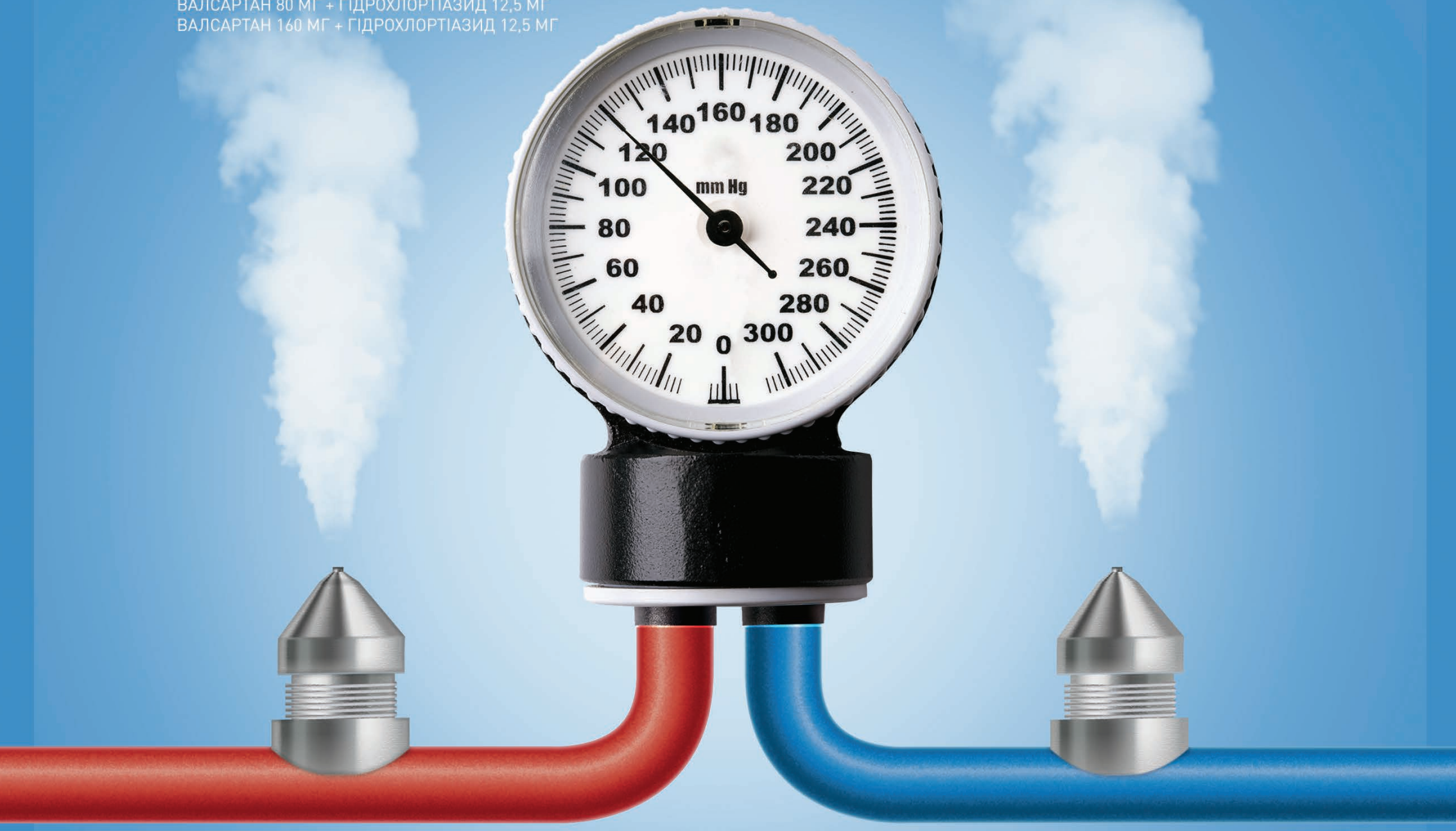
З 2015 року в ПАТ «Фармак» працює власний комплекс із виготовлення субстанцій (департамент із виробництва АФІ) у м. Шостці. Його планова потужність становить 100 тонн субстанцій на рік.

* За обсягами продажу лікарських засобів у грошовому обчисленні, за даними Proxima Research.
** Дані Офісу великих платників податків Державної фіскальної служби України.

ДІОКОР

ПОДВІЙНА ПРОТИДІЯ ТИСКУ

ВАЛСАРТАН 80 МГ + ГІДРОХЛОРТІАЗИД 12,5 МГ
ВАЛСАРТАН 160 МГ + ГІДРОХЛОРТІАЗИД 12,5 МГ



- **ЕФЕКТИВНО ЗНИЖУЄ ТИСК ПРИ АРТЕРІАЛЬНІЙ ГІПЕРТЕНЗІЇ[1]**
- **ЗАБЕЗПЕЧУЄ ОРГАНОПРОТЕКТОРНУ ДІЮ[2]**
- **НЕ МАЄ ЕФЕКТУ «ВИСЛИЗАННЯ»[3]**

ПРЕПАРАТ РОКУ 2016 ПРЕПАРАТ РОКУ 2017

ПЕРЕМОЖЕЦЬ ЩОРІЧНОГО КОНКУРСУ ПРОФЕСІОНАЛІВ ФАРМАЦЕВТИЧНОЇ ГАЛУЗІ УКРАЇНИ «ПАНАЦЕЯ» 2016-2017 РОКІВ

1. Wellington K, Faulds DM. Valsartan/hydrochlorothiazide: a review of its pharmacology, therapeutic efficacy and place in the management of hypertension. Drugs. 2002;62(13):1983-2005.
2. Black HR, Bailey J, Zappe D, Samuel R. Valsartan: more than a decade of experience. Drugs. 2009;69(17):2393-414.
3. Радченко А.Д. Артеріальна гіпертензія, 2014; 2(34): с. 97-111.

ЗАТВЕРДЖЕНО: Наказ Міністерства охорони здоров'я України 30.05.2013, No 454; Реєстраційне посвідчення No UA/8318/01/02, No UA/8318/01/01. ЗМІНИ ВНЕСЕНО: Наказ Міністерства охорони здоров'я України 04.09.2015 No 578. СКОРОЧЕНА ІНСТРУКЦІЯ для медичного застосування лікарського засобу ДІОКОР 80 / ДІОКОР 160 (DIOCOR80) / (DIOCOR160). Діюча речовина: валсартан, гідрохлоротіазид; 1 таблетка, вкрита плівковою оболонкою, містить: 80 мг валсартану і 12,5 мг гідрохлоротіазиду (Діокор 80) або 160 мг валсартану і 12,5 мг гідрохлоротіазиду (Діокор 160). Лікарська форма: таблетки. Фармакотерапевтична група: комбіновані препарати інгібіторів ангіотензину II, валсартан та діуретики. Код АТХ С09DA03. Фармакологічні властивості: діокор –антигіпертензивний препарат, до складу якого входять антагоніст рецепторів ангіотензину II і тіазидний діуретик. Валсартан — активний та специфічний антагоніст рецепторів ангіотензину II, призначений для внутрішнього застосування. Він діє вибірково на рецептори підтипу АТ1, які відповідають за ефекти ангіотензину II. У пацієнтів із гіпертензією препарат спричиняє зниження артеріального тиску, не впливаючи при цьому на частоту пульсу. Точкою дії тіазидних діуретиків є корковий відділ дистальних звивистих ниркових канальців. Внаслідок діуретичної дії спостерігається зменшення об'єму циркулюючої крові, у результаті чого підвищується активність реніну, секреція альдостерону, виведення із сечею калію і, отже, зниження концентрації калію у сироватці крові. Показання: артеріальна гіпертензія у пацієнтів, для яких неефективна монотерапія. Протипоказання: підвищена чутливість до будь-якого з компонентів препарату та до інших лікарських засобів, що є похідними сульфонаміду. Тяжкі порушення функції печінки, біліарний цироз і холестаз. Тяжкі порушення функції нирок (кліренс креатиніну < 30 мл/хв), анурія. Рефрактерна гіпокаліємія, гіпонатріємія, гіперкальціємія, симптоматична гіперурикемія. Вагітні та жінки, які планують завагітніти (див. розділ «Застосування у період вагітності або годування груддю»).
Одночасне застосування антагоністів рецепторів ангіотензину, включаючи валсартан, або інгібіторів ангіотензинперетворювального ферменту з аліскіреном пацієнтам із цукровим діабетом або з порушенням функції нирок (швидкість гломерулярної фільтрації (ШГФ) < 60 мл/хв/1,73 м²). Побічні реакції: тахікардія, артеріальна гіпотензія, васкуліти, нейтропенія, тромбоцитопенія, головний біль, запаморочення, гіпестезія, парестезія, синкопе, безсоння, сонливість, шум/дзвін у вухах, вертиго, середній отит, порушення зору, назофарингіт, кашель, закладеність носа, бронхіт, гострий бронхіт, біль у грудях, задишка, фаринголарингеальний біль, синусит, діарея, абдомінальний біль, диспепсія, сухість у роті, гастроентерит, нудота, гіперкаліємія, зневоднення, полакіурія, підвищене потовиділення, висипання, свербіж, реакція гіперчутливості/алергії, включаючи сироваткову хворобу, біль у спині, артралгія, судоми м'язів, розтягнення м'язів, біль у шиї, біль у кінцівках, розтягнення зв'язок, міалгія, артрит, стомленість, нервозність, астенія, підвищення температури, вірусні інфекції, набряк, периферичний набряк, ангіоневротичний набряк, гіпокаліємія, гіпонатріємія, підвищення рівнів білірубіну, креатиніну і азоту сечовини, зниження рівня гемоглобіну та показника гематокриту (розділ скорочено, для детальної інформації див. інструкцію для медичного застосування). Категорія відпуску: за рецептом.
Виробник: ТОВ «Фарма Старт», Україна, 03124, м. Київ, бульвар І. Лепсе, 8. ТОВ «Фарма Старт» входить до групи компаній ACINO (Швейцарія). Повна інформація міститься в інструкціях для медичного застосування препарату. Інформація для медичних і фармацевтичних працівників, для розміщення в спеціалізованих виданнях для медичних установ та лікарів, і для поширення на семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики.

acino

Швейцарська якість, українська ціна

ТОВ ФАРМА СТАРТ | бульвар Івана Лепсе, 8 | Київ | 03124 | Україна | Компанія Acino Group, Швейцарія |Телефон: +38 044 281 2333 | www.acino.ua

ФАРМАСТАРТ

DIOC-PIM-022016-001

Роль неалкогольной жировой болезни печени в повышении риска развития и прогрессирования сердечно-сосудистых заболеваний

26-27 мая в Днепре состоялась научно-практическая конференция «От науки к практике», на которой рассматривались вопросы семейной медицины. В рамках мероприятия заведующая кафедрой пропедевтики внутренней медицины ГУ «Днепропетровская медицинская академия МЗ Украины», доктор медицинских наук, профессор Татьяна Владимировна Колесник представила доклад «Печеночный каскад» сердечно-сосудистого континуума», посвященный механизмам влияния неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП) на возникновение и течение сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ).

– По сравнению с прошлым столетием структура факторов сердечно-сосудистого риска существенно изменилась. К таким традиционным факторам риска, как курение, гиперхолестеринемия и артериальная гипертензия (АГ), добавились ожирение, метаболический синдром (МС) и сахарный диабет (СД) 2 типа.

Показательны данные исследования, в котором изучалась распространенность различных факторов риска среди городской популяции Украины (рис.). Наиболее значимыми оказались абдоминальное ожирение (АО), индекс массы тела (ИМТ), уровни холестерина (ХС) и липопротеинов низкой плотности (ЛПНП), превысившие норму у более чем 70% респондентов (Митченко Е., Колесник Т., 2013).

Общепризнанная на сегодня концепция «сердечно-сосудистого континуума» (ССК) рассматривает воздействие факторов риска, возникновение и развитие кардиоваскулярных заболеваний как единую, непрерывную последовательность патофизиологических реакций. Данные приведенного выше исследования еще раз подтвердили значение МС, компоненты которого имеют наибольшее распространение среди городской популяции. В свою очередь, МС является одним из основных пусковых факторов формирования ССК.

Отдельное место в представленной теории отведено НАЖБП. Основным предрасполагающим фактором для развития данной патологии является ожирение и, как следствие, развитие «печеночного каскада» реакций, включающих возникновение и течение НАЖБП. В 2012 г. Всемирная гастроэнтерологическая ассоциация (World Gastroenterology Organisation, WGO) опубликовала рекомендации, в которых указано, что распространенность НАЖБП в общей популяции составляет около 23%. В 2001 г. эксперты Национального института здоровья США признали НАЖБП отдельным компонентом в структуре МС.

Значение НАЖБП в ССК становится понятным, если учитывать функции печени, которых на сегодня обнаружено более 500. Среди них важное место занимает синтез ХС. Следует отметить, что только 10% ХС поступает в организм с пищей, остальные 90% синтезируются в печени. У здорового человека в условиях нормально функционирующей печени баланс липидов поддерживается в физиологических границах. При развитии НАЖБП нарушается работа гепатоцитов, что закономерно приводит к нарушению метаболических процессов, возникновению дислипидемий и, как следствие, к развитию атеросклероза.

НАЖБП – состояние, зачастую протекающее без явных клинических проявлений. При этом лабораторные тесты нередко обнаруживают повышение уровня печеночных трансаминаз, а методы визуализации – гепатомегалию. В анамнезе у таких пациентов, как правило, отсутствуют данные о злоупотреблении алкоголем, хронических вирусных гепатитах В, С и других возможных причинах поражения печени.

Диагностика НАЖБП включает ультразвуковое исследование, магнитно-резонансную томографию, магнитно-резонансную спектроскопию, а также непрямую эластометрию, с помощью которых можно быстро и без инвазивного вмешательства оценить степень стеатоза и фиброза.

Выделяют такие факторы риска развития и прогрессирования НАЖБП:

- женский пол;
- возраст >50 лет;
- наличие АГ;
- повышение уровней щелочной фосфатазы и γ-глутамилтрансферазы (ГГТ);
- соотношение аланинаминотрансферазы (АЛТ) к аспартатаминотрансферазе (АСТ) >1;
- гипертриглицеридемия;
- выявленный низкий уровень тромбоцитов;
- полиморфизм гена PNPLA3/148M (его реализация зависит от сочетания с другими факторами).

Сегодня НАЖБП признана новым независимым предиктором ССЗ (Hamaguchi M., 2007). Наличие НАЖБП повышает риск развития каротидного атеросклероза. Исследование, проведенное S. Ramilli (2009), продемонстрировало, что из 154 обследованных пациентов с каротидными атеросклеротическими бляшками 57,8% имели НАЖБП. Данное патологическое состояние, независимо от наличия МС и СД, также обусловливает развитие тромбоза сосудов.

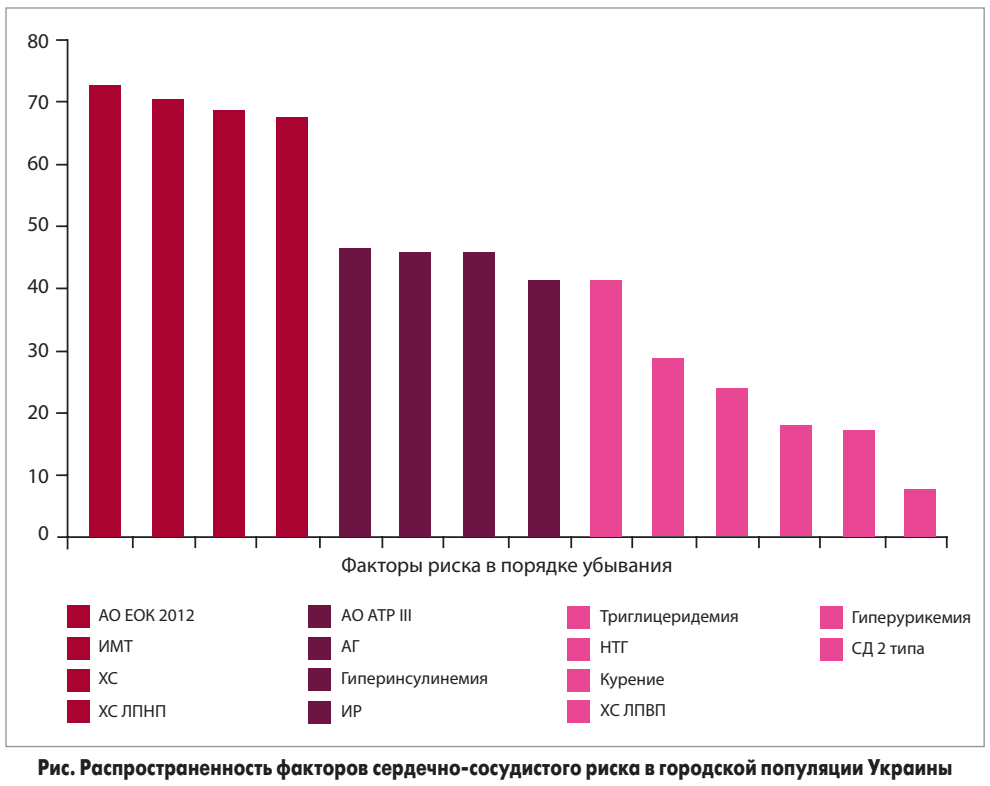


Рис. Распространенность факторов сердечно-сосудистого риска в городской популяции Украины

Установлена зависимость между увеличением уровня АЛТ и риском общей смертности, вероятностью развития и осложненного течения кардиальной патологии в когорте пациентов с НАЖБП (Adams L.A., Nakamara K., 2006). Повышение ГГТ на 1 ЕД/л является независимым предиктором развития ишемической болезни сердца и инсульта (Fraser et al., 2007). У пациентов с НАЖБП показатели общей смертности, в том числе и по причине кардиоваскулярных заболеваний, в течение 21-летнего наблюдения оказались выше, чем в общей популяции (Soderbeng et al., 2010). В свою очередь, кардиоваскулярные заболевания – главная причина смерти пациентов с НАЖБП (Adams L.A. et al., 2005; Ekstedt M. et al., 2006; Dunn W. et al., 2008; Ong J.P. et al., 2008).

Учитывая вышеприведенные данные, актуальным является вопрос о тактике ведения пациентов с НАЖБП в свете ССК. В период 2012-2016 гг. было опубликовано несколько руководств (рекомендации Американской ассоциации по изучению болезней печени, 2012; рекомендации Всемирной гастроэнтерологической организации, 2014; европейские рекомендации, изданные Европейской ассоциацией по изучению болезней печени, Европейской ассоциацией по изучению диабета и ассоциацией по изучению ожирения, 2016), в которых предложены следующие направления терапии:

• постепенное уменьшение массы тела в среднем на 10% в течение 6 мес за счет снижения калорийности рациона до 1800 ккал/сут, повышения физической активности, применения орлистата;

• ограничение употребления алкоголя;

• введение в рацион кофе;

• коррекция гипергликемии;

• лечение дислипидемии статинами (можно применять при стеатогепатите);

• цитопротекторы (гепатопротекторы).

В настоящее время гепатопротекторы занимают ведущие позиции в терапии НАЖБП и широко востребованы в клинической практике. Применение данной группы препаратов способно не только оказывать положительное влияние на работу печени, но и обеспечивать ее восстановление в случаях поражения печеночной ткани.

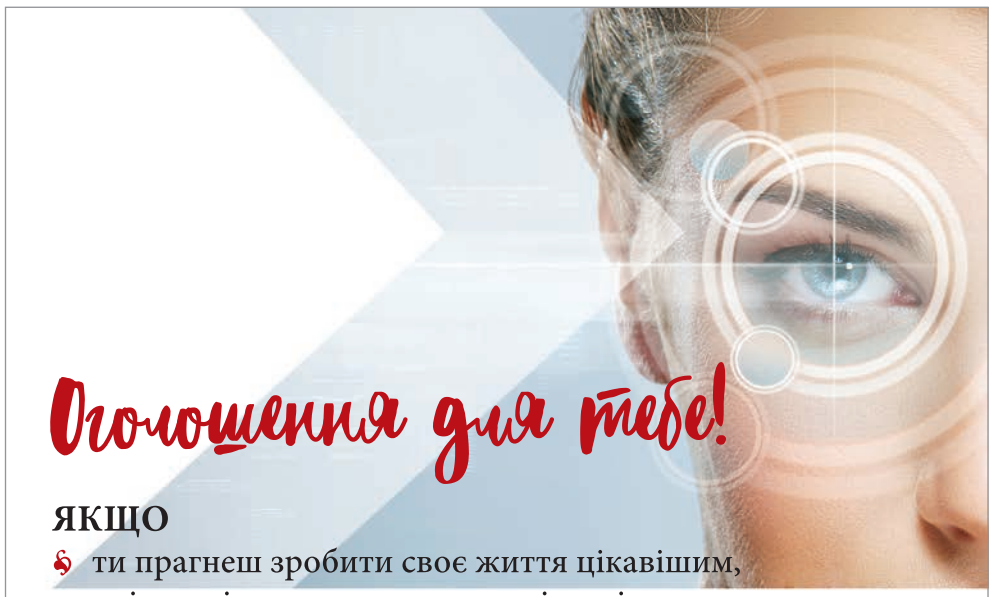
Медикаментозная терапия НАЖБП гепатопротекторами позволяет не только улучшить состояние гепатоцитов, предупредить развитие морфологических изменений в печени, но и может повлиять на формирование и прогрессирование ССЗ и СД (Григорьева И.Н., 2011). В этом плане особый интерес представляют препараты урсодезоксихолевой кислоты (УДХК). После приема внутрь всасывание препарата происходит в тощей и подвздошной кишках. Далее происходит связывание кислоты в печени с таурином, N-ацетилглюкозамином, глицином, сульфатом и глюкуроновой кислотой. После всасывания в терминальном отделе тонкой кишки конъюгированные вещества попадают в печень и вступают в новый цикл. При условии стабильного систематичного приема препарата УДХК превалирует среди других желчных кислот в сыворотке крови и составляет около 48% от общего их количества. Необходимо отметить, что увеличение содержания УДХК в пуле желчных кислот до 50-70% является дозозависимым (Казюлин А.Н., 2017).

В отличие от большинства желчных кислот, синтезируемых в организме, УДХК не токсична и не повреждает гепатоциты. Встраиваясь в фосфолипидный слой клеточной мембраны, УДХК стабилизирует последнюю и повышает устойчивость к действию повреждающих факторов. Как результат – нормализация активности трансаминаз после года терапии. Кроме стабилизации мембраны гепатоцита, УДХК устраняет оксидативный стресс путем изменения метаболизма простагландинов и жирных кислот, что способствует улучшению антиоксидантной защиты при НАЖБП. Добавление УДХК к терапии позволяет достоверно чаще достигать целевых уровней липидов в сочетании со статинами. Обладая холеретическим эффектом и вытесняя гидрофобные желчные кислоты из гепатоцитов, УДХК способствует как уменьшению их токсического действия, так и снижению всасывания ХС в желудочно-кишечном тракте.

УДХК является гепатопротектором с обширной доказательной базой при терапии НАЖБП. Урсофальк® – оригинальный препарат компании «Доктор Фальк Фарма ГмбХ» (Германия), который является эталонным лекарственным средством на основе УДХК в Евросоюзе. При НАЖБП Урсофальк® может быть рекомендован к применению в дозе 13-15 мг/кг/сут. Урсофальк® обеспечивает достижение высокой концентрации УДХК в желчи – 64% (Stiechl et al., 1980). Поэтому, отдавая предпочтение препарату Урсофальк®, врач может рассчитывать на максимальный результат и долгосрочный клинический эффект.

Таким образом, понимание механизмов развития кардиоваскулярной патологии с расширением перечня факторов риска и включением в него МС позволило по-новому взглянуть на ССК. Перенесены акценты с экзогенных причин дислипидемий на эндогенные, в основе которых важное место занимает широко распространенная НАЖБП. В связи с этим особое значение в профилактике и лечении ССЗ приобретает тактика гепатопротекции. Среди гепатопротекторов оптимальным цитопротектором является немецкий препарат Урсофальк®, обладающий широким перечнем позитивных эффектов в терапии НАЖБП.

Подготовила ***Полина Кузьмина***



ЯКЩО

- ти прагнеш зробити своє життя цікавішим, змістовнішим, насиченим подіями і сповненим нової якості
- ти радо спілкуєшся й охоче пишеш на різні теми
- ти лікар або ж невдовзі ним станеш

це оголошення для тебе!

«Медична газета «Здоров'я України» пропонує творчим, грамотним і відповідальним людям з медичною освітою, досвідом роботи в медичній пресі (бажано), умінням логічно мислити і послідовно викладати свої думки роботу в штаті (для киян) або позаштатно – написання статей/оглядів/інтерв'ю. Час від часу можливі відрядження.

Усіх охочих випробувати себе
просимо телефонувати: **+380 (67) 999 65 87**
або надсилати резюме на електронну адресу:
elvira26122011@gmail.com

Ми чекаємо тих, хто хоче долучитися до нашої дружної команди, шукає цікаву роботу з можливістю професійного зростання, гнучким графіком і приємною винагородою.

ПРЕС-РЕЛІЗ

Ліки Контроль: мобільний додаток, щоб перевірити, чи є ваші ліки в Нацпереліку основних лікарських засобів

19 червня цього року Міністерство охорони здоров'я України презентувало новий модуль безкоштовного мобільного додатку Ліки Контроль, що дозволить пацієнтам та усім зацікавленим перевірити наявність призначених лікарем препаратів у Національному переліку основних лікарських засобів.

Нацперелік – це короткий список ефективних та безпечних препаратів, які мають сильну доказову базу та лікують найпоширеніші захворювання в Україні. Ліки в Нацпереліку гарантовані пацієнтам державою і мають надаватися їм безкоштовно під час лікування в стаціонарі.

Додаток Ліки Контроль – це інструмент, що сприяє дотриманню прав пацієнтів на забезпечення безкоштовними ліками при госпіталізації. Крім того, додаток допомагає дізнатися про усі подробиці потрібних ліків одразу біля аптечного віконця або в кабінеті лікаря.

Наприклад:

- перевірити, чи входять потрібні пацієнту препарати у програму «Доступні ліки»;
- знайти дешевші, проте настільки ж ефективні аналоги ліків;
- ознайомитися з офіційними інструкціями застосування препаратів;
- перевірити ліки візуально на предмет підробки.

Скачати цей додаток для смартфона можна у версіях для Android та iOS за посиланням на likicontrol.com.ua/завантажити-ліки-контроль/

«Кожен пацієнт має усвідомлювати, які ліки йому гарантує держава. Він може отримати їх у повному обсязі на весь курс лікування. Кожен лікар у стаціонарі знає, що є в короткому списку препаратів, якими він може лікувати свого пацієнта. Завдяки новому модулю в програмі Ліки Контроль пацієнти зможуть дізнатися, які препарати їм гарантуються безоплатно, і з'ясувати, чи не забули проінформувати їх про безкоштовні ліки у медичному закладі», – зазначив заступник міністра охорони здоров'я України Роман Ілик.

«Наша підтримка впровадження Нацпереліку буде продовжуватися: зокрема плануємо найближчим часом закінчити розробку автоматизованої електронної скарги в разі, якщо пацієнт не отримав у лікарні препарати, що входять у Нацперелік. Ця скарга буде адресуватися головному лікарю закладу та місцевому департаменту охорони здоров'я з копією для Міністерства охорони здоров'я України і дозволить з мінімумом зусиль захистити своє право на безоплатне лікування. Тепер цей зразок скарги можна завантажити на сайті про Нацперелік та Ліки Контроль, а також у самому додатку «Ліки Контроль», – розповіла Вікторія Тимошевська, директор Програми «Громадське здоров'я» Міжнародного фонду «Відродження».

Довідка: за даними загальнонаціонального дослідження «Індекс Здоров'я. Україна», у 2017 році кожен пацієнт при лікуванні у стаціонарі в середньому витратив 2468 грн. Це становить 52,5% доходу середньостатистичної сім'ї, що є значним фінансовим тягарем для сімейного бюджету. Кожен четвертий пацієнт взагалі відмовлявся від госпіталізації через брак коштів, а близько 60% респондентів зазначили, що мали проблеми з оплатою ліків та товарів медичного призначення під час госпіталізації. Гарантовані державою ліки, що включені в Нацперелік, покликані зменшити фінансовий тягар на лікування у стаціонарі та зробити їх більш доступним для громадян.

Сервіс Ліки Контроль розроблявся ГО «Ліки Контроль» за сприяння Міжнародного фонду «Відродження». Щоб пацієнти і всі зацікавлені громадяни були більш обізнані про Нацперелік, відсьогодні також запущено окремий сайт https://www.natsperelik.com.ua/. Найближчим часом у лікарнях також з'являться інформаційні плакати.

Ю.В. Родионова, Л.Н. Гридасова, отдел научно-организационной работы и медицинской информации с библиотекой ГУ «Национальный институт терапии им. Л.Т. Малой НАМН Украины», г. Харьков

Дню науки посвящается

По материалам научного симпозиума с международным участием «Мониторинг основных факторов риска неинфекционных заболеваний – залог здоровья населения Украины»

Неинфекционные заболевания (НИЗ) стали основными причинами смерти населения всех экономически развитых стран и многих развивающихся стран мира. Большую часть в структуре смертности составляют болезни системы кровообращения, злокачественные новообразования, болезни желудочно-кишечного тракта, органов дыхания и сахарный диабет (СД). Поэтому в последние годы НИЗ находятся в центре внимания ученых и практикующих врачей всего мира.

Для Украины эта проблема имеет первоочередное значение в связи с большой распространенностью НИЗ и высокой частотой инвалидизации в результате этих заболеваний и ростом обусловленной ими смертности. В основе развития большинства НИЗ лежат одинаковые факторы риска (ФР): малоподвижный образ жизни, курение, избыточная масса тела, нерациональное питание и др., которые можно корригировать. Также особое значение имеют генетические нарушения, социальные факторы и осознанное ответственное отношение к своему здоровью.

Понимание роли генетических и поведенческих ФР НИЗ дает возможность разрабатывать индивидуальные программы по их устранению и профилактике указанных заболеваний. В настоящее время борьба с НИЗ является важнейшей социально-экономической задачей государства.

Вопросам предотвращения и терапии НИЗ был посвящен научный симпозиум с международным участием «Мониторинг факторов риска неинфекционных заболеваний – залог здоровья населения Украины», который состоялся 17 мая в Харькове. Организаторами мероприятия, приуроченного ко Дню науки, выступили Министерство здравоохранения Украины, Национальная академия медицинских наук Украины, общественная организация «Украинская ассоциация профилактической медицины», ГУ «Национальный институт терапии имени Л.Т. Малой НАМН Украины» и управление здравоохранения Харьковской ОГА. В форуме приняли участие более 100 высококвалифицированных специалистов в разных областях медицины из Украины и Словакии.

Открыла научный симпозиум докладом «Роль артериальной гипертонии в развитии неалкогольной жировой болезни печени: новые возможности» **вице-президент Украинской ассоциации профилактической медицины, заместитель директора по научной работе ГУ «Национальный институт терапии им. Л.Т. Малой», доктор медицинских наук Елена Вадимовна Колесникова**. Она напомнила, что повышение артериального давления (АД) является серьезным ФР НИЗ. В XXI в. часто недооцениваются угрозы, которые ассоциируются с возникновением артериальной гипертензии (АГ), а контроль АД является недостаточным. Применение комбинированной терапии, особенно фиксированных комбинаций, ограничено отдельными контингентами пациентов.

В настоящее время, согласно данным статистики, более 40% жителей Украины страдают АГ. Более 70% украинцев имеют абдоминальное ожирение, которое является компонентом метаболического синдрома (МС) и способствует развитию АГ на фоне гиперинсулинемии, дисфункции эндотелия, процессов тромбообразования в условиях активации провоспалительных цитокинов.

В зале заседаний

Церемония открытия симпозиума

Было отмечено, что АГ рассматривают в качестве не только самостоятельного заболевания (гипертоническая болезнь), но и ведущего ФР других сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). АГ развивается на фоне метаболических нарушений с поражением многих органов, в том числе печени. В соответствии с современной концепцией возникла необходимость выделения клинического симптомокомплекса, обозначенного как МС, основными составляющими которого являются АГ, абдоминальное ожирение, инсулинорезистентность, дисфункция эндотелия, дислипидемия, протромботический статус, активация воспаления.

В своем докладе Е.В. Колесникова подчеркнула, что целью лечения пациента с АГ является максимальное снижение суммарного риска развития сердечно-сосудистых осложнений (фатальных и нефатальных ССЗ) за счет достижения и поддержания целевого уровня АД <140/85 мм рт. ст. Согласно европейским рекомендациям 2016 года, у всех пациентов моложе 60 лет систолическое АД должно быть <140 мм рт. ст., диастолическое – <90 мм рт. ст.

Докладчик представила результаты исследования SPRINT (2017), которые заставляют переосмыслить предыдущие рекомендации по достижению целевых цифр АД. Сравнение стандартной и интенсивной терапии продемонстрировало снижение показателей общей смертности на 30%, причем если у пациентов моложе 75 лет сердечно-сосудистый риск был ниже на 23%, то в возрастной группе старше 75 лет – на 35%. Таким образом, американские исследователи озвучили новые революционные рекомендации, в которых целевые уровни АД должны быть <130/80 мм рт. ст. независимо от группы риска.

Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) – это плацдарм, который усиливает реализацию ФР у пациента высокого риска. НАЖБП инициируется с развитием стеатоза печени, когда жалоб у больного нет, но уже есть сердечно-сосудистые и метаболические риски. Именно на этой стадии надо начинать лечение, так как на стадии стеатогепатита наступает летальный исход вследствие быстро формирующего фиброза и цирроза печени. Жировая болезнь печени ассоциирована с развитием дисфункции эндотелия – серьезным ФР коморбидного пациента. Е.В. Колесникова сделала особый акцент на том, что для оценки группы риска у пациентов без кардиоваскулярных событий крайне важно своевременно использовать шкалу SCORE.

Выступающая также изложила свой взгляд на стратегию ведения пациентов с сочетанием НАЖБП и ССЗ, сформулировала основные принципы терапии в зависимости от группы риска, очертила направления профилактики и лечения с использованием препаратов, содержащих L-аргинин (источник оксида азота) и бетаин. Эта комбинация наиболее эффективна при болезни печени и ССЗ. Успешное лечение НАЖБП служит профилактикой кардиоваскулярной патологии.

Заведующий отделом клинической фармакологии и фармакогенетики неинфекционных заболеваний ГУ «Национальный институт терапии им. Л.Т. Малой НАМН Украины», доктор медицинских наук Юрий Степанович Рудык проанализировал оптимальный уровень АД для профилактики сердечно-сосудистых осложнений и сравнил рекомендации ACC/AHA (2017) по диагностике и лечению АГ. Согласно национальному унифицированному протоколу, целевым уровнем АД для всех категорий пациентов с АГ, включая пациентов с СД, является <140/90 мм рт. ст. При этом если на фоне антигипертензивной терапии удалось достичь более низких цифр и такая терапия хорошо переносится пациентом, то схему лечения не стоит корригировать.

Докладчик напомнил, что в конце прошлого года вышли новые американские рекомендации по ведению пациентов с АГ. Они принципиально отличаются от всех предыдущих руководств тем, что АГ 1 ст. считается уровень АД ≥130/80 мм рт. ст., АД ≥140/90 мм рт. ст. расценивается уже как гипертензия 2 ст. Для пациентов с АГ и сопутствующим СД целевым является АД 130/80 мм рт. ст.

В Украине также следует учитывать общемировую тенденцию и стремиться к более низким цифрам АД, а значит, и к более раннему и более агрессивному началу антигипертензивной терапии. Так, у пациентов с АД ≥140/90 мм рт. ст. оправданна комбинированная терапия. Фиксированные комбинации предпочтительны в силу более высокой эффективности и приверженности пациентов к лечению.

Доклад профессора О.А. Гончаровой

Профессор кафедры эндокринологии и детской эндокринологии Харьковской медицинской академии последипломного образования, доктор медицинских наук Ольга Аркадьевна Гончарова в своем докладе «Саркопения при сахарном диабете 2 типа» сообщила, что снижение мышечной массы (ММ) тела является еще одним ФР СД. Данные последнего десятилетия показали более неблагоприятный отдаленный кардиальный прогноз у пациентов, в том числе с СД 2 типа, с нормальной массой тела, чем при избыточном весе и ожирении I степени.

В 2013 г. были опубликованы результаты динамического наблюдения примерно 3 млн человек. Оказалось, что относительно меньший риск смертности и заболеваемости имеют лица с индексом массы тела (ИМТ) 25 кг/м^2, тогда как при большем или меньшем ИМТ этот риск растет, то есть кривая рисков смерти в зависимости от ИМТ имеет вид параболы.

Об актуальности проблемы снижения ММ свидетельствует создание в 2009 г. рабочей группы с целью разработки Европейского консенсуса по диагностическим критериям саркопении. Результаты работы группы были опубликованы в 2010 г.: установлено, что основной причиной развития первичной саркопении является старение; кроме того, выделена вторичная саркопения, развивающаяся на фоне ряда заболеваний, в том числе эндокринных.

На сегодня скелетные мышцы идентифицированы как эндокринный орган, который продуцирует цитокины и другие пептиды (классифицируемые как миокины), оказывающие паракринный, аутокринный или

эндокринный эффект. Подтверждено, что миокины способствуют увеличению продукции адипоцитами адипонектина, который благотворно влияет непосредственно на сердце и сосуды. Доказано, что именно миоциты IIb типа синтезируют гликопротеин с мощным ангио- и кардиопротекторным действием.

Профессор О.А. Гончарова ознакомила аудиторию с результатами собственного исследования, в котором было установлено, что снижение ММ у лиц с нормальной и избыточной массой тела является ФР развития СД 2 типа. Следует различать абдоминальное ожирение на фоне нормальной массы тела, саркопению (первичную и вторичную) и саркопеническое ожирение. Каждая из этих патологий неблагоприятно сказывается на течении СД 2 типа, основными направлениями мониторинга указанных проявлений должны быть диета, физическая нагрузка и медикаментозная коррекция.

Заведующая ревматологическим отделением КУ «Областная клиническая больница – Центр экстренной медицинской помощи и медицины катастроф» Нина Владимировна Ерахторина остановилась на основных проблемах, связанных с коморбидностью при остеоартрозе (ОА). ОА – самое частое заболевание суставов, которым страдают не менее 20% населения земного шара. Доказано, что у пациентов с ОА значительно выше риск развития коморбидных состояний, чем у лиц без данной патологии. Докладчик напомнила об этиологии, патогенезе, клинических признаках, новой классификации ОА и проблемах лечения. На сегодня ведение пациентов с ОА регламентируется рекомендациями авторитетных профильных сообществ – Европейской антиревматической лиги (EULAR), Европейского общества клинических и экономических аспектов остеоартроза и остеопороза (ESCEO), Международного общества по изучению остеоартроза (OARSI) и Американской коллегии ревматологов (ACR).

Согласно алгоритму ESCEO на ранних стадиях ОА терапию следует начинать с использования хондропротекторов (симптоматических препаратов замедленного действия – SYSADOA: хондроитинсульфат, глюкозамина сульфат; диацереин, неомыляемые соединения авокадо/сои, гиалуроновая кислота), а не с нестероидных противовоспалительных препаратов. В руководстве ESCEO 2016 года упомянуты только хондроитинсульфат и глюкозамина сульфат.

Установлена тесная связь СД и ОА, так как гипергликемия приводит к накоплению конечных продуктов гликозилирования, вызывает воспаление в суставе, субхондральной кости. Известно, что высокий уровень гликемии обусловливает развитие дегенеративных заболеваний не только глаз, почек, мозга, сердца, но и хряща, ускоряя его старение.

При сохранении симптомов ОА эксперты ESCEO рекомендуют внутрисуставное введение гиалуроновой кислоты и глюкокортикоидов, в случае неэффективности – короткодействующие слабые опиоиды и дулоксетин. В последней стадии ОА при сильно выраженных симптомах и снижении качества жизни методом выбора является эндопротезирование, при наличии противопоказаний назначают опиоиды.

Доклад старшего научного сотрудника отдела атеросклероза и ишемической болезни сердца ГУ «Национальный институт терапии им. Л.Т. Малой НАМН Украины», доктора медицинских наук Ольги Евгеньевны Запровальной был посвящен вопросу о показаниях и рисках применения пероральных антикоагулянтов в сочетании с антиагрегантами. Фибрилляция предсердий (ФП) – основная нозология, при которой используется длительная антикоагулянтная терапия. При ФП в 5-7 раз повышается риск кардиоэмболических осложнений. С каждым годом увеличивается количество пациентов с ФП; по прогнозам, к 2050 г. возможен 4-кратный рост данной когорты. Докладчик предметно остановилась на эволюции антитромботической терапии при ФП. Ранее лидирующее место в лечении ФП занимал варфарин – антагонист витамина К. Варфарин уменьшает риск инсульта по сравнению с плацебо на 68%. Однако, согласно рекомендациям ESC 2016 года, в качестве антикоагулянтной терапии пациентам с ФП необходимо назначать новый пероральный антикоагулянт (НОАК) (ривароксабан, дабигатран, апиксабан или эдоксабан). По сравнению с варфарином НОАК более предпочтительны для профилактики инсульта и системной эмболии, поскольку их профиль безопасности лучше, особенно в отношении риска фатальных кровотечений и внутричерепных кровоизлияний.

Выступление Ю.С. Рудыка

Выступающая продемонстрировала примеры выбора антикоагулянтной терапии в зависимости от клинических ситуаций, обозначила показания к назначению тройной и двойной антитромботической терапии, охарактеризовала изменения в последних рекомендациях ESC (2017). В частности, была озвучена информация о профиле пациентов, которым нежелательно назначать комбинированную терапию оральными антикоагулянтами и дезагрегантами.

Завершая свой доклад, О.Е. Запровальная напомнила о важности использования шкал для оценки тромботического (CHA_2DS_2-VAS_C) и геморрагического риска (HAS-BLED) при назначении антикоагулянтов. При выборе препаратов обязательно нужно учитывать индивидуальные риски и адекватность дозы. Соблюдение сроков антитромботической терапии и, при необходимости, использование режима прерывания важны в успешной терапии ФП.

Огромный интерес у присутствующих вызвало выступление Nadia Dubrovina (г. Братислава, Словакия), которая рассказала о социально-экономических проблемах и перспективах развития здравоохранения в своей стране. В целом хотелось бы отметить особую атмосферу, царившую на симпозиуме. Все сообщения имели живой отклик в зале, сопровождались активной дискуссией и вопросами.

АНОНС

Міністерство охорони здоров'я України • ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України» • Департамент охорони здоров'я Дніпропетровської облдержадміністрації • Європейське товариство анестезіологів (ESA) • Комітет з європейської освіти в анестезіології (CEEA) • Асоціація анестезіологів України • Асоціація анестезіологів Дніпропетровської області • Громадська організація «АРМЕД»

Головні теми симпозіуму

- Анестезіологічне забезпечення та інтенсивна терапія періопераційного періоду
- Лікування гострого та хронічного болю
- Проблема безпеки в анестезіологічній практиці
- Сучасні принципи інтенсивної терапії критичних та термінальних станів
- Інтенсивна терапія сепсису та септичного шоку
- Інтенсивна терапія бойової травми
- Актуальні питання анестезії та інтенсивної терапії дитячого віку
- Сучасні проблеми інтенсивної терапії та анестезії в акушерстві
- Нове в анестезіології та інтенсивній терапії
- Медицина катастроф
- Питання дипломної та післядипломної освіти в анестезіології та інтенсивній терапії
- Питання освіти середнього медичного персоналу відділень анестезіології та інтенсивної терапії

Місце проведення: урочисте відкриття – культурно-діловий центр «Менора» (вул. Шолом-Алейхема, 4/26); наукова програма – навчальний корпус ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України» № 3 (Соборна площа, 4).

У рамках заходу планується відкриття регіонального центру Європейської освіти з анестезіології (CEEA) в Дніпрі та проведення лекційного курсу № 5 «Неврологія, біль, регіональна анестезія» (потрібно реєструватися додатково).

Оргкомітет
Адреса: 49005, м. Дніпро, Соборна площа, 14. Кафедра анестезіології та інтенсивної терапії
тел./факс: +380(56)713-53-39, e-mail: meetanest@dma.dp.ua
О.В. Царьов, тел.: +380(97)550-04-52, +380(63)793-37-55, e-mail: resuscitation9@gmail.com
А.А. Кріштафор, тел.: +380(66)717-80-18, +380(98)565-00-15, e-mail: meetanest@dma.dp.ua
Г.М. Стадничук, тел.: +380(67)247-66-76, e-mail: head@armed.org.ua
М.Є. Громадська, тел.: +380(97)-367-98-76, e-mail: armed@armed.org.ua

О.Д. Шимків, к.м.н., завідувач поліклініки Київської міської клінічної лікарні № 11

Герпетичне ураження нервової системи

О.Д. Шимків

Віруси герпесу (ВГ) – одні з поширених вірусів, що зумовлюють різні захворювання в людини, з-поміж яких значне місце займають ураження нервової системи (НС). З появою останнім часом нових діагностичних методів підвищилися увага та зацікавленість дослідників до цієї патології [1, 2, 4, 16]. Найбільш частими формами герпесвірусних нейроінфекцій (ГВНІ) є енцефаліти, менінгіти, але можливі різні синдроми уражень центральної та периферичної НС.

Інфекції, спричинені ВГ, – міждисциплінарна проблема, тому запорукою успішного лікування таких хворих є ефективна співпраця лікарів різних спеціальностей: неврологів, інфекціоністів, клінічних імунологів, нейрохірургів.

ГВНІ є мультифакторним захворюванням. Про це свідчать й епідеміологічні дані, й останні відкриття в патогенезі герпесвірусних інфекцій (ГВІ) людини. Інфікованими ВГ є понад 90% населення планети, однак клінічно маніфестні форми захворювання розвиваються лише в окремих осіб, що свідчить про принципово важливу роль у розвитку цієї патології певних додаткових чинників, одним з яких є імунодефіцит [9].

Із 80 відомих на сьогодні представників родини *Herpesviridae* 8 типів патогенні для людини, причому кожен з них може спричиняти ураження НС. ВГ можуть зумовлювати розвиток повільних інфекцій центральної нервової системи (ЦНС), однак здебільшого довічно перебувають у латентному стані, а в деяких пацієнтів спричиняють фульмінантні ураження з летальним наслідком протягом перших 48-72 год від моменту реактивації.

Відмітні риси ВГ: тканинний тропізм, здатність до персистенції і латенції, а також до періодичної активації з характерними для кожного вірусу маніфестаціями при пожиттєвій персистенції.

Вірус простого герпесу

Простий герпес (*Herpes simplex*) спричиняє вірус простого герпесу (ВПГ) 1 і 2 типів (ДНК-вмісний, родина *Herpesviridae*, підродина *Alphaherpesvirinae*, рід *Simplexvirus*).

Геном ВПГ представлений двоспіральною лінійною ДНК, молекулярна маса близько 100 МДА. Капсид правильної форми, складається зі 162 капсомерів. Реплікація вірусу й утворення нуклеокапсидів відбуваються в ядрі інфікованої клітини. Вірус має виражену цитопатичну дію, спричиняючи загибель уражених клітин, однак проникнення ВПГ у деякі клітини (зокрема нейрони) не супроводжується реплікацією вірусу і загибеллю клітини.

Вірус характеризується надкоротким типом репродукції (10 год) з-поміж усієї герпетичної групи, а також високою тропністю до клітин епітелію і НС, вираженою цитопатичною дією, тенденцією до переходу в латентний стан із хронічним перебігом, стійкістю до дії низьких температур, чутливістю до висушування та теплових впливів, ефіру, спирту та інших органічних розчинників, рентгенологічного випромінювання та впливу ультрафіолету.

ВПГ здатний уражати практично всі органи і системи людини. Шляхи зараження: контактний, повітряно-крапельний, статевий, вертикальний (трансплацентарний і перинатальний). Шляхи проникнення в НС: гематогенний, лімфогенний, нейрональний [8].

Патогенез вірусу простого герпесу

Вірус потрапляє в організм через слизові оболонки або ділянки пошкодженої шкіри. Вхідними воротами інфекції є слизові оболонки губ, ротової порожнини, кон'юнктиви, геніталій. Вірус адсорбується на поверхні клітини, клітинна оболонка утворює кишеню, яка перетворюється на вакуолю, і вірус опиняється в цитоплазмі. Дезінтеграція вірусу зі звільненням нуклеїнової кислоти від зовнішніх оболонок зумовлює подальше утворення структурних вірусних білків і нуклеїнових кислот, які об'єднуються в єдині структури – нуклеокапсиди. Вірус циркулює в крові як у вільному стані, так і в складі формених елементів. Вірусемія обумовлює генералізацію інфекції та фіксацію вірусу в чутливих органах і тканинах, у тому числі й НС. Наслідком масивного викиду збудника в кров є вторинна вірусемія, яка супроводжується розвитком загальноінфекційної симптоматики тривалістю від 7 до 14 днів з повним регресом симптомів. Нейрональний шлях полягає в проникненні і просуванні вірусу за допомогою ретроградного аксонального транспорту або периневрально вздовж шванівських клітин по чутливих соматичних і черепних нервах (особливо I і V парам) з подальшою персистенцією в ольфакторній цибулині та гассеровому вузлі, а також у нейронах лімбічної системи. Віруси адсорбуються на клітинних мембранах, проникають у нейрони або гліальні клітини, де репродукуються, при цьому відбувається вірусоспецифічне пригнічення синтезу клітинних білків, виснаження енергетичних ресурсів клітини, руйнування лізосом, вихід ферментів й аутоліз. Пошкоджувальний ефект може бути різноманітним: від біохімічних і функціональних порушень до лізису та загибелі клітини.

При потраплянні в організм ВПГ зберігається протягом усього життя, періодично зумовлюючи рецидив захворювання.

Окрім антитіл у патогенезі герпетичної інфекції важливу захисну роль відіграє клітинний імунітет. Цей механізм полягає в адсорбції вірусу на клітинних елементах, пригніченні репродукції вірусу інтерфероном, а також видаленні вірусу з організму різними шляхами. За рахунок нейротропізму ВПГ через рецепторний апарат потрапляє в чутливі волокна, які іннервують шкіру та слизові оболонки, передусім це стосується гілки трійчастого й нюхового нервів. Після проникнення вірусу в ганглії зазвичай розвивається запальна реакція, але антитіла, що утворюються, та інтерферон блокують гостру інфекцію, проте вірус пожиттєво персистує в гангліях у латентному стані, зберігаючи здатність до реактивації.

Ураження ЦНС може завершитися розвитком гострого, підгострого або хронічного енцефаліту. Хронічні та підгострі форми – наслідок реактивації збудника в тканині головного мозку [8].

Класифікація герпесвірусних інфекцій

Класифікація ГВНІ ґрунтується передусім на даних нейровізуалізації і результатах лабораторних методів верифікації інфекції, хоча клінічним проявам патології також приділено значну увагу [7].

За видом ВГ виділяють такі мононейроінфекції людини:

• зумовлену ВПГ 1 типу, або HSV-1-нейроінфекція (herpes simplex virus type 1); класичний приклад – частковий скроневий некротично-геморагічний енцефаліт [13];

• зумовлену ВПГ 2 типу, або HSV-2-нейроінфекція (herpes simplex virus type 2); класичний приклад – неонатальний енцефаліт;

• зумовлену ВГ 3 типу, або збудником вітряної віспи / оперізуючого герпесу, – HHV-3-, або VZV-нейроінфекція (herpesvirus type 3, varicella zoster virus); класичний приклад – васкуліт церебральних судин [15];

• зумовлену ВГ 4 типу, або вірусом Епштейна-Барр, – HHV-4-, або EBV-нейроінфекція (herpesvirus type 4, Epstein-Barr virus); класичний приклад – первинна лімфома ЦНС;

• зумовлену ВГ 5 типу, або цитомегаловірусом, – HHV-5-, або CMV-нейроінфекція (herpesvirus type 5, cytomegalovirus); класичний приклад – дифузний мікронодулярний енцефаліт [6];

• зумовлену ВГ 6 типу, або HHV-6-нейроінфекція (herpesvirus type 6); класичний приклад – лімбічний енцефаліт;

• зумовлену ВГ 7 типу, або HHV-7-нейроінфекція (herpesvirus type 7); класичний приклад – мультифокальний HHV-7-лейкоенцефаліт [3];

• зумовлену ВГ 8 типу – HHV-8-, або KSHV-нейроінфекція (herpesvirus type 8, Kaposhi sarcoma herpesvirus); класичний приклад – неврологічні ускладнення саркоми Капоші [10];

• зумовлену мавпячим ВГ типу B (herpesvirus simiae, SHV); класичний приклад – летальний SHV-паненцефаліт в осіб, які тісно контактують з мавпами (працівники дослідницьких лабораторій, зоопарків) [14].

Крім того, слід виділяти мікст-нейроінфекцію, сформовану кількома ВГ або ВГ та іншими патогенами (бактеріями, вірусами, грибами, найпростішими). Найчастіше мікст-інфекції спостерігають у хворих на СНІД.

За біологічною програмою:

• первинна інфекція, що розвивається при першому проникненні вірусу певного виду (а іноді й штаму) в організм неімунізованої до цього патогену людини. Ця інфекція може мати специфічну клінічну картину, що відрізняється від такої при вторинних формах;

• латентна інфекція не супроводжується репродукцією вірусу. При цьому патоген перебуває в цитоплазмі або ядрі заражених клітин у вигляді ДНК і експресує обмежену кількість генів, продукуючи лише білки, асоційовані з латентністю;

• персистуюча інфекція характеризується тонким балансом між збудником та інфікованою клітиною. При цьому репродукція вірусу обмежена, збудник протягом тривалого часу не уражує клітину і не перешкоджає виконанню її біологічних функцій, спричиняючи радше нейродегенеративні, аніж запальні зміни [7];

• реактивована форма інфекції характеризується повноцінною репродукцією вірусу з руйнуванням інфікованих клітин у зв'язку із цитопатичною дією патогену (так звана літична інфекція) або цитотоксичною імунною відповіддю проти заражених нейронів і глії. У такому разі формується картина менінгіту, енцефаліту, мієліту, моно- або поліневриту.

За вірусним навантаженням на організм класифікують інфекції з низьким, середнім і високим вірусним навантаженням. Інтенсивність репродукції реактивованого вірусу та активність імунної відповіді проти нього визначають вірусне навантаження на інфікований організм людини в конкретний момент часу. Визначення величини вірусного навантаження можливе за допомогою дослідження спинномозкової рідини і сироватки крові, проведеного за методом полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) у реальному часі.

За механізмом проникнення вірусу в НС виділяють реактивацію in situ, інфекцію з гематогенним, периневральним і контактним поширенням вірусу.

За гостротою інфекції – гострі і хронічні ГВНІ. Гостра – це первинна інфекція, яка може бути симптомною та безсимптомною. Під час хронічної фази вірус перебуває в латентному, персистуючому або реактивованому стані. Хронічна інфекція також може мати безсимптомний перебіг або клінічні прояви. Зважаючи на опортуністичні властивості патогенів, доцільно взяти за правило: гостра (первинна) інфекція – первинна імунна відповідь, хронічна інфекція – вторинна імунна відповідь.

За клінічною маніфестацією можна виділити симптомну і безсимптомну ГВНІ, до того ж остання спостерігається в переважної більшості пацієнтів. Як симптомна, так і безсимптомна ГВНІ може бути гострою або хронічною.

За тяжкістю клінічних проявів можна оцінити лише симптомні ГВНІ, з-поміж яких за цією ознакою виділяють легкі, середньої тяжкості, тяжкі і вкрай тяжкі.

За часом зараження вірусом: спадкова – при інфікуванні гамет, що характерно для HHV-6; природжена – у разі внутрішньоутробного зараження, найчастіше зумовленого CMV; інтранатальна – спричинена здебільшого HSV-2 [7]; постнатальна – пов'язана з усіма без винятку представниками родини *Herpesviridae*. У разі спадкової, природженої та інтранатальної інфекції має місце так зване вертикальне передавання збудника, а при постнатальній – горизонтальне.

За місцем розвитку інфекції виділяють позалікарняні і нозокоміальні форми ГВНІ. Нозокоміальна нейроінфекція зазвичай переноситься гірше у зв'язку з тяжчим загальним станом хворого, госпіталізованого до стаціонару з приводу іншої хвороби.

За поширеністю реактивованої інфекції в організмі розрізняють таки види ГВНІ: ізольовану, коли уражений лише один відділ НС (неврит, енцефаліт, мієліт тощо), та комбіновану, за якої відзначається залучення різних відділів (наприклад, енцефаломієліт або оптикомієліт), а також поєднану інфекцію, коли, крім власне нейроінфекції, спостерігається ураження інших органів і систем герпесвірусного генезу (міокардит, пневмоніт, гепатит тощо). Ризик розвитку поєднаних ГВНІ вищий в імуноскомпроментованих пацієнтів. Окремо слід виділити так званий вірусний сепсис, або генералізовану ГВІ, з мультиорганним ураженням, розвитком інфекційно-токсичного шоку і ДВЗ-синдрому.

За ураженим відділом НС: ГВІ центральної (головного мозку, спинного мозку) та периферичної НС (спинномозкових корінців, гангліїв, краніальних і периферичних нервів), а також комбіновані форми, про які йшлося вище. Крім того, іноді розвивається так звана тотальна ГВНІ, або енцефаломієлополірадикулоневрит (невраксит).

За клінічними формами розрізняють менінгеальні, паренхіматозні та змішані форми ГВНІ. При менінгеальній формі має місце менінгіт з переважним ураженням м'якої та павутинної оболонок, у разі паренхіматозної – енцефаліт з акцентом на глибинні відділи скроневих часток, змішаної – менінгоенцефаліт. ВГ можуть спричиняти як ізольовані ураження мозкових оболонок, так і ураження тканини мозку без менінгеальних симптомів.

Клініка

Інкубаційний період за всіх форм перебігу ГВІ триває 4-12 днів і визначається інфікуючою дозою. Первинне інфікування ВПГ у 85% осіб супроводжується клінічною симптоматикою: гарячка, інтоксикація та різна локалізація везикульозних висипань. За рецидивів простого герпесу клінічна симптоматика менш виражена й триває коротший період часу. Герпетичні ураження НС (енцефаліт, асептичний менінгіт, автономна радикулопатія) виникають на фоні шкірно-слизового герпесу. Герпетичному енцефалітові властивий гострий початок, висока гарячка, психоемоційні порушення, судоми, парези та паралічі. Перебіг асептичного герпетичного менінгіту супроводжується незначним головним болем, фотофобією та помірно вираженою менінгеальною симптоматикою. Для автономної радикулопатії характерний перебіг у вигляді поперекового мієліту та крижової радикулалгії.

Таблиця 1. **Принципи етапного лікування та профілактики герпетичної інфекції**

Перший етап (лікування в гострий період захворювання або в момент рецидиву)	1. Протигерпетичні препарати (внутрішньовенно (в/в), перорально, місцево). 2. Збільшення дози хіміопрепаратів, тривалості курсу лікування та профілактики в осіб з імунодефіцитними станами. 3. Природні антиоксиданти (вітаміни С і Е) курсом 10-14 днів. 4. У разі вираженого ексудативного компонента показані інгібітори простагландинів (індометацин і т. ін.) курсом 10-14 днів. 5. Імунобіологічні засоби (препарати інтерферонового ряду або індуктори інтерферонів, імуномодулятори)
Другий етап (терапія стадії ремісії, ранньої реконвалесценції)	1. Підготовка хворого до вакцинотерапії. 2. Імуномодулятори. 3. Адаптогени рослинного походження. 4. При вираженій імуносупресії – гормони тимуса (тималін і т. ін.) коротким курсом
Третій етап (специфічна профілактика рецидивів герпетичної інфекції)	Мета – активація клітинного імунітету, його імунокорекція і специфічна десенсебілізація організму. Використання герпетичних вакцин (інактивованих, рекомбінантних)
Четвертий етап (диспансерне спостереження і реабілітація)	Клініко-лабораторне обстеження реконвалесцентів кожні 3-6 міс

Таблиця 2. **Комплексне лікування ГВІ**

Назва препарату	Показання до використання	Схема використання та дозування
Хіміопрепарати (аномальні нуклеозиди)		
Ацикловір	Інфекції, спричинені вірусами HHV-1 та HHV-2, а також VZV, найменш – при патології HHV-6- та HHV-7	Розроблено три стратегії лікування: • епізодична терапія – використовують per os у дозі 200-400 мг 5 р/добу (при рецидивах орофаціального та генітального герпесу) або 800 мг 5 р/добу 5-10 днів (при епізодах оперізуючого герпесу); • довготривала супресивна терапія (від 6 міс до ≥1 року) – у дозі 400 мг 2 р/добу або 200 мг 4 р/добу per os при частих рецидивах локалізованого герпесу шкіри та слизових оболонок тощо; • в/в терапія в дозі 5-10 мг/кг маси тіла кожні 8 год протягом 7-14 днів (для дорослих) у разі тяжких органних уражень, що спричинені HHV-1, HHV-2 та HHV-3 (вірусний енцефаліт, пневмоніт, хоріоретиніт, гепатит і т. ін.); новонародженим з генералізованою HHV-2 інфекцією в дозі 10 мг/кг 3 р/добу 10-14 днів, дітям віком від 3 міс до 12 років у дозі 250 мг на 1 м^2 поверхні тіла кожні 8 год
Пенцикловір (вектавір)	Герпетичний везикулярний дерматит губ	Місцево. Дорослим та дітям віком старше 16 років обробка елементів висипань що 2 год протягом 4 діб
Валацикловір (валавір, валтрекс)	Усі види ГВІ, особливо зумовлені вірусами підродини *Alphaherpesvirinae*	При поверхневих інфекціях, спричинених HHV-1 та HHV-2 (лабіальний, назальний герпес, стоматит, шкіряний дисемінований герпес), використовують у дорослих у дозі 1000 мг/добу протягом 7-14 днів. У разі VZV-інфекції (вітряна віспа, оперізуючий герпес) – 1500 мг/добу протягом 7-14 днів, однак при VZV-васкуліті та гігантоклітинній пневмонії 3-4 г/добу протягом 1-2 міс з подальшим переходом на підтримувальну терапію 1000 мг/добу впродовж ще 1-2 міс. У такому самому режимі з фазами індукції та підтримувальної терапії використовують препарат при інших реактивованих ГВІ (HHV-4, HHV-5, HHV-6, HHV-7), а також при HHV-1- та HHV-2-інфекціях, що зумовлюють глибокі ураження (пневмоніт, гепатит і т. ін.)
Фамцикловір (фамвір)	Гострі та рецидивуючі інфекції, спричинені вірусами HHV-1, HHV-2, VZV	Внутрішньо дорослим при гострій VZV-інфекції по 250 мг 3 р/добу протягом 7 днів; при постгерпесвірусній невралгії – 250 мг 3 р/добу; при первинному епізоді або рецидиві раніше нелікованої інфекції, спричиненої HHV-1, HHV-2, – 250 мг 3 р/добу протягом 5 днів; для лікування повторного епізоду рецидивуючого герпесу – 125 мг 2 р/добу протягом 5 днів; довготривала супресивна терапія для профілактики рецидивів (клінічно виражених та з латентним перебігом) – по 250 мг 2 р/добу
Ганцикловір (цимевен)	CMV-інфекція, неефективність терапії ацикловіром при HHV-4, HHV-5, HHV-6, HHV-7-інфекціях	Дозу підбирають індивідуально. Розпочинають із в/в крапельного введення 5 мг/кг кожні 12 год (10 мг/кг/добу) протягом 14-21 доби. Для підтримувальної терапії вводять 6 мг/кг 5 р/тиж або 5 мг/кг щоденно всередину. Хворим на CMV-ретиніт підтримувальна доза – 3 г/добу (по 1 г 3 р/добу або по 500 мг 6 р/добу). Для профілактики CMV-інфекції – по 1 г 3 р/добу
Валганцикловір	Тяжкі інфекції, спричинені ВГ, що не чутливі до лікування ацикловіром	Рекомендована доза при індукційній терапії – 900 мг (2 таблетки по 450 мг) 2 р/добу протягом 21 дня. При підтримувальній терапії – 900 мг (2 таблетки по 450 мг) 1 р/добу протягом 1-2 міс. Для профілактики реактивування ГВІ після трансплантації органів – 900 мг (2 таблетки по 450 мг) 1 р/день від 10-ї по 100-ту добу від трансплантації
Фоскарнет	Герпетичний енцефаліт, резистентний до ацикловіру	Для в/в і перорального використання по 40 мг/кг 2-3 р/добу протягом 2-3 тиж
Бривудин	Оперізуючий герпес	Для перорального та місцевого використання по 125 мг 1 р/добу протягом 7 днів
Препарати інтерферонового ряду		
α-Інтерферони (реаферон, рафе-рон А, інтрон А)	ГВІ різної етіології	При інфекціях, що спричинені лімфотропними герпесвірусами: дорослим – 3-6 млн МЕ (75-100 тис МЕ/кг) внутрішньом'язово (в/м) через добу на ніч курсом 1-3 міс; дітям раннього віку – від 250 тис до 1 млн МЕ. Для профілактики CMV-інфекції в реципієнтів 3 млн МЕ підшкірно (п/ш) 3 р/тиж протягом 6 тиж, потім – 2 р/тиж ще 8 тиж. При неускладненому оперізуючому герпесі – 1 млн МЕ в/м щоденно протягом 6 діб. При тяжкому дисемінованому некротичному та ускладненому ураженні внутрішніх органів та НС добова доза може бути підвищена до 10 млн МЕ. При часто рецидивуючому генітальному герпесі – 3 млн МЕ п/ш 3 р/тиж протягом 4 тиж з подальшим повторним курсом через 3 та 6 міс. Для профілактики CMV- та HHV-1-інфекцій плода вагітним з реактивованою інфекцією – 1 млн МЕ в/м через добу № 10-15, 1-3 млн МЕ в/м на ніч через день № 10-15, у разі потреби й довше
α + β-Інтерферони (віферон, лаферон)	ГВІ різної етіології	
γ-Інтерферони (інгарон)	ГВІ різної етіології	
Індуктори інтерферону		
Тилорон (аміксин)	ГВІ різної етіології	Внутрішньо по 0,06-0,125 на добу протягом 2 діб, потім по 0,06-0,125 г через 48 год протягом 4 тиж
Неовір	ГВІ різної етіології	В/м по 250 мг (4-6 мг/кг). При урогенітальних інфекціях 5-7 ін'єкцій з інтервалом 48 год. При тривалому або профілактичному використанні рекомендується інтервал 3-7 діб
Циклоферон	ГВІ різної етіології	В/м, в/в по 0,25 г 1 р/добу за схемою 1, 2, 4, 6, 8, 11, 14, 17, 20 та 23-тя доба
Імуномодулятори		
Імунофан	ГВІ різної етіології	П/ш, в/м 10-15 ін'єкцій кожну третю добу
Лікопід	ГВІ різної етіології	При легких формах – 2 таблетки (1 мг) 3 р/добу, при тяжких – 1 таблетка (10 мг) 1-2 р/добу протягом 6 днів
Поліоксидоній	ГВІ різної етіології	Дорослим в/м по 6 мг через добу, курс – 10 ін'єкцій. Дітям в/м або в/в крапельно в дозі 0,1-0,15 мг/кг 1 р/добу курсом 5-7 ін'єкцій
Панавір	ГВІ різної етіології, у тому числі в жінок із хронічною ГВІ на етапі предгравідарної підготовки, та хронічна цитомегаловірусна інфекція в стадії загострення у вагітних на II і III триместрі	Ректально, вагінально або в/в триразово на першому тижні з інтервалом 48 год та дворазово на другому тижні з інтервалом 72 год. У разі потреби курс лікування повторюють через 1 міс

Продовження на стор. 30.

О.Д. Шимків, к.м.н., завідувач поліклініки Київської міської клінічної лікарні № 11

Герпетичне ураження нервової системи

Продовження. Початок на стор. 28.

Вірус герпесу 3 типу

ВГ 3 типу зумовлює два типи захворювань – вітряну віспу (Varicella) і оперізуючий герпес (Herpes zoster). Цей вірус відкрив бразильський лікар Е. Арагао (1911) [8].

Виділяють такі клінічні форми захворювань:

- класичний перебіг з ураженням спінальних гангліїв;
- гангліоневропатія V пари черепних нервів (можливе приєднання ангіїту, неврити II пари черепних нервів);
- синдром Рамсея-Ханта при ураженні колінчастого вузла;
- невропатії периферичних нервів;
- плексопатії;
- поперековий мієліт;
- менінгіт;
- енцефаліт;
- ангіїт;
- полінейропатії.

Клінічна картина: продромальний біль, гострий біль на початку висипань і протягом 30 днів після висипань, постгерпетична невралгія. Особливістю больового синдрому є наявність відчуття печіння і гіперестезії, що посилюються при дотику до шкіри. Висипання з'являються через кілька днів, інколи через 2-3 тиж після появи больового синдрому в різних ділянках тіла, найчастіша локалізація – у грудному відділі. Можливе також ураження вегетативної НС на тлі висипань у поперековій і крижовій ділянках: порушується сечовипускання. Найчастішим ускладненням є постгерпетична невралгія – біль, який зберігається впродовж 4-6 тиж після завершення періоду шкірних висипань. Таке ускладнення спостерігається в 45% осіб віком понад 60 років [8].

Вірус герпесу 6 типу

Цей тип вірусу належить до підродини *Betaherpesvirinae* і є досить поширеним. Від 60 до 96% дорослих серопозитивні (найбільша кількість серед ВІЛ-інфікованих та хворих на гемобластоз). Вірус лімфотропний, репродукується в Т-, В-лімфоцитах і макрофагах, також тропний і до гліальних клітин. На сьогодні описано два підтипи – 6А і 6В, які розрізняються генетично. Більш поширений 6В. Шляхи інфікування: повітряно-крапельний, фекально-оральний, трансфузійний, при трансплантації органів.

ВГ 6 (ВГ6) типу 6В при первинному інфікуванні (розвивається в перші 2 роки життя) спричиняє раптову екзантему (дитячу розеолу) – дитяче інфекційне захворювання, перебіг якого супроводжується лихоманкою і висипаннями [12]. У дітей грудного віку зумовлює фебрильні судоми без висипань, а в дітей старшого віку – пневмонію, мононуклеозоподібний синдром та енцефаліт. З реактивацією ВГ6 у головному мозку пов'язані різні неврологічні порушення з подальшим розвитком енцефаліту. Виникнення ромбенцефаліту можливе як при первинному інфікуванні, так і внаслідок реактивації інфекції з розвитком епілептичних нападів, атаксії, міоклонусу, краніальної невропатії, мозочкової атаксії та парезів кінцівок [11]. Оскільки ДНК ВГ6 виявлено в біоптаті мозкової тканини хворих на мезотемпоральну епілепсію, існує припущення стосовно впливу ВГ6 на розвиток деяких форм епілепсії, що потребує подальшого вивчення. Синдром хронічної втоми пов'язують із впливом інфекції ВГ6 [8].

Діагностика

Діагностика герпетичних уражень НС досить складна і включає комплексне клінічне обстеження, виявлення факторів ризику розвитку захворювання, дослідження імунного статусу, спинномозкової рідини та використання інструментальних методів діагностики (магнітно-резонансна томографія, комп'ютерна томографія, електроміографія, електронейроміографія).

Лікування

Основний напрям лікування ГВНІ – припинити реплікацію вірусу, аби запобігти поширенню інфекції та сприяти нормалізації імунної відповіді для формування повноцінного імунного захисту.

Група вчених вірусологів та інфекціоністів на чолі з В.А. Ісаковим із Санкт-Петербургу РФ запропонувала програму лікування і профілактики герпетичної інфекції [5] (табл. 1).

ГВІ належить до важко контрольованих захворювань, що пов'язано з різноманітністю клінічних проявів, розвитком резистентності вірусу до лікарських засобів, наявністю у ВГ молекулярної мімікрії. Для успішного лікування потрібно правильно підібрати противірусний препарат, його дозу і тривалість терапії, використовувати комбінацію різних ліків. Задля підвищення ефективності лікування необхідно включати імунобіологічні препарати, що сприяють корекції імунного статусу, а також патогенетичні засоби, які полегшують стан пацієнта [5].

Основні протигерпетичні препарати з доведеною ефективністю – ациклічні нуклеозиди: ацикловір (віролекс, зовіракс), валацикловір (валтрекс), фамцикловір (фамвір), цимевен, валганцикловір (вальцит), відарабін, рибавірин, фоскарнет натрію.

Схему комплексного лікування ГВІ наведено в таблиці 2.

Особливе місце відводиться вакцинотерапії, основна мета якої – сформувати повноцінний специфічний багатокомпонентний і довготривалий протигерпетичний імунітет. Вакцинотерапію використовують для лікування тяжкої гострої герпетичної інфекції, розвитку рецидивів або для їх профілактики. Вакцину вводять внутрішньошкірно у внутрішню поверхню передпліччя в разовій дозі 0,2 мл 1 раз на 7-10 днів. Ревакцинація проводиться 3-5 разів через 6-8 місяців.

Список літератури знаходиться в редакції.

Ефективність та безпека комбінації цинаризину і дименгідринату (Арлеверт®) у лікуванні запаморочення

Вестибулярні порушення проявляються двома відмінними, але дуже часто поєднаними симптомами запаморочення (dizziness) та головокружіння (vertigo). Відмінність останнього в тому, що хворий може вказати напрямок уявного руху / обертання свого тіла або предметів навколо. Натомість при запамороченні хворий такої можливості не має. У першу чергу спостерігаються нестійкість та порушення орієнтації в просторі. У літературі запаморочення та головокружіння часто поєднують терміном «запаморочення».

Підтримання рівноваги – це доволі складний фізіологічний процес, що ґрунтується на точній обробці мозком сенсорних вхідних імпульсів за участю візуальної, пропріоцептивної, вестибулярної та когнітивної систем. При цьому сенсорна інформація справа і зліва аналізується окремо, завдяки чому чутливість вестибулярного аналізатора є вкрай високою. З іншого боку, при порушенні хоча б однієї із сенсорних ланок вестибулярна система хворого втрачає працездатність. Частота виникнення як хронічного, так і гострого запаморочення збільшується з віком і накладає значні обмеження на повсякденне життя пацієнта. Такі особи схильні до частих падінь, що можуть спричиняти травми. Але ще частіше через страх падінь та травм літні люди із запамороченням втрачають здатність до самостійного пересування. Тобто саме запаморочення є симптомом, що інвалідизує хворих. Тому незалежно від того, яка з багатьох нозологій зумовила запаморочення, цей симптом потребує окремих терапевтичних заходів.

Фіксована комбінація цинаризину 20 мг і дименгідринату 40 мг (Арлеверт®, Berlin-Chemie, Німеччина) протягом понад 20 років успішно використовується в лікуванні запаморочення різної етіології. Наявність у складі препарату Арлеверт® двох активних компонентів, що мають різні фармакологічні властивості і синергічно доповнюють один одного, дозволяє ефективно усувати наслідки порушення мікроциркуляції і центральної, і периферичної ланки. Так, блокатор кальцієвих каналів цинаризін впливає переважно на периферичний вестибулярний лабіринт, змінюючи локальний струм іонів кальцію, а конкурентний антагоніст H_1-рецепторів та М-холінолітик дименгідринат впливає на центральні структури – вестибулярні ядра і прилеглі до них вегетативні центри в стовбурі мозку.

Ефективність та безпечність фіксованої комбінації цинаризину/дименгідринату були продемонстровані в численних рандомізованих подвійних сліпих контрольованих клінічних дослідженнях у різноманітних популяціях пацієнтів. Метою даного дослідження було вивчити ефективність і безпеку цинаризину/дименгідринату в пацієнтів різних вікових груп в умовах реальної клінічної практики.

Матеріали та методи

У відкрите багатоцентрове дослідження IV фази включали чоловіків і жінок віком від 18 до 65 років з підтвердженим діагнозом запаморочення. Критерії виключення: підвищена чутливість до активних компонентів комбінації, вагітність або лактація, неможливість дотримуватися протоколу дослідження.

Для лікування запаморочення пацієнтам призначали фіксовану комбінацію цинаризину 20 мг і дименгідринату 40 мг по 1 таблетці 3 р/добу протягом 5 днів. Прийом будь-яких інших лікарських препаратів не дозволявся.

Для всіх пацієнтів були заплановані три візити: до початку лікування (V1), на 3-й день (V2) та на 5-й день терапії (V3). Під час кожного візиту у звітній формі фіксувалися несприятливі явища і показник симптомів запаморочення, виконувалося фізикальне обстеження.

Головним критерієм ефективності була зміна тяжкості симптомів запаморочення за 11-бальною шкалою VSS (0 балів – відсутність симптомів, 10 балів – максимальна тяжкість симптомів).

Оцінка VSS 1-3 бали відповідає легкому, 4-6 – помірному та 7-10 – тяжкому запамороченню.

Результати

У 12 клінічних центрах для участі в дослідженні було залучено 216 пацієнтів, з яких 168 повністю його завершили.

До лікування середня оцінка VSS становила 7,777 бала; під час візиту 2 вона знизилася до 3,975 бала, під час візиту 3 – до 0,977 бала (рис.). Це відповідає зменшенню вираженості симптомів запаморочення на 45,3 та 86,4% на візитах 2 та 3 порівняно з початковим показником.

До лікування легке, помірне і тяжке запаморочення мали 7, 21 та 72% пацієнтів відповідно. На візиті 3 легке запаморочення або його повна відсутність відзначалися в 98%, і лише 2% пацієнтів скаржилися на помірне запаморочення.

Фіксована комбінація цинаризину/дименгідринату добре переносилася. Зі 168 пацієнтів у 8 були зареєстровані лише 13 епізодів легкої сонливості.

Обговорення

Проведене дослідження підтвердило високу ефективність та безпеку фіксованої комбінації цинаризин/дименгідринат у пацієнтів різних вікових груп, які отримували лікування в умовах реальної клінічної практики. Ці дані узгоджуються з результатами попередніх рандомізованих досліджень.

A.W. Scholtz і співавт. (2004) вивчали ефективність і безпеку препарату Арлеверт® порівняно з монотерапією його компонентами в пацієнтів з гострою односторонньою втратою вестибулярної функції. Це тяжкий стан, пов'язаний із травмами або захворюваннями внутрішнього вуха, що супроводжується запамороченням, порушенням координації, нудотою та блюванням. Навіть у горизонтальному положенні симптоми не зникають відразу. Арлеверт® вважається найбільш придатною терапією для пацієнтів після гострої односторонньої втрати вестибулярної функції, оскільки він швидко усуває симптоми запаморочення, проте не впливає на фізіологічні компенсаторні процеси в період відновлення. Усі пацієнти також отримували протинабрякову терапію: інфузії 15% манітолу в перші 6 днів лікування. У результаті по закінченні першого тижня Арлеверт® достовірно перевершував монотерапію цинаризином ($p<0,001$) і дименгідринатом ($p<0,01$) за впливом на симптоми запаморочення, що підтверджує швидку дію препарату. Швидкість усунення симптомів є особливо важливою в перший тиждень – найважчий для пацієнтів. На 4-му тижні завдяки компенсаторним процесам у центральній нервовій системі симптоми майже повністю регресували в усіх трьох групах пацієнтів, але збереглася достовірність переваги препарату Арлеверт® над монотерапією цинаризином за впливом на симптоми запаморочення ($p<0,01$), а також над монотерапією дименгідринатом – за результатами тесту Ромберга ($p<0,05$). Переносимість фіксованої комбінації 100% пацієнтів оцінили як добру або дуже добру (монотерапія цинаризином – 82,4%, дименгідринатом – 94,4%).

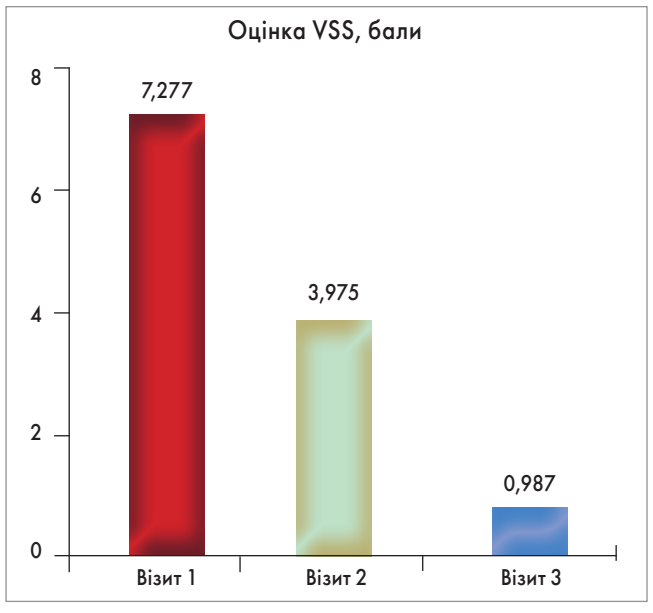


Рис. Динаміка середньої оцінки VSS при лікуванні цинаризином/дименгідринатом

У дослідженні J. Pytel і співавт. (2007) у пацієнтів з периферичним, центральним або змішаним запамороченням Арлеверт® достовірно ефективніше усував симптоми запаморочення, ніж монотерапія одним з компонентів препарату в більш високих дозах (цинаризин 50 мг або дименгідринат 100 мг).

У дослідженні в пацієнтів з одностороннім вестибулярним невритом Арлеверт® достовірно перевершував терапію бетагістином у дозі 12 мг 3 р/добу за ефективністю купірування симптомів на 1-му та 4-му тижні (Scholtz A.W. et al., 2012). Динаміка вегетативних симптомів та активності в повсякденному житті також була достовірно кращою в групі пацієнтів, які приймали Арлеверт®. Крім того, у групі фіксованої комбінації швидше відновлювалися параметри спонтанного і ротаційно-індукованого ністагму.

Z. Cirek і співавт. (2005) досліджували ефективність терапії препаратом Арлеверт® у пацієнтів із запамороченням, асоційованим з недостатністю кровообігу у вертебробазилярному басейні. Уже на 1-му тижні терапії продемонстровано переконливі результати на користь фіксованої комбінації Арлеверт®. До 4-го тижня лікування ефективність комбінованого препарату стосовно симптомів запаморочення була достовірно вищою порівняно з плацебо та бетагістином.

У дослідженні, проведеному A. Hahn і співавт. (2011), 78% пацієнтів, що приймали Арлеверт®, відчули значне поліпшення стану, а 19% повністю позбулися запаморочення. Цей результат був достовірно кращим порівняно з монотерапією цинаризином 20 мг (55%) або дименгідринатом 40 мг (43,1%).

У 12-тижневому багатоцентровому дослідженні порівнювали ефективність препарату Арлеверт® і бетагістину в пацієнтів, які страждають на хворобу Меньєра (Novotny M., Kostrica R., 2002). Обидва варіанти терапії забезпечували достовірну позитивну динаміку симптомів запаморочення, шуму у вухах (зменшення на 60%) і вегетативних симптомів (майже повне зникнення). Але в групі терапії препаратом Арлеверт® отримано достовірно кращі результати за впливом на вестибулоспінальні реакції (проба Унтербергера). У пацієнтів, які приймали Арлеверт®, відзначалося достовірне поліпшення слуху порівняно з групою бетагістину.

Висновки

У цьому дослідженні, проведеному в умовах реальної клінічної практики, фіксована комбінація цинаризину 20 мг і дименгідринату 40 мг продемонструвала високу ефективність та безпеку в лікуванні запаморочення в пацієнтів різних вікових груп. Швидка і потужна терапевтична дія препарату щодо симптомів запаморочення досягалася завдяки синергічному впливу його компонентів. Отримані дані підтверджують результати численних попередніх рандомізованих подвійних сліпих контрольованих клінічних досліджень, які рекомендують Арлеверт як препарат першої лінії терапії вестибулярних порушень..

Аналіз літератури свідчить, що фіксована комбінація цинаризину 20 мг і дименгідринату 40 мг (Арлеверт®) достовірно до 2,4 раза перевершує за ефективністю альтернативні препарати проти запаморочення, зокрема бетагістин. Також Арлеверт® ефективно усуває не лише відчуття запаморочення, а й супутні вегетативні симптоми – нудоту і блювання.

Таким чином, як у контрольованих дослідженнях, так і в умовах реальної клінічної практики фіксована комбінація цинаризину і дименгідринату (Арлеверт®) забезпечує швидке полегшення симптомів і повинна розглядатися як перша лінія терапії в пацієнтів із запамороченням різної етіології.

Список літератури знаходиться в редакції.
Стаття друкується в скороченні.

Kiran M., Pawaskar L. Efficacy and Safety of a Combination of Cinnarizine and Dimenhydrinate in the Treatment of Vertigo. International Journal of Innovative Research in Medical Science, 2018; 3 (1): 1618-1622.

Переклала з англ. ***Дар'я Мазепіна***

В.Н. Мищенко, д.м.н., **Ю.К. Реминяк-Борзова**, к.м.н., **Н.С. Коц**, ГУ «Институт неврологии, психиатрии и наркологии НАМН Украины», г. Харьков

Постинсультные когнитивные нарушения: факторы риска, механизмы развития, лечение

В.Н. Мищенко

Мозговые инсульты (МИ) из-за высокой распространенности и тяжелых последствий для здоровья населения представляют важнейшую медицинскую и социальную проблему. МИ являются наиболее тяжелой формой цереброваскулярных заболеваний (ЦВЗ). При этом их распространенность прогрессивно увеличивается: ежегодно в мире имеют место более 17 млн случаев инсульта, к 2030 г. их количество, по прогнозам экспертов Всемирной организации здравоохранения, увеличится в 2 раза.

В связи со значимыми последствиями для пациентов и общества (высокие уровни инвалидизации и смертности) МИ сохраняют актуальность на современном этапе. Помимо эпидемии инсульта, перед национальными системами здравоохранения стоит и другая проблема – деменция. По самым приблизительным подсчетам, деменцией в мире страдают около 47 млн человек, а к 2030 г. их число достигнет 75 млн. Существенный вклад в развитие деменции вносит перенесенный МИ. Однако не только деменция, но и менее выраженные когнитивные нарушения (КН) часто встречаются у пациентов после перенесенного инсульта. Такие КН ограничивают социальную адаптацию, в том числе трудовую деятельность и самообслуживание в быту, даже при отсутствии значительных двигательных нарушений.

Под постинсультными когнитивными нарушениями (ПИКН) следует понимать любые когнитивные расстройства, которые имеют временную связь с инсультом, то есть выявляются в первые 3 мес после инсульта (ранние ПИКН) или в более поздние сроки, но обычно не позднее года после инсульта (поздние ПИКН). Трехмесячный интервал введен в критериях сосудистой деменции NINDS-AIREN как одно из доказательств причинно-следственной связи между ЦВЗ и деменцией. Чем позднее после инсульта выявляются КН, тем проблематичнее их прямая связь с инсультом. В случае развития КН спустя год и более после инсульта, как правило, следует исключать другие причины указанных нарушений, тем не менее и в этих ситуациях инсульт можно рассматривать как один из факторов развития КН.

Как часто возникают ПИКН?

В последние годы все больше исследователей сходятся во мнении о том, что КН той или иной степени выраженности могут быть обнаружены у подавляющего большинства лиц, перенесших инсульт. Вместе с тем показатель распространенности ПИКН определяется многочисленными факторами, включая временной интервал между диагностикой КН и развитием инсульта, этнические особенности изучаемой популяции, а также используемые критерии диагностики, поскольку единые общепринятые критерии ПИКН в настоящее время отсутствуют. В целом КН различной степени выраженности встречаются у 40-67% больных в постинсультном периоде.

После каких подтипов инсульта развиваются КН?

Все подтипы МИ (ишемический, внутримозговые, подоболочечные геморрагии) приводят к развитию КН, которые могут возникать после поражения как крупных сосудов головы и шеи, так и малых интракраниальных сосудов. КН вследствие поражения крупного сосуда чаще всего возникает у пациентов с большими размерами очага инсульта, а также при поражении в доминантном полушарии.

КН часто развиваются и после лакунарных инфарктов (ЛИ) мозга (так называемых немых и симптомных), которые возникают в результате патологии малых сосудов мозга. Так, риск развития деменции после ЛИ через год составляет 5%, а через 3 года – 11-23%.

Влияет ли локализация очага инсульта на риск развития ПИКН?

Большое значение имеет локализация очага. Так, при очагах, расположенных в таламусе, лобной доле, нижней средней височной доле, ангулярной извилине, а также при наличии патологии белого вещества риск развития КН существенно повышается.

В какой период после перенесенного инсульта чаще всего возникают КН?

Существует практика разделения ПИКН на ранние (диагностированные в период до 3 мес от момента инсульта) и поздние (от 3 мес до года с момента инсульта). Чаще всего ПИКН регистрируются в раннем восстановительном периоде. В позднем восстановительном периоде, как правило, отмечается стабилизация или регресс когнитивного статуса. Динамические наблюдения за пациентами показывают, что в течение года состояние когнитивных функций может носить флуктуирующий характер. Исходя из результатов исследований, проведенных D. Leys и H. Henok (2005), частота встречаемости наиболее тяжелых КН – постинсультной деменции – в первые 3-6 мес после инсульта составляет 5-32%, а спустя 12 мес – 8-26%.

Как делятся КН по степени выраженности?

По степени выраженности ПИКН делятся на легкие, умеренные и выраженные (деменция). В 2/3 случаев после инсульта возникают легкие и умеренные КН, у трети больных – деменция.

Что такое постинсультная деменция?

Постинсультная деменция – независимый фактор инвалидизации и смертности пациентов, она затрудняет не только реабилитацию, но и вторичную профилактику инсульта, приводит к ухудшению качества жизни как самих пациентов, так и ухаживающих за ними лиц. В 1970-е гг. предполагалось, что инсульт может стать непосредственной причиной деменции при общем объеме зон инфаркта более 100 мл. Однако, согласно последним данным, важен не столько объем инфаркта, сколько его соответствие стратегическим для когнитивной деятельности зонам головного мозга. Еще большее значение имеют предсуществующие морфологические изменения вещества головного мозга различной природы. Установлено, что инсульт выступает непосредственной причиной деменции не более чем в половине случаев ПИКН. Считается, что у 10-26% пациентов, перенесших инсульт, деменция предшествовала его развитию. При этом частота предынсультных КН, не достигающих степени деменции, еще выше – 32-50%.

Каковы факторы риска развития ПИКН?

Все фактора риска условно можно разделить на социоэкономические, сердечно-сосудистые, нейровизуализационные. К первой группе относятся: пожилой возраст; определенные расовые/этнические характеристики; мужской пол; повторный инсульт, низкий уровень образования; наличие КН перед инсультом; проживание в одиночестве; информационная, коммуникативная, сенсорная депривация.

Такие факторы сосудистого риска, как артериальная гипертензия (АГ), курение, инфаркт миокарда в анамнезе, сахарный диабет, гиперхолестеринемия, фибрилляция предсердий, кардиальная патология, ожирение, синдром обструктивного апноэ сна, постуральная гипотензия, существенно повышают риска развития ПИКН.

К нейровизуализационным факторам причисляют такие, как локализация очага инсульта в бассейне передней и задней мозговых артерий (префронтальная кора, медиальные отделы височных долей, таламус), базальных ганглиях (прежде всего хвостатое ядро, в меньшей степени – бледный шар), прилегающем белом веществе, а также в области стыка затылочной, височной и теменной коры (особенно угловая извилина). Кроме того, риск развития ПИКН увеличивается при наличии выраженной церебральной атрофии, диффузных изменений белого вещества полушарий головного мозга (лейкоареоз), множественных немых инфарктов мозга, атрофии гиппокампа.

Каковы патогенетические механизмы развития ПИКН?

Базовые механизмы развития ПИКН многочисленны. Основную роль играет воздействие факторов сосудистого риска – макро- и микроангиопатия и, как следствие, гипоперфузия мозга. Важная роль отводится нейродегенерации, церебральной атрофии, воспалению, эндотелиальной дисфункции, гибели нейронов в зоне очага, повреждению аксональных трактов, нарушению корковых связей. Таким образом, можно полагать, что ПИКН по своему происхождению гетерогенны.

Какие формы ПИКН выделяют?

Суммируя данные о факторах риска и клинико-нейровизуализационных корреляций при ПИКН, можно выделить следующие формы, имеющие неодинаковый механизм развития: вызванные одиночным инфарктом (как правило, поражающим стратегическую зону); мультиинфарктным состоянием (у таких пациентов возможен единственный клинический эпизод инсульта, но при проведении компьютерной или магнитно-резонансной томографии (МРТ) выявляются множественные немые инфаркты, лакунарные или территориальные); вследствие одиночного или множественных инфарктов, возникших на фоне лейкоэнцефалопатии; связанные с ухудшением ранее проявившейся болезни Альцгеймера (БА) или с ее клиническим дебютом; обусловленные одиночным или множественными внутричерепными кровоизлияниями.

Какие основные механизмы развития постинсультной деменции?

Постинсультная деменция по механизму развития редко бывает чисто сосудистой. Чаще всего встречается смешанная деменция, когда вовлекается и нейродегенерация. Нейровизуализационные, патоморфологические исследования, длительные наблюдения за больными показали, что инсульт может провоцировать БА или способствовать ее развитию. По-видимому, вызванный инсультом ишемический каскад, включающий гипоперфузию, апоптоз, высвобождение цитокинов, воспаление и обусловленную нарушением дисбаланса нейромедиаторов эксайтоксичность, могут запускать нейропатологические изменения, играющие центральную роль в развитии БА. К тому же и БА сегодня признана не строго нейродегенеративным заболеванием. Установлено, что факторы сосудистого риска могут играть причинную роль в ее возникновении. Определены общие факторы риска и некоторые патогенетические механизмы развития ЦВЗ и БА. По данным D. Desmond, на долю сосудистого поражения мозга можно отнести лишь 57% случаев постинсультной деменции, тогда как на долю БА и смешанной деменции – по меньшей мере треть случаев.

Какие существуют варианты ПИКН?

По степени и распространенности когнитивного дефицита можно выделить 3 варианта КН, возникающих после инсульта:

- фокальные (монофункциональные), как правило, связанные с очаговым поражением мозга и захватывающие только одну когнитивную функцию (афазия, амнезия, апраксия, агнозия); в подобных случаях со временем возможна та или иная степень компенсации когнитивного дефицита за счет пластичности мозга и сохранных когнитивных функций;

• множественные, не достигающие степени деменции (постинсультное умеренное когнитивное расстройство);

• множественные, вызывающие нарушение социальной адаптации (независимо от имеющегося двигательного или иного очагового неврологического дефицита) и, соответственно, позволяющие диагностировать деменцию (постинсультная деменция).

Как диагностировать ПИКН?

Диагностика ПИКН основывается на клинических, инструментальных, нейровизуализационных и лабораторных данных.

Клиническая оценка включает исследование неврологического и нейропсихологического статуса, который во многом будет зависеть от пораженной инсультом области головного мозга; подробный сбор жалоб, анамнеза болезни со слов пациента или его родственников. Для подтверждения наличия КН проводятся психодиагностические исследования, позволяющие объективно выявить эти расстройства. При развитии ПИКН желательно провести развернутое нейропсихологическое тестирование с сопоставлением выявляемых синдромов и нейровизуализационной картины.

Для определения степени выраженности КН используют краткую шкалу оценки психического статуса (Mini-Mental State Examination – MMSE), батарею лобной дисфункции (шкала FAB), Монреальскую шкалу и др. Важную роль играет ретроспективная оценка КН, предшествовавших инсульту, для чего разработаны опросники, например IQCODE, согласно которому КН различной степени выраженности (включая недементные расстройства) до инсульта отмечаются у 29-42% пациентов.

Инструментальные и лабораторные методы диагностики направлены на определение факторов риска ЦВЗ, что важно с позиции вторичной профилактики инсульта. Инструментальное обследование может помочь оценить вклад в ПИКН не только сосудистых, но и нейродегенеративных факторов.

Важнейший метод при обследовании пациентов с ПИКН – МРТ головного мозга, которая позволяет уточнить размеры зоны поражения головного мозга, оценить присутствие и количество немых инсультов, выраженность лейкоэнцефалопатии, атрофии головного мозга, в том числе височных долей и областей гиппокампа, что может служить косвенным признаком сопутствующей БА. С помощью исследования в режиме Т2-взвешенных изображений (с применением последовательности градиентного эха) можно установить наличие, количество и локализацию церебральных микрокровоизлияний.

Как лечить пациентов с ПИКН?

С практической точки зрения определение подтипа ПИКН позволяет выбрать оптимальную терапию и прогнозировать дальнейшее течение заболевания. Все пациенты, перенесшие инсульт, нуждаются в адекватной вторичной профилактике с коррекцией АГ, назначением статинов, дезагрегантов или, при фибрилляции предсердий, пероральных антикоагулянтов. Как показывают обсервационные исследования, полноценная вторичная профилактика ишемического инсульта ассоциируется с более низкой частотой ПИКН.

В зависимости от степени выраженности когнитивных расстройств и профиля переносимости препарата рекомендуется назначение тех или иных лекарственных средств.

Лекарственные препараты, которые используют в терапии ПИКН, делятся на несколько групп: средства, действующие на нейромедиаторные системы; средства метаболического действия и средства с вазоактивным действием. При легких и умеренных ПИКН эффективно назначение средств метаболического действия, а также препаратов с вазоактивным и антиоксидантным влиянием. С этой точки зрения интерес вызывает Милдронат® – корректор метаболизма, который влияет на производство энергии, клеточный метаболизм и функциональную способность миокарда, головного мозга и других тканей, что показано во многих публикациях. Необходимо отметить, что сегодня имеется достаточно большой опыт применения препарата при различных патологических состояниях с оценкой его влияния на когнитивные функции. Так, эффективность препарата Милдронат® в коррекции КН была подтверждена в исследованиях под руководством З.А. Суслиной (2001, 2007), И.В. Дамулина (2006), включавших в общей сложности более 100 пациентов. Как свидетельствуют данные проведенных исследований, Милдронат® обладает выраженным положительным влиянием на когнитивные функции у пациентов с хронической ишемией мозга.

Группа китайских ученых в рандомизированном двойном слепом мультицентровом исследовании доказала эффективность и безопасность препарата Милдронат® в дополнительном лечении 113 больных с острым инфарктом мозга (начало приема в среднем в течение 3,5 дней после развития симптомов); результаты терапии были сопоставимыми с таковыми в группе лечения цинепазидом (Yi Zhu et al., 2013).

Выявлен положительный результат включения метаболического корректора Милдронат® (внутривенно капельно по 10 мл 10% раствора в течение 10 дней, а затем перорально по 250 мг в течение 2-3 нед) в комплекс базисной лекарственной терапии больных с ишемическим инсультом, поступивших в стационар позже периода терапевтического окна для системной тромболитической терапии или имевших противопоказания к ее проведению. Отмечены статистически значимое более выраженное снижение неврологического дефицита по шкале NIHSS, чем у пациентов из группы контроля

Продолжение на стр. 34.

МІЛДРОНАТ®

Мельдоній

Стабільна стенокардія навантаження, хронічна серцева недостатність, кардіоміопатія, функціональні порушення діяльності серця та судинної системи*

Гострі та хронічні ішемічні порушення мозкового кровообігу*

Знижена працездатність, фізичне та психоемоційне перенапруження, період одужання*

Для серця, мозку та судин!

Нова упаковка №20

* Інструкції для медичного застосування Мілдронат®.

СКОРОЧЕНА ІНСТРУКЦІЯ для медичного застосування лікарського засобу Мілдронат®. Склад Мілдронат®: *діюча речовина:* meldonium; 5 мл розчину (1 ампула) містять мельдонію 0,5 г; допоміжні речовини: вода для ін'єкцій; 1 капсула тверда містить 500 мг мельдонію. **Лікарська форма.** Розчин для ін'єкцій, капсули. **Фармакотерапевтична група.** Розчин для ін'єкцій - інші кардіологічні препарати. Код АТХ С01Е В22. **Показання.** У комплексній терапії наступних захворювань: захворювання серця та судинної системи: стабільна стенокардія навантаження, хронічна серцева недостатність (NYHA I-III функціональний клас), кардіоміопатія, функціональні порушення діяльності серця та судинної системи; гострі та хронічні ішемічні порушення мозкового кровообігу; знижена працездатність, фізичне та психоемоційне перенапруження; у період одужання після цереброваскулярних порушень, травм голови та енцефаліту. **Спосіб застосування та дози.** Доза становить 500-1000 мг, а один раз або розподіляючи її на 2 дози. Максимальна добова доза становить 1000 мг. **Побічні реакції.** Часто: алергічні реакції*; головні болі, диспепсія, дисліпідемія. Рідко: підвищена чутливість, включаючи алергічний дерматит, кропив'янка, ангіоневротичний набряк, анафілактичні реакції до шоку та інші. **Категорія відпуску.** За рецептом. Детально: див. Інструкцію для медичного застосування Мілдронат®. **Виробник.** АТ «АС «Гріндекс», Латвія. Повна інформація міститься в Інструкції для медичного застосування Мілдронат®. Р. П. Мілдронат® Розчин для ін'єкцій №10 – UA/3419/01/01 від 24.07.2015 до 24.07.2020. Р. П. Мілдронат® Розчин для ін'єкцій №20 – РП. UA/3419/01/01 від 24.07.2015 до 24.07.2020. Р. П. Мілдронат® Капсули тверді по 500 мг №60 – UA/3419/02/02 від 15.07.2015 до 15.07.2020. Інформація призначена для поширення на спеціалізованих конгресах, конференціях, симпозіумах, семінарах для професіоналів охорони здоров'я. Перед застосуванням слід ознайомитися з Інструкцією для медичного застосування Мілдронат® та проконсультуватися з лікарем. Затверджено до друку 06.2018.

www.mildronat.ua

Представництво «АС «Гріндекс» в Україні:
03040, м. Київ, вул. Красилівська, 11, офіс 3.
Телефон: +38 (044) 498-42-32,
E-mail: grindeks@ukr.net

Grindex
Здоров'я. Традиції. Якість

В.Н. Мищенко, д.м.н., **Ю.К. Реминяк-Борзова**, к.м.н., **Н.С. Коц**, ГУ «Институт неврологии, психиатрии и наркологии НАМН Украины», г. Харьков

Постинсультные когнитивные нарушения: факторы риска, механизмы развития, лечение

Продолжение. Начало на стр. 32.

(3,1±0,10 и 2,6±0,17 балла соответственно; p<0,05), а также увеличение уровня дееспособности по модифицированной шкале Rankin (1,3±0,03 и 1,07±0,07; p<0,01) и двигательной активности по индексу мобильности Rivermead (3,6±0,17 и 2,90±0,25; p<0,05). Авторы обращают особое внимание на гипогликемизирующие свойства препарата Милдронат®, обусловленные увеличением потребления глюкозы на фоне угнетения окисления жирных кислот. Это действие препарата особенно значимо для неврологической клинической практики, поскольку большинство пациентов с инсультом имеют нарушения углеводного обмена (Котов С.В. и соавт., 2015).

Вызывает интерес опыт применения лекарственного средства Милдронат® в комбинации с тромболитической терапией при остром ишемическом инсульте у пациентов с отягощенным коморбидным фоном. Отмечались более благоприятные исходы: отсутствие случаев смерти; полное функциональное восстановление или значительный регресс неврологического дефицита в 86% случаев; средняя оценка по шкале NIHSS при выписке составила 4,9 балла в группе комбинированной терапии (тромболитики и Милдронат®), в то время как при изолированной тромболитической терапии соответствующий показатель оценивали в 6,8 балла. Выявлено сокращение продолжительности пребывания в стационаре пациентов, пролеченных препаратом Милдронат®: 15,2 против 17,2 койко-дня у больных, получивших только системный тромболизис (Верткин А.Л. и соавт., 2013). **Таким образом, при остром ишемическом инсульте комбинация системного тромболизиса с терапией метаболическим корректором Милдронат® является высокоэффективной в прогностическом, реабилитационном, а также в фармакоэкономическом отношении, что открывает перспективы использования данного подхода в рутинной практике.**

О нейропротекторных свойствах в определенной степени свидетельствуют данные, полученные при применении лекарственного средства Милдронат® на догоспитальном этапе в условиях скорой медицинской помощи у 119 больных с острой и хронической ишемией головного мозга. Милдронат® вводился однократно внутривенно медленно в дозе 1000 мг (10 мл 10% раствора), у значительной части больных улучшилось состояние, оцениваемое как при клиническом обследовании, так и по результатам инструментальных исследований. При этом отсутствует зависимость эффективности препарата от возраста и исходной тяжести клинических проявлений (Невзоров Н.М. и соавт., 2013).

Идентифицированы основные механизмы, через которые реализуется положительное влияние препарата Милдронат® на когнитивные функции: активация центральной нервной системы; стимуляция физической работоспособности; регресс симптоматики неврологического дефицита; тенденция к нормализации мозгового кровообращения; перераспределение кровотока в пользу олигемической зоны; увеличение локального кровотока; нормализация биоэлектрической активности мозга; выраженное антиоксидантное действие.

Показано положительное влияние препарата Милдронат® на восстановление когнитивных функций у постинсультных больных (Максимова М.Ю. и соавт., 2008; Ветра А. и соавт., 2012).

Важно отметить, что Милдронат® не вызывает нежелательных явлений и хорошо переносится больными. Отмечена эффективность препарата Милдронат® в повышении качества жизни и восстановления функций мозга у больных в раннем периоде реабилитации после инсульта с улучшением показателей самообслуживания, а также когнитивных процессов у лиц, перенесших инсульт.

Если КН достигают степени деменции, показаны специфические средства с целью уменьшения выраженности нарушений и сопутствующего улучшения функционального статуса пациента. Благодаря такому лечению снижается потребность в постороннем уходе и зачастую повышается комплайенс, необходимый для успешной вторичной профилактики МИ. Кроме того, эти препараты также уменьшают выраженность некогнитивных нервно-психических расстройств: апатии, бреда, эмоциональной лабильности, агрессии. К таким средствам относятся 2 группы препаратов: ингибиторы ацетилхолинэстеразы и блокаторы глутаматергических NMDA-рецепторов. Действие ингибиторов ацетилхолинэстеразы заключается в коррекции дефицита ацетилхолина, ассоциированного с поражением центральных холинергических структур. Выбор специфической терапии после перенесенного инсульта должен проводиться с учетом не только подтипа деменции, но и сопутствующих заболеваний и побочных эффектов.

Важное значение имеет физическая и нейропсихологическая реабилитация, в том числе тренировка нарушенных функций. Помимо этого, необходимо корригировать аффективные и поведенческие нарушения, в частности депрессию. Следует помнить, что многие традиционно применяемые для этого препараты обладают способностью ухудшать когнитивные функции (вплоть до развития делирия) за счет выраженного седативного или холинолитического действия, что требует тщательного выбора фармакологических средств и их доз. При лечении постинсультной депрессии оправданно назначение селективных ингибиторов обратного захвата серотонина, лишенных холинолитических свойств.

Таким образом, ПИКН представляют собой гетерогенную группу заболеваний. Их клинические проявления существенно варьируют в зависимости от морфологической основы КН в виде сочетания зон очагового поражения головного мозга на фоне МИ с диффузными изменениями глубоких отделов белого вещества или нейродегенеративным процессом. Своевременные диагностика и коррекция ПИКН, включая лекарственные и нелекарственные методы, позволяют оптимизировать ведение таких пациентов и улучшить общий прогноз.

АНОНС

Міністерство охорони здоров'я України
Національна академія наук України
Національна академія медичних наук України
Асоціація кардіологів України

ДУ «Національний науковий центр
«Інститут кардіології ім. М.Д. Стражеска» НАМН України»

XIX Національний конгрес кардіологів України

26-28 вересня, м. Київ

Місце проведення: НСК «Олімпійський» (вул. Велика Васильківська, 55)

Основні науково-практичні напрями

- Гострий інфаркт міокарда та питання реабілітації
- Атеросклероз та ішемічна хвороба серця
- Артеріальна гіпертензія
- Інтервенційна кардіологія
- Кардіохірургія
- Некоронарогенні захворювання міокарда
- Аритмії та раптова серцева смерть
- Гостра та хронічна серцева недостатність
- Метаболічний синдром
- Дитяча кардіологія
- Профілактична кардіологія
- Експериментальна кардіологія та фундаментальні дослідження
- Фармакотерапія
- Медико-соціальні аспекти кардіології

Оргкомітет: 03151, Київ-151, вул. Народного ополчення, 5,
ДУ «ННЦ «Інститут кардіології ім. М.Д.Стражеска» НАМН України»;
тел.: +380 44 249-70-03; факс: +380 44 249-70-03, +380 44 275-42-09;
e-mail: orgmetod2017@gmail.com
Детальна інформація на сайті: www.strazhesko.org.ua

I НАЦІОНАЛЬНИЙ КОНГРЕС ПУЛЬМОНОЛОГІВ УКРАЇНИ

ІНФОРМАЦІЙНЕ ПОВІДОМЛЕННЯ

Міністерство охорони здоров'я України, Національна академія медичних наук України, Асоціація пульмонологів України, Державна установа «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології імені Ф.Г. Яновського НАМН України» інформують Вас про те, що 18–19 жовтня 2018 року відбудеться I національний конгрес пульмонологів України.

Місце проведення Конгресу: готель Хілтон, г. Київ, бул. Тараса Шевченка, 30.

Конгрес занесений до реєстру з'їздів, конгресів, симпозіумів та науково-практичних конференцій, які заплановані у 2018 році.

Запрошуємо до участі в роботі Конгресу пульмонологів, терапевтів, алергологів та торакальних хірургів. Запрошення, згідно з вимогами існуючих документів, є підставою для відрядження.

Адреса оргкомітету:
03141, м. Київ, вул. М. Амосова, 10
Національний інститут фтизіатрії і пульмонології НАМН України,
член-кор. НАМН України, професор Гаврисюк Володимир Костянтинович
тел. +38 (044) 270-35-59
gavrysyuk@ukr.net
професор Дзюблик Олександр Ярославович
тел. +38 (044) 270-35-61
oleksandrd@pulmon.kiev.ua

Президент Конгресу
академік НАМН України,
професор
Ю. І. Фещенко

Лечение персистирующего болевого синдрома у пожилых больных: возможности современной фармакотерапии

Болевой синдром различной локализации, интенсивности и этиологии – частый спутник пожилых и геронтологических больных. Сложность купирования боли в этой популяции связана не только с выбором наиболее оптимального лекарственного средства, но и с наличием значительных физиологических особенностей.

Изменение абсорбции медикаментов, снижение почечной экскреции, увеличение чувствительности кожных покровов, появляющиеся или прогрессирующие когнитивные нарушения, различные сопутствующие заболевания (патология суставов, почек, легких, сердца, сосудов, желудочно-кишечного тракта, депрессия) накладывают значительный отпечаток на эффективность фармакотерапии. Учитывая вышеперечисленные особенности, а также вероятность межлекарственного взаимодействия и последующего изменения фармакодинамических свойств препаратов, многие руководства, рассматривающие аспекты фармакотерапии болевого синдрома различной этиологии, настаивают на взвешенном, осторожном подходе к назначению медикаментов и привлечению врачей разнообразных специальностей (геронтолога, ревматолога, терапевта, реабилитолога, психолога). Наиболее часто для купирования боли практикующие врачи используют неопиоидные аналгетики, рекомендуя их местное или пероральное применение.

Топические средства

Препараты, предназначенные для местного применения, как правило, используются для борьбы с локализованной болью. Аппликации топических средств часто рекомендуются именно пожилым больным, принимающим различные пероральные препараты, поскольку данная мера позволяет уменьшить вероятность возникновения побочных эффектов, межлекарственного взаимодействия, а также снизить стоимость лечения (Makris U. et al., 2014). Основным фактором, определяющим возможность местного нанесения лекарственных средств, является целостность кожных покровов. С возрастом кожа становится менее гидратированной, толщина эпидермиса уменьшается, снижается количество липидов в глубоких слоях дермы. Эти физиологические особенности изменяют абсорбцию топических лекарственных средств, т. к. они предназначены для постепенного всасывания неповрежденной, хорошо увлажненной и адекватно кровеснабжаемой кожей. Поэтому пожилые больные с сухой, тонкой, лишенной достаточного подкожного жирового слоя кожей могут нуждаться в изменении дозы, частоты применения топических средств.

Ментолсодержащие препараты

Ментол содержится во многих безрецептурных кремах и пластырях. Характерное охлаждающее и успокаивающее действие ментола позволяет уменьшить неинтенсивную локальную боль. Препараты, содержащие ментол, часто назначаются пожилым больным, т. к. их применение оказывает выраженное отвлекающее действие и сопровождается появлением небольшого количества побочных эффектов.

Капсаицинсодержащие средства

Капсаицин, получаемый из красного жгучего перца, часто включают в состав различных безрецептурных препаратов, которые предназначены для местного применения. Аппликация капсаицина сопровождается снижением чувствительности эпидермальных ноцицептивных нервных волокон и концентрации субстанции Р, что приводит к уменьшению интенсивности болевых ощущений. Возможность применения капсаицина у пожилых больных определяется способностью пациентов переносить выраженное жжение, сопровождающее локальное нанесение этого вещества. Эффективность длительного применения кремов с низким содержанием капсаицина (0,025-0,075%) доказана в ряде клинических исследований у больных постгерпетической невралгией, диабетической нейропатией, остеоартритом (Makris U. et al., 2014).

Лидокаин

Лидокаин входит в состав многих кремов и пластырей, использующихся для местного лечения боли. Это действующее вещество уменьшает интенсивность болевого синдрома за счет блокирования натриевых каналов и торможения передачи болевых импульсов по афферентным нервным волокнам. Американское общество геронтологов рекомендует назначать топический лидокаин для лечения нейропатической боли.

Топический диклофенак

На протяжении последних 30 лет наиболее широко используемым препаратом среди разнообразных топических средств является диклофенак. Топический диклофенак натрия в 2007 г. получил одобрение Управления по контролю за качеством продуктов питания и лекарственных средств США (FDA) для местного применения. Как правило, он используется для лечения остеоартрита коленных и локтевых суставов. Другими показаниями к применению топического диклофенака натрия являются спортивные травмы, различная патология опорно-двигательного аппарата, артриты воспалительного генеза. Современные данные доказательной медицины считают топическое применение некоторых НПВП сопоставимым / незначительно уступающим по эффективности их пероральному приему (Makris U. et al., 2010).

Эффективность и безопасность топического диклофенака подтверждена результатами различных клинических исследований, метаанализов и систематических обзоров. Одной из наиболее значимых работ в этой области является обновленный систематический обзор, подготовленный представителями Кокрановского сотрудничества, посвященный изучению топических НПВП в лечении мышечно-скелетной боли у взрослых (Derry S. et al, 2016). Проанализировав результаты 39 рандомизированных контролированных исследований (n=10631), эксперты пришли к выводу, что топический диклофенак эффективно справляется с купированием болевого синдрома: более 60% пациентов констатировали значительное уменьшение интенсивности боли. Местная аппликация этого НПВП редко сопровождалась появлением системных побочных действий, в том числе со стороны желудочно-кишечного тракта.

Следует уточнить, что безопасность топического диклофенака, как и других НПВП, у пациентов, принимающих пероральные антикоагулянты или антиагреганты, еще недостаточно изучена, а четкие рекомендации по применению топических форм выпуска НПВП в указанных группах больных не сформулированы.

Общие рекомендации

Назначая топические средства пожилым больным, необходимо уточнить, что они не предназначены для приема внутрь, их нельзя применять при повреждениях кожных покровов, при их аппликации не следует прибегать к тепловым процедурам, т. к. дополнительное тепловое воздействие может увеличить системную абсорбцию НПВП. U. Makris и соавт. (2014) считают топические препараты идеальным вспомогательным средством для лечения локальной боли, которая не контролируется приемом других препаратов или при наличии противопоказаний к их приему.

Пероральная фармакотерапия

Ацетаминофен

Аналгетическая активность ацетаминофена является следствием ингибирования синтеза простагландинов. Именно этот препарат указывается в различных практических руководствах по лечению остеоартрита коленных и тазобедренных суставов в качестве средства первой линии. Однако на протяжении последних нескольких лет появляется все больше данных доказательной медицины, подтверждающих его недостаточную эффективность по сравнению с плацебо и другими аналгетиками. Например, систематический обзор и метаанализ результатов 137 исследований (n=33 243), выполненные R. Bannuru и соавт. (2015), признали ацетаминофен наименее эффективным препаратом для купирования болевого синдрома у больных остеоартритом по сравнению с диклофенаком, ибупрофеном, напроксеном, целекоксибом, внутрисуставным введением кортикостероидов или гиалуроновой кислоты. Следует подчеркнуть, что средний возраст больных в этом метаанализе составил 62 года. Кроме того, ацетаминофен, в отличие от других НПВП, не оказывал значимого влияния на функциональную активность пациентов.

НПВП: диклофенак натрия

НПВП – это наиболее часто назначаемый класс лекарственных препаратов, используемый для лечения хронической боли при остеоартрите, а также другой патологии опорно-двигательного аппарата у взрослых. Согласно статистическим данным, 40% пациентов старше 65 лет в течение года получают ≥1 назначения НПВП. В настоящее время многие НПВП переведены в разряд безрецептурных препаратов, что делает их более доступными для купирования болевого синдрома. В то же время убедительно доказано, что пероральный прием НПВП сопряжен с разнообразными побочными действиями (поражением желудочно-кишечного тракта, сердечно-сосудистой системы, почек, цереброваскулярных сосудов). Учитывая физиологические особенности старческого возраста, а также вероятный прием сопутствующих медикаментов, способных изменить фармакокинетические свойства НПВП и обусловить появление межлекарственных взаимодействий, многие руководства настаивают на необходимости кратковременного применения НПВП в минимальной эффективной дозе, а при необходимости длительного приема НПВП рекомендуют назначать гастропротекторные препараты (ингибитор протонной помпы или мизопростол).

Одним из наиболее широко применяемых НПВП является диклофенак. Всемирное признание диклофенак получил благодаря убедительной доказательной базе, подтвердившей его высокую эффективность и безопасность. Один из крупнейших сетевых метаанализов, опубликованный A. van Walsem и соавт. в 2015 г., основывался на результатах 176 исследований (n=146524). Ученые доказали, что результативность диклофенака (150 мг/сут) в лечении болевого синдрома у пациентов с остеоартритом превосходила таковую целекоксиба (200 мг/сут), напроксена (100 мг/сут), ибупрофена (2400 мг/сут), тогда как более низкие дозы диклофенака (100 мг/сут) оказались сопоставимыми по своей аналгетической активности с другими НПВП. В отличие от перечисленных НПВП прием диклофенака (100 и 150 мг/сут) позволял улучшить физическое функционирование больных. Еще одним преимуществом диклофенака авторы метаанализа назвали меньшую или сопоставимую частоту развития гастроинтестинальных побочных действий по сравнению с ибупрофеном и целекоксибом/напроксеном, соответственно.

Продолжающиеся работы над совершенствованием фармакологических свойств диклофенака расцениваются некоторыми ведущими специалистами в качестве дополнительного достоинства (табл.):

Таблица. **Достоинства оригинального диклофенака натрия (Altman R. et al., 2015)**

С момента своего появления на фармацевтическом рынке оригинальный диклофенак натрия подвергался неоднократным модификациям с использованием разнообразных фармацевтических технологий
Изменение фармакологических свойств перорального диклофенака позволило придать препаратам, его содержащим, целый ряд желаемых характеристик, включая удобную дозировку, улучшенную абсорбцию, быстрое начало аналгетического действия
Разработка топического диклофенака улучшила переносимость и уменьшила системное действие препарата; подобная положительная тенденция наблюдается в отношении инъекционных форм диклофенака
Новая технология, заключающаяся в уменьшении размера частиц действующего вещества, используется в настоящее время при производстве низкодозовых форм выпуска диклофенака, что позволяет сочетать высокую аналгетическую эффективность и низкое системное действие

Адъювантная терапия

В качестве вспомогательных средств для лечения болевого синдрома, преимущественно нейропатического происхождения, могут использоваться антидепрессанты и антиконвульсанты. Препараты из указанных групп – дулоксетин и прегабалин – получили одобрение FDA для лечения нейропатической боли.

Успешное лечение болевого синдрома различного происхождения у пожилых пациентов представляет собой достаточно сложную задачу, решение которой предполагает внимательное отношение к пациенту с учетом физиологических особенностей стареющего организма, назначение оптимальных лекарственных средств, обладающих наилучшим балансом эффективности, безопасности и удобства применения.

Список литературы находится в редакции.

Подготовила ***Татьяна Можина***

ТІВОРТІН®

— незамінний донатор
оксиду азоту

10 РОКІВ

СУДИННОЇ ТЕРАПІЇ В УКРАЇНІ

Курс лікування: Тівортін 4,2 % р-н 100 мл в/в крапельно 1 р/добу. Курс — 10 днів.
Далі Тівортін аспартат р-н для перорального застосування по 1 мірній ложці 3 рази на добу, курс — 14 днів. За необхідності курс лікування повторюють

Тівортін® р-н для інфузій. Лікарська форма: р-н для інфузій у флаконах по 100 мл. Склад: 100 мл розчину містять 4,2 г аргініну гідрохлориду (в 100 мл міститься 20 ммоль аргініну гідрохлориду). Тівортін® аспартат. Лікарська форма: р-н для перорального застосування у флаконах 100 і 200 мл. Склад: 5 мл розчину містять L-аргініну аспартату 1 г (L-аргініну — 0,57 г, кислоти аспарагінової — 0,43 г). Фізико-хімічні властивості: прозора, ледь жовтуватого кольору рідина з характерним карамельним запахом, солодка на смак. ПОКАЗАННЯ ДЛЯ ЗАСТОСУВАННЯ. Захворювання серцево-судинної системи: у комплексній терапії ішемічної хвороби серця і хронічної серцевої недостатності, атеросклероз судин серця та периферичних судин, гіперхолестеринемія, артеріальна гіпертензія, стани після перенесеного гострого інфаркту міокарда, міокардіопатії, діабетична ангіопатія. Захворювання нервової системи: атеросклероз судин мозку, стани після перенесеного гострого порушення мозкового кровообігу. Захворювання дихальної системи: хронічні обструктивні захворювання легень, інтерстиціальна пневмонія, ідіопатична легенева гіпертензія, хронічна постемболічна легенева гіпертензія. Захворювання травної системи: гострі і хронічні гепатити різної етіології, печінкова недостатність, печінкова енцефалопатія, спричинена гіперамоніємією. ПОБІЧНІ РЕАКЦІЇ. Рідко — відчуття легкого дискомфорту в шлунку і кишечнику, нудота безпосередньо після застосування препарату, яка зникає самостійно. Головний біль, відчуття жару, флебіт у місці введення розчину. Рідко — алергічні реакції. ПРОТИПОКАЗАННЯ. Гіперчуливість до препарату, гіперхлоремічний ацидоз, діти до 18 років. ВЗАЄМОДІЯ З ІНШИМИ ЛІКАРСЬКИМИ ПРЕПАРАТАМИ. Спільне застосування амінофіліну з аргініном може супроводжуватися підвищенням вмісту інсулину в крові; спіронолактону з аргініном — підвищенням рівня калію в крові. Аргінін несумісний із тіопенталом. СПОСІБ ЗАСТОСУВАННЯ Й ДОЗИ. Тівортін® р-н для інфузій. Препарат вводиться внутрішньовенно крапельно зі швидкістю 10 крап./хв за перші 10–15 хв, потім швидкість введення можна збільшити до 30 крап./хв. Добова доза препарату становить 100 мл розчину. При тяжких порушеннях кровообігу в центральних і периферичних судинах, гіпоксії, астенічних станах доза препарату може бути збільшена до 200 мл/добу (по 100 мл двічі на добу). Максимальна швидкість введення не має перевищувати 20 ммоль/год. Курс терапії: 7–10 днів. Тівортін® аспартат. Вживають всередину, під час їжі. При ішемічній хворобі серця, атеросклерозі судин серця та головного мозку, атеросклерозі периферичних судин, діабетичній ангіопатії, гіперхолестеринемії, станах після перенесеного гострого інфаркту міокарда й гострого порушення мозкового кровообігу, артеріальній гіпертензії по 5 мл (1 мірна ложка — 1 г препарату) 3–8 разів/добу. При хронічних обструктивних захворюваннях легень, інтерстиціальній пневмонії, ідіопатичній легеневій гіпертензії, хронічній постемболічній легеневій гіпертензії, гострих і хронічних гепатитах різної етіології, печінковій недостатності, печінковій енцефалопатії — 5 мл 3–6 разів/добу. При гіпоксичних та астенічних станах — 5 мл 4–8 разів/добу. Максимальна добова доза — 8 г. Тривалість курсу терапії — 8–15 днів, за необхідності курс лікування повторюють. РП МОЗ України №UA/9941/01/01, №UA/8954/01/01.

*Інформація наведена у скороченому вигляді. За повною інформацією звертайтесь до інструкції з медичного застосування препарату. Інформація для професійної діяльності медичних і фармацевтичних працівників. Для розміщення у спеціалізованих виданнях, розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики.

ЮРІЯ·ФАРМ
www.uf.ua

ТОВ «Юрія-Фарм»
03038, м. Київ, вул. М. Амосова, 10.
Тел.: 044-275-01-08

www.tivortin.com

Л.К. Соколова, д.м.н., **В.М. Пушкарев**, ГУ «Институт эндокринологии и обмена веществ им. В.П. Комиссаренко НАМН Украины», г. Киев

Роль аргинина в физиологических процессах в норме и при патологических состояниях

Л.К. Соколова

Аргинин – это ключевой метаболит на конечном этапе белкового и других видов обмена азотсодержащих соединений, а также незаменимый компонент важнейших регуляторных систем человека и других млекопитающих. Без его участия невозможна системная и локальная регуляция тонуса гладкомышечного слоя стенки сосудов, бронхов, кишечника. Аргинин обеспечивает эффективность лизосомально-килинговой системы фагоцитов, участвует в регуляции пролиферативных процессов, функции матриксобразующих клеток мезенхимальной линии [1-3]. Анализ причин нарушения биодоступности аргинина является одним из необходимых условий понимания патогенетических механизмов развития и разработки методов профилактики и лечения серьезнейших заболеваний человека, в первую очередь атеросклероза – одного из основных факторов, уменьшающих продолжительность жизни.

Пути поступления аргинина:

1. Синтез в системе тонкого кишечника–почек из тонкокишечного глутамина и глутамата, глутамина плазмы крови, пролина пищи, NH_3 и CO_2, образованных кишечной микрофлорой.
2. Деградация белков тела.
3. Поступление с пищей и всасывание в кишечнике.
4. Локальные механизмы ферментативной рециркуляции цитруллина.

У млекопитающих существует метаболический путь для синтеза аргинина. У здоровых взрослых синтез аргинина не играет главной роли в регулировании его гомеостаза. Но при определенных условиях, включая воспаление, дисфункции тонкой кишки или почек, эндогенный синтез не может обеспечить достаточного количества аргинина [1-3]. Для взрослого человека среднесуточная норма потребления L-аргинина с пищей составляет от 3 до 6 г [4]. Аргинин служит предшественником различных молекул, включая NO, креатин, мочевину, полиамины, L-пролин, L-орнитин, глутамат и агматин [1-3]. Транспорт аргинина через клеточную мембрану осуществляется катионным аминокислотным транспортером CAT-1/2 [1].

Эндотелиальный оксид азота

Оксида азота (NO) – важная вазореактивная молекула, которая синтезируется из L-аргинина тремя изоформами NO-синтазы (NOS): индуцибельной (iNOS) и двумя конститутивными – эндотелиальной (eNOS) и нейрональной (nNOS). eNOS – основная изоформа NOS в нормальной сосудистой стенке [5].

NO, синтезированный eNOS, выполняет целый ряд функций: 1) является одним из наиболее мощных вазодилататоров, релаксирующим фактором для гастроинтестинального тракта, дыхательных путей [5, 6]; 2) опосредует сосудорасширяющие эффекты эндотелийзависимых вазодилататоров (ацетилхолина, брадикинина, гистамина и др.), тормозит образование эндотелиального сосудосуживающего фактора эндотелина-1 и высвобождение норадреналина окончаниями симпатических нейронов, препятствует осуществлению чрезмерных эффектов других вазоконстрикторов (ангиотензина, тромбоксана А2). Благодаря этому NO принимает активное участие в регуляции сосудистого тонуса и кровотока, уровня артериального давления (АД), системной и региональной гемодинамики; 3) стимулирует синтез эндотелиального фактора роста и ангиогенез, но ингибирует пролиферацию, гипертрофию сосудов и миграцию гладкомышечных клеток, препятствуя образованию неоинтимы (рис.); 4) подавляет (в небольших концентрациях) или усиливает (в больших концентрациях) апоптоз, угнетает синтез внеклеточного матрикса, чем поддерживает нормальную структуру сосудистой стенки; 5) оказывает мощное противовоспалительное и антитромбогенное действие; 6) обладает антиоксидантными свойствами, препятствует патогенным влияниям липопротеинов низкой плотности [1, 6].

Роль аргинина в патологических процессах

Основным последствием дефицита аргинина в организме является снижение продукции NO.

Установлено, что ожирение связано с уменьшением продукции NO, вызванной нарушением биодоступности его субстрата – аргинина; увеличение содержания аргинина в эндотелии предотвращает гипертензию, вызванную ожирением [7].

NO, продуцируемый в эндотелии сосудов, отвечает за релаксацию гладких мышц и необходим для снижения АД. Любое улучшение функции эндотелия способствует профилактике сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). Применение L-аргинина существенно улучшало эндотелиальную функцию сосудов. У пациентов с артериальной гипертензией прием L-аргинина эффективно снижал как систолическое, так и диастолическое АД (от 2,2 до 5,4 мм рт. ст. и от 2,7 до 3,1 мм рт. ст. соответственно) [8].

Концентрация L-аргинина значительно уменьшается у женщин с гестационной гипертензией или преэклампсией. Было отмечено, что у беременных с преэклампсией увеличиваются уровни супероксида, который связывает NO, что приводит к повышению АД. Поэтому увеличение продуцирования NO с использованием L-аргинина может преодолеть эффекты супероксида и существенно снизить АД.

Эти данные получены в исследовании с участием более чем 600 тыс. пациентов, у которых изменения показателей АД являются клинически значимыми, поскольку снижение систолического АД на 5 мм рт. ст. связано со снижением риска инсульта и ишемической болезни сердца на 14 и 9% соответственно [8].

Как почечный, так и нейрогенный механизмы обусловливают развитие гипертензии при ожирении [9]. В частности, усиленный симпатический отток (sympathetic outflow), хроническая активация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), окислительный стресс и снижение доступности NO, особенно в почках, могут привести к патогенезу артериальной гипертензии, связанной с ожирением. Существуют данные, подтверждающие, что перенос L-аргинина при ожирении уменьшается. Нарушение транспорта L-аргинина может снизить биодоступность NO и тем самым усилить окислительный стресс и симпатический отток, вызвать активацию РААС и усилить последующие прогипертензивные эффекты симпатической нервной системы и РААС – порочный круг, ведущий к гипертензии. Соответственно, стратегии лечения, которые увеличивают содержание аргинина и образование NO, вероятно, будут эффективны при гипертензии, связанной с ожирением [7].

У пожилых людей возрастает периферическое сопротивление, и артерии теряют способность эффективно дилатировать из-за эндотелиальной дисфункции. Эта сосудистая сенесценция повышает риск развития ССЗ при старении [4]. NO, высвобождаемый эндотелиальными клетками в ответ на напряжение сдвига, играет ключевую роль в поддержании сосудистой стенки в нормальном состоянии, ингибируя воспаление, клеточную пролиферацию и тромбоз. Эндотелиальная дисфункция, связанная со старением, может быть результатом уменьшения образования NO. Экспрессия клетками сосудов хемокинов, цитокинов и молекул адгезии увеличивается, что приводит к привлечению лейкоцитов, агрегации тромбоцитов и инициации атеросклеротического процесса [4, 10].

Напряжение сдвига, вызванное вязкой природой кровотока, активирует eNOS посредством фосфорилирования. NO диффундирует в клетки гладкой мускулатуры сосудов и индуцирует релаксацию гладких мышц [11], регулируя таким образом региональный кровоток. При старении может снижаться доступность NO, что приводит к ослаблению вазодилатации и изменению региональной циркуляции и перфузии тканей [4]. Уменьшение количества субстрата может ограничивать скорость и снижать образование NO, а впоследствии – эндотелийзависимую вазодилатацию.

При катаболических состояниях хирургического или травматического происхождения, при которых ускоряется рост и восстановление, аргинин может стать условно незаменимой аминокислотой. В настоящее время изучается возможность использования L-аргинина в комплексном лечении «болезней возраста» для защиты сосудистой сети от разрушительных последствий старения и болезней [4].

L-аргинин стимулирует секрецию различных гормонов, включая соматотропный гормон (GH), инсулин, глюкагон, адреналин, норадреналин и пролактин [12]. Инсулин, в свою очередь, стимулирует экспрессию CAT-1 и транспорт L-аргинина в эндотелиальные клетки. Поэтому у больных диабетом снижается содержание L-аргинина и NO в клетках сосудов [13].

Клинические исследования свидетельствуют о влиянии L-аргинина на агрегацию тромбоцитов. Так, при введении L-аргинина в течение 7 дней для лечения периферических артериальных обструктивных заболеваний наблюдали ингибирование спонтанной, коллаген- и аденозиндифосфорно (АДФ)-индуцированной агрегации тромбоцитов. Терапия этой аминокислотой уменьшала способность тромбоцитов к агрегации у пациентов с гиперхолестеринемией, инсулиннезависимым диабетом и артериальной гипертензией. Положительный эффект от L-аргинина наблюдался также при острой коронарной недостаточности. Препарат улучшал эндотелиальную функцию и ингибировал АДФ-индуцированную агрегацию тромбоцитов [14].

Таким образом, полученные результаты демонстрируют, что L-аргинин может модифицировать гемостаз путем ингибирования коагуляции и активации фибринолиза.

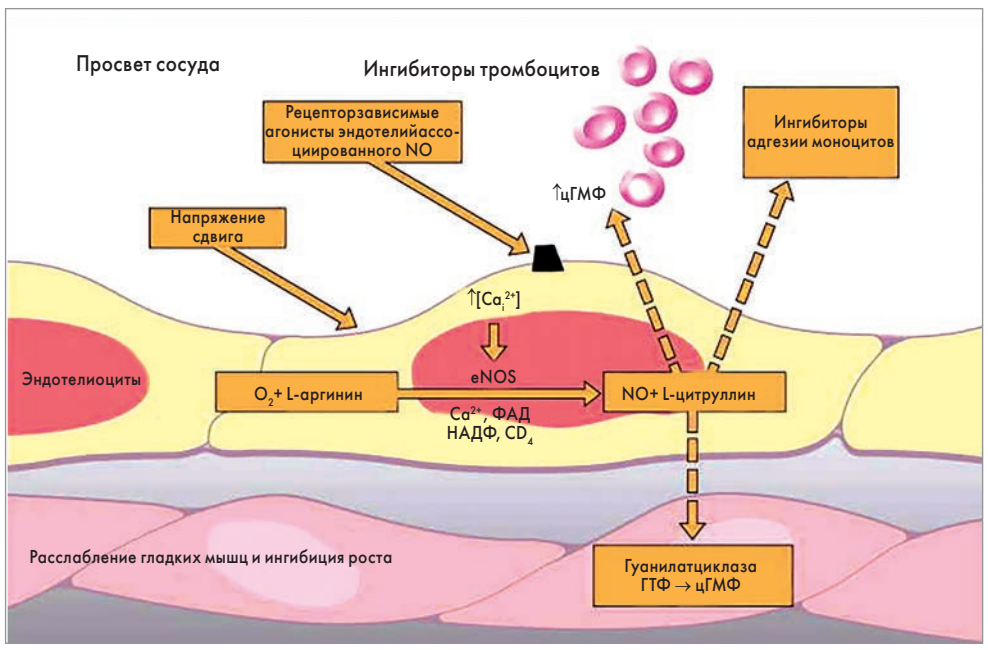


Рис. Действие аргинина и NO в стенке кровеносного сосуда

В эндотелии eNOS окисляет аргинин до NO и цитруллина. NO противодействует воспалительному процессу (в данном случае вызванному напряжением сдвига), ингибируя адгезию моноцитов, формирование тромба и релаксируя нижележащий слой гладкомышечной мускулатуры.

Продолжение на стр. 38.

Л.К. Соколова, д.м.н., **В.М. Пушкарев**, ГУ «Институт эндокринологии и обмена веществ им. В.П. Комиссаренко НАМН Украины», г. Киев

Роль аргинина в физиологических процессах в норме и при патологических состояниях

Продолжение. Начало на стр. 37.

L-аргинин регулирует множественные метаболические пути, связанные с обменом жирных кислот, глюкозы, аминокислот и белков посредством передачи сигналов в клетках и экспрессии генов. Кроме того, аргинин регулирует перекрестные взаимодействия между адипоцитами и мышцами и распределение энергии посредством секреции цитокинов и гормонов. Аргинин усиливает экспрессию и активность аденозинмонофосфат-активированной протеинкиназы, тем самым модулируя липидный обмен и энергетический баланс в сторону уменьшения количества триацилглицеринов. Все больше данных свидетельствуют в пользу того, что прием аргинина эффективно уменьшает количество белой жировой ткани у крыс с ожирением и пациентов с ожирением и сахарным диабетом 2 типа. Таким образом, аргинин можно использовать для профилактики и лечения ожирения и связанного с ним метаболического синдрома [15].

L-аргинин также используется клетками иммунной системы и может помочь снизить уровень инфицирования, особенно в ситуациях, которые связаны с нарушением иммунной функции, такими как хирургическое вмешательство или серьезное заболевание [16]. Доказано, что для пациентов, длительное время находящихся на стационарном лечении, терапия L-аргинином значительно снижает возможность заражения внутрибольничной инфекцией и возникновение инфекционных осложнений, включая пневмонию, абсцесс брюшной полости, септический шок, фасцит и инфекции мочеполовой системы. У пациентов, принимавших препараты аргинина, количество CD_4 Т-клеток значительно увеличивалось [8].

L-аргинин способствует синтезу белка и ускоряет заживление ран, усиливая синтез пролина, что важно для образования коллагена, а также синтез полиамина, стимулирующий рост клеток, их пролиферацию и дифференцировку [17]. L-аргинин также стимулирует высвобождение нескольких анаболических гормонов, таких как инсулин, гормон роста и инсулиноподобный фактор роста [18].

Выводы

Структура молекулы L-аргинина предполагает его участие в большом количестве клеточных процессов. Он находится в активных участках многих белков. Его структура благоприятна для связывания фосфатного аниона и поэтому катализирует реакции фосфорилирования. Аргинин играет важную роль в поддержании заряда многих белков. Он способствует детоксикации аммиака, секреции гормонов и участвует в поддержании иммунной системы. Превращение аргинина в NO способствует лечению различных физиологических патологий, таких как ССЗ, заболевания периферических сосудов, эректильная дисфункция, атеросклероз, головные боли, связанные с сосудами мозга, боли в груди, путем усиления вазодилатации. Аргинин ускоряет синтез белков, контролирует истощение тканей у людей с миопатией, а также стимулирует продуцирование спермы. L-аргинин может оказывать комплексное воздействие на тромбоциты, коагуляцию и фибринолитические системы [19, 20].

Таким образом, следует учитывать большой терапевтический потенциал L-аргинина и продолжать изучение возможностей его использования в комплексной терапии при прогрессировании сосудистой дисфункции, связанной со старением и ССЗ. Особое внимание необходимо уделить способности L-аргинина модулировать сосудистую воспалительную и системную гормональную среду, что, в свою очередь, может оказать положительное влияние на эндотелиальную функцию сосудов.

Литература

1. Литвяков А.М., Сергиевич А.В. Аргинин-зависимые механизмы в патогенезе атеросклероза // Весці НАН Беларусі. – 2013. – 1. – С. 103-112.
2. Morris S.M. Jr. Recent advances in arginine metabolism: roles and regulation of the arginases // Br.J. Pharmacol. – 2009. – 157, № 6. – P. 922-930.
3. Morris S.M. Jr. Arginine metabolism revisited // J. Nutr. – 2016. – 146, № 12. – P. 2579S-2586S.
4. Heffernan K.S., Fahs C.A., Ranadive S.M., Patvardhan E.A. L-arginine as a nutritional prophylaxis against vascular endothelial dysfunction with aging // J. Cardiovasc. Pharmacol. Ther. – 2010. – 15, № 1. – P. 17-23.
5. Марков Х.М. Молекулярные механизмы дисфункции сосудистого эндотелия // Кардиология.– 2005.– 6.– С. 87-95.
6. Durante W., Johnson F.K., Johnson R.A. Arginase: a critical regulator of nitric oxide synthesis and vascular function // Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.– 2007.– 34, № 9.– P. 906-911.
7. Rajapakse N.W., Head G.A., Kaye D.M. Say NO to obesity-related hypertension: role of the L-arginine-nitric oxide pathway // Hypertension.– 2016.– 67, № 5.– P. 813-819.
8. McRae M.P. Therapeutic benefits of l-Arginine: an umbrella review of meta-analyses // J. Chiropr. Med.– 2016.– 15, № 3.– P. 184-189.
9. Pretnar-Oblak J. Cerebral endothelial function determined by cerebrovascular reactivity to L-arginine // Biomed. Res. Int.– 2014.– 2014.– P. 601515.
10. Deanfield J.E., Halcox J.P., Rabelink T.J. Endothelial function and dysfunction: testing and clinical relevance // Circulation.– 2007.– 115, № 10.– P. 1285-1295.
11. Michael S.K., Surks H.K., Wang Y. et al. High blood pressure arising from a defect in vascular function // Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.– 2008.– 105, № 8.– P. 6702-6707.
12. Borucki K., Aronica S., Starke I. et al. Addition of 2.5g l-arginine in a fatty meal prevents the lipemia-induced endothelial dysfunction in healthy volunteers // Atherosclerosis.– 2009.– 205, № 1.– P. 251-254.
13. Dubó S., Gallegos D., Cabrera L. et al. Cardiovascular action of insulin in health and disease: endothelial L-Arginine transport and cardiac voltage-dependent potassium channels // Front. Physiol.– 2016.– 7.– P. 74.
14. Cylwik D., Mogielnicki A., Buczko W. L-arginine and cardiovascular system // Pharmacol. Rep.– 2005.– 57, № 1.– P. 14-22.
15. Tan B., Li X., Yin Y. et al. Regulatory roles for L-arginine in reducing white adipose tissue // Front. Biosci. (Landmark Ed).– 2012.– 17.– P. 2237-2246.
16. Popovic P.J., Zeh H.J. 3rd, Ochoa J.B. Arginine and immunity // J. Nutr.– 2007.– 137, № 6, Suppl 2.– P. 1681S-1686S.
17. Stechmiller J.K., Childress B., Cowan L. Arginine supplementation and wound healing // Nutr. Clin. Pract.– 2005.– 20, № 1ю – P. 52-61.
18. Zuchi C., Ambrosio G., Lüscher T.F., Landmesser U. Nutraceuticals in cardiovascular prevention: lessons from studies on endothelial function // Cardiovasc. Ther.– 2010.– 28, № 4.– P. 187-201.
19. Verma N., Singh A.K., Singh M. L-arginine biosensors: A comprehensive review // Biochem. Biophys. Rep.– 2017.– 12.– P. 228-239.
20. Fuhrmann J., Schmidt A., Spiess S. et al. McsB is a protein arginine kinase that phosphorylates and inhibits the heat-shock regulator CtsR // Science.– 2009.– 324.– P. 1323-1327.

3у

АНОНС

Міністерство охорони здоров'я України
ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України»
ДУ «Український науково-дослідний інститут промислової медицини»
Департамент охорони здоров'я Дніпропетровської
обласної державної адміністрації
Департамент охорони здоров'я населення Дніпропетровської міської ради
Громадська організація «АРМЕД»

Основна тематика конференції:

- Стан та проблеми профпатологічної служби України
- Професійна патологія на сучасному етапі розвитку України: шляхи профілактики, діагностики та лікування професійних захворювань і коморбідних станів
- Збереження професійного здоров'я працівників та мешканців промислового регіону – пріоритетне завдання медицини праці
- Актуальні питання гігієни праці, вплив виробничих факторів на здоров'я працюючих. Профілактика професійних захворювань

Місце проведення:
м. Дніпро, вул. Шолом-Алейхема, 4/26, культурно-діловий центр «Менора».
м. Кривий Ріг, вул. Дишинського, 11, готель «Park House»

Оргкомітет
К.Ю. Гашинова, тел.: +380(50)590-83-07, e-mail: conferenceoccup@gmail.com
В.В. Дмитриченко, тел.: +380(50)571-73-22, e-mail: conferenceoccup@gmail.com
Г.М. Стадничук, тел.: +380(67)247-66-76, e-mail: head@armed.org.ua
М.Є. Громадська, тел.: +380(97)-367-98-76, e-mail: armed@armed.org.ua
Додаткова інформація: https://armed.org.ua/prof_2018_anons_ukr/

Реформа охорони здоров'я: коментарі експертів

Реформування системи охорони здоров'я за останні два роки стало одним з найбільш актуальних та дискусійних питань в українському суспільстві. Обговорення реформи продовжується, оскільки на етапі її впровадження виникла низка проблем. Україна перебуває в процесі докорінної перебудови системи охорони здоров'я, і здійснити це непросто. Пропонуємо нашим читачам коментарі експертів з приводу стану реформи, ідей, покладених в її основу, невирішених питань і можливого впливу на різні галузі медицини.

Член-кореспондент НАМН України, завідувач кафедри діабетології Національної медичної академії післядипломної освіти ім П.Л. Шупика (м. Київ), доктор медичних наук, професор Борис Микитович Маньковський:

– Як вузький фахівець я, безперечно, не можу говорити про загальні результати медичної реформи або її перспективи в цілому. Стосовно ендокринологічної служби важливо відзначити, що в останні роки вдалося запустити реєстр хворих на цукровий діабет, які отримують інсулін. Цей реєстр наразі успішно функціонує на всій території нашої країни, що, поза сумнівом, є серйозним зрушенням, великою перемогою національної системи охорони здоров'я. Завдяки цьому тепер ми точно знаємо кількість пацієнтів, які отримують інсулінотерапію.

Буду відвертим: отримана статистика нас неприємно здивувала, адже інсулінозалежних хворих виявилося набагато менше, ніж було задекларовано у звітах за попередні роки. Так, раніше йшлося приблизно про 220 тис. осіб, а нині ми чітко бачимо, що в Україні на сьогодні близько 175-180 тис. мешканців отримують інсулін. Реєстр дозволив визначити реальні потреби в інсуліні, а також більш детально оцінити ситуацію з лікуванням цукрового діабету в нашій державі.

Також у рамках реформи повною мірою запрацювала система реімбурсації для забезпечення пацієнтів інсуліном. Фактично зараз хворий на цукровий діабет має можливість приймати саме той інсулін, який він особисто і його лікуючий лікар вважають оптимальним. Пацієнт отримує інсулін в аптечній мережі, яка, своєю чергою, отримує відшкодування від держави. Отже, наразі ні лікар, ні пацієнти не залежать від результатів тендерів, що проводилися в регіонах. Запуск механізму реімбурсації є дійсно прогресивним кроком, який наближає українську систему надання допомоги хворим на діабет до європейської моделі.

Щодо такої складової реформи, як впровадження доказової медицини в рутинну лікарську практику, то й там намітився певний позитивний поступ. Варто відзначити, що ендокринологи, на мою думку, в основній масі і раніше дотримувалися чинних стандартів у лікуванні цукрового діабету. Колектив нашої кафедри на науково-практичних конференціях і на сторінках ЗМІ постійно й послідовно пропагує стандартизований підхід до ведення таких хворих. Утім, сьогодні це вже набагато простіше, оскільки принаймні більшість практикуючих ендокринологів не лише розуміє необхідність впровадження світових принципів у практику лікування діабету, а й послуговується ними у своїй діяльності.

Певні питання у нашій фаховій спільноті пов'язані з передачею деяких повноважень лікарям первинної ланки. Як ендокринологу мені б хотілося, щоб усіх пацієнтів із цукровим діабетом консультував профільний спеціаліст. Однак з огляду на величезну і постійно зростаючу кількість хворих ендокринного профілю, вузькі фахівці, на жаль, не завжди справляються, і ця тенденція зберігатиметься й у перспективі. Як свідчить європейський та американський досвід, хворі на цукровий діабет, наприклад, цілком успішно можуть лікуватися на первинній ланці, отримуючи періодичні консультації ендокринолога. Така практика неминуче стане реальністю і для нашої країни.

На завершення я хотів би побажати колегам сміливо дивитися в майбутнє, вірити в краще й отримувати задоволення від роботи, що приносить нашим хворим тільки користь.

Народний депутат, заступник голови Комітету Верховної Ради з питань охорони здоров'я, голова підкомітету з питань контролю реалізації медичної реформи Ірина Володимирівна Сисоєнко:

– Навряд чи хтось з українців не погодиться з тим, що останніми десятиліттями медицині на державному рівні не приділялося належної уваги. Галузь фінансувалася за залишковим принципом, а застарілі підходи управління не гарантували гідного рівня матеріального і соціального забезпечення медиків і, відповідно, належної якості і доступності медичної допомоги пацієнтам. Та й про яку якість може йтися, коли більшість медичних установ країни не мали ані сучасної апаратури, ані ліків, а медики виїжджали працювати за кордон?

Держава нормою Конституції України гарантує безкоштовну медичну допомогу своїм громадянам, але, на жаль, не створено механізму реалізації цієї гарантії.

І медики, і пацієнти мають бути під захистом держави. Її завдання – створити комфортні умови для роботи медиків, надати їм необхідні інструменти, обладнання, ліки, гідну оплату праці. Лікар не повинен отримувати стільки ж, як охоронець або прибиральниця, і опинятися перед вибором: залишитися в професії або змінити сферу діяльності, щоб прогодувати сім'ю. Матеріальні аспекти мусять відійти на задній план. Лише тоді медик зможе займатися тим, чим повинен, – лікуванням хворих. Отже, у виграші будуть не тільки фахівці, а й їхні пацієнти.

Хворий, своєю чергою, не зобов'язаний оплачувати медичні послуги з власної кишені під виглядом благодійних внесків. Кожна копійка з коштів, які збирає держава у вигляді податків і спрямовує на систему охорони здоров'я, повинна йти на оплату медичних послуг тому пацієнтові і в ту лікарню, де ця послуга надається.

У 2017 році нам нарешті вдалося ліквідувати «совкові» норми в законодавстві, яке регулює діяльність системи охорони здоров'я. Верховна Рада ухвалила важливі закони (про автономізацію медичних установ, про фінансові гарантії медичного обслуговування населення, про розвиток сільської медицини), які наблизять українську медицину до європейських стандартів медичної допомоги.

Коли багато лікарів і колег – народних депутатів намагалися переконати мене, що нові закони не вдасться затвердити, як це траплялося в попередні роки, я знала, що все вийде! І старт медичної реформи в Україні на основі нових законів – переконливий доказ.

Тепер важливо реалізувати ухвалені закони. Це відповідальність уряду. Але я ні на крок не відійду від контролю цього процесу. Для мене є принципово важливим, щоб закони, в які вкладено стільки моєї праці й зусиль багатьох інших людей, дали користь пацієнтам і медикам. Вірю, що ми не тільки дивитимемося на європейський рівень надання медичної допомоги по ТБ або під час закордонних подорожей, а й досягнемо того, що це стане реальністю в нашій країні.

Начальник Управління реформ медичної допомоги Департаменту реформ та розвитку медичної допомоги МОЗ України, керівник напряму менеджменту Української асоціації сімейної медицини Костянтин Олександрович Надутий:

– Від реформування системи охорони здоров'я пацієнти очікують підвищення якості та доступності медичних послуг, лікарі – зростання заробітної плати та покращення умов праці. Якою мірою і як швидко ці очікування будуть задоволені, залежить від впровадження цілої низки системних змін, як-от: реєстрація населення в лікарів первинної ланки, використання ефективних економічних стимулів якості, забезпечення необхідної кваліфікації, дотримання адекватного навантаження на лікарів тощо.

Слід зазначити, що сьогодні для спонукання лікарів до активної реєстрації пацієнтів застосовується доволі значущий економічний стимул: лікар отримуватиме приблизно в 1,5 рази більшу суму оплати за кожного пацієнта, що уклав з ним договір. Однак на сьогодні зареєстровано тільки 20-30% пацієнтів. Таке гальмування пояснюється передусім тим, що первинна допомога і профілактика не є чимось цінним для більшості самих пацієнтів. Отже, наразі тільки за частину пацієнтів лікарі зможуть отримувати оплату за збільшеним тарифом. Окремі випадки успішного укладання лікарем декларацій з 2 і більше тисячами пацієнтів – лише поодинокі випадки (часом адміністративно стимульовані), але не система і в найближчі декілька років не має шансів стати системою. Повністю ж охопити населення реєстрацією в такий спосіб практично неможливо, на що вказує досвід інших країн.

Треба брати до уваги, що в Україні приблизно 85% бюджету закладів охорони здоров'я припадає на заробітну плату медичних працівників. Якщо фінансування медичних закладів суттєво не збільшиться, то досягти три- або чотирьохразового підвищення заробітної плати можливо тільки за умови скорочення еквівалентної кількості медичного персоналу. Передбачається, що принцип «Гроші ідуть за пацієнтом» має стимулювати конкуренцію між лікарями, тобто ті працівники, які не зможуть надавати якісні послуги, не отримуватимуть достойної оплати, що за актуальної кадрової ситуації виглядає як мінімум наївно. Водночас насправді найвища якість та ефективність ПМД досягається у великих колективах з лікарів, медсестер інших спеціалістів, де не конкуренція, а співпраця, ефективна взаємна підтримка є важливими чинниками якості.

Не можна забувати й про фельдшерсько-акушерські пункти (ФАП), що виконують важливу медико-соціальну функцію (переважно з медичного нагляду за пацієнтами похилого віку в сільській місцевості) і також потребують фінансування. У новій моделі фінансування під питанням залишається доля працівників ФАПів та їх підопічних у нових конкурентних умовах, адже в капітаційному тарифі ФАПів просто «не видно».

Важливим є підхід до фінансування профілактичних заходів. Профілактика – потужний інструмент системи охорони здоров'я, що дозволяє значно зменшити потреби громадян у дорогих медичних втручаннях і покращити здоров'я населення. Однак результати профілактичних процедур не очевидні на рівні лікаря та пацієнта, вони проявляються лише на рівні популяції і з часом. Саме тому профілактика та рання діагностика захворювань у країнах з ефективними системами медичного обслуговування фінансуються державою окремо за спеціальними програмами. МОЗ, на жаль, залишило поза увагою наші пропозиції використовувати такий підхід.

Що стосується якості медичних послуг, то вона залежить не тільки від оплати, а й від навантаження на лікаря. Наприклад, у Києві приблизно 5 млн населення, а кількість лікарів була завжди розрахована лише на 2,7 млн. На сьогодні тільки 1 тис. лікарів первинної ланки почали реєструвати пацієнтів, а це третина від необхідної кількості. За таких умов навантаження на окремого лікаря може перевищувати норму у 2-3 рази, що не дозволяє серйозно говорити про якість медичного обслуговування на первинному рівні, тим більше про довгоочікуване стрімке її підвищення внаслідок реформи.

Підготували ***Олександра Мєркулова, Ольга Радучич та Ігор Кравченко***

Изучение роли микроРНК-137 в патогенезе эпилепсии поможет разработать новую терапевтическую стратегию

Считается, что микроРНК-137 тесно связана с синаптической пластичностью. В исследовании изучалась роль микроРНК-137 в патогенезе эпилепсии. Установлено, что экспрессия микроРНК-137 снижалась как у пациентов с височной эпилепсией, так и в 2 разных моделях эпилепсии в эксперименте на мышах. Чрезмерная экспрессия микроРНК-137, индуцированная инъекцией специфического агомира в гиппокамп, продлевала бессудорожный период при спонтанных повторных эпилептических припадках и уменьшала тяжесть судорог в модели индуцированной пилокарпином эпилепсии у мышей. Повышенные уровни микроРНК-137 также увеличивали длительность бессудорожного периода перед полной индукцией и уменьшали тяжесть судорог в пентилентетразолиндуцированной модели эпилепсии у мышей. Снижение экспрессии микроРНК-137 уменьшало бессудорожный период после первого из спонтанных повторных эпилептических припадков или перед полной индукцией и усугубляло тяжесть судорог в обеих моделях эпилепсии у мышей.

Фиксированные записи клеточного потенциала показали, что избыточная экспрессия микроРНК-137 уменьшает возбудимость пирамидальных нейронов в области CA3a гиппокампа в модели эпилептиформной активности мозгового среза, индуцированной Mg^{2+}. Этот эффект может быть достигнут путем регулирования частоты микроскопических тормозных постсинаптических токов и высвобождения пресинаптического ингибирующего нейротрансмиттера.

Полученные результаты свидетельствуют о том, что повышенные уровни микроРНК-137 могут оказывать противоэпилептический эффект посредством пресинаптического механизма нейротрансмиссии. Эти данные могут помочь в разработке новой потенциальной терапевтической стратегии лечения эпилепсии в будущем.

Wang W. et al. Overexpression of miRNA-137 in the brain suppresses seizure activity and neuronal excitability: A new potential therapeutic strategy for epilepsy Neuropharmacology Volume 138, August 2018, p. 170-181.

Является ли тропонин действительно надежным маркером у пациентов с острым ишемическим инсультом?

Сердечный тропонин I (CTI) является диагностическим маркером острого инфаркта миокарда, вместе с тем патофизиологическое обоснование повышения уровней CTI у пациентов с острым ишемическим инсультом (ИИ) остается неизвестным. В данном исследовании сравнивались уровни CTI в сыворотке крови при остром коронарном синдроме (ОКС), сопровождающемся / не сопровождающемся инсультом.

Методы. Уровни сывороточного CTI у пациентов (n=41) с ОКС и острым ИИ на момент госпитализации сравнивались с таковыми 97 участников контрольной группы, у которых имел место только ОКС. Была выполнена краниальная компьютерная томография (КТ) для оценки повреждений. Тяжесть ИИ оценивалась объективно по данным КТ.

Результаты. Уровни CTI были одинаковыми в обеих группах. Сахарный диабет, ишемическая болезнь сердца и предшествующий инфаркт миокарда чаще встречались в анамнезе пациентов с острым ИИ. Уровни CTI у лиц с нарушением кровообращения передних долей были выше (p=0,039). Установлено, что наличие острого ИИ, уровень CTI >20 нг/мл и фракция выброса левого желудочка <40% являются независимыми факторами риска смерти (p<0,05).

Выводы. Обнаружено, что более вероятными причинами повышения уровней тропонина были сердечные факторы, нежели мозговые. Тяжесть ИИ, локализация поражения в передних долях мозга и более высокие уровни CTI ассоциировались с более высокой смертностью.

Yildiz Z. et al. Is Troponin Really a Reliable Marker in Patients with Acute Ischemic Stroke? Rom J Intern Med. 2018.

Функция равновесия у пациентов после легкой ЧМТ: промежуточный анализ многоцентрового исследования

Целью работы было определить, связана ли черепно-мозговая травма (ЧМТ) в анамнезе с нарушением функции равновесия.

В многоцентровом исследовании консорциума по хроническим эффектам нейротравмы (CENC) принимают участие бывшие военные и ветераны с боевыми травмами. Выборка (n=322) охватывала участников, которым к сентябрю 2016 года была выполнена компьютеризованная динамическая постурография (КДП). Дизайн исследования – обсервационное, с поперечным анализом, с использованием моделирования структурных уравнений.

Для диагностики ЧМТ в анамнезе использовались структурированные интервью. При помощи КДП был проведен тест сенсорной организации (ТСО). Другие изучаемые переменные измерялись путем структурированных интервью, рецензирования и анкетирования.

Результаты. В целом легкие ЧМТ в анамнезе не оказывали существенного влияния на оценку равновесия. Тем не менее у пациентов с повторяющимися ЧМТ были худшие результаты, что проявилось в более низких оценках для участников с количеством ЧМТ ≥3 против тех, у кого были зарегистрированы 1-2 ЧМТ. Для повторяющихся ЧМТ болевая интерференция выступала причиной косвенного эффекта, прямой эффект проявлялся в некоторых оценках сенсорного равновесия.

Выводы. Эти данные показывают, что у бывших военных повторные ЧМТ могут впоследствии привести к нарушениям равновесия. Дальнейшее изучение результатов КДП в этой растущей когорте является оправданным.

Walker W.C. et al. Is balance performance reduced after mild traumatic brain injury?: Interim analysis from chronic effects of neurotrauma consortium (CENC) multi-centre study. Brain Inj. 2018 Jun; 12: 1-13.

МРТ у пациентов с различными клиническими подтипами LMNA-ассоциированной мышечной дистрофии

Мышечная дистрофия, связанная с мутацией гена LMNA, может проявляться при самых разнообразных расстройствах, включая мышечную дистрофию Эмери-Дрейфуса (EDMD), мышечную дистрофию Лейдена (LGMD) и ассоциированную с геном LMNA врожденную мышечную дистрофию (L-CMD). Магнитно-резонансная томография (МРТ) стала полезным инструментом в диагностическом поиске у пациентов с мышечными дистрофиями. Целью данной работы было установить наличие постоянной картины изменений МРТ у пациентов с мутациями гена LMNA в различных подтипах мышц.

Методы. В исследовании приняли участие 22 пациента с LMNA-ассоциированными мышечными дистрофиями (5 – с EDMD, 9 – с LGMD и 8 – с L-CMD), которым поводилась МРТ бедренных и/или икроножных мышц. Связь между клиническими и МРТ-результатами была исследована с использованием рангового анализа Спирмена.

Результаты. МРТ бедра показала, что жировая инфильтрация больших приводящих мышц, полуперепончатых, длинных и коротких головок бицепса бедра и широких мышц, прямых мышц бедра была незначительно изменена в группах EDMD, LGMD и значительно – в группе L-CMD; при этом на ранней стадии L-CMD вовлеченность широких мышц не была заметна. На уровне голени у 6 пациентов (1 – с EDMD, 4 – с LGMD и 1 – с L-CMD) также отмечалась аналогичная картина: наиболее часто наблюдалась жировая инфильтрация подошвенных, медиальных и боковых икроножных мышц. Интенсивность жировой инфильтрации была выше при прогрессирующем заболевании с соответствующей корреляцией: 1,483±0,075×x, где x – продолжительность заболевания (r=0,444; p=0,026). Примечательно, что у 6 участников с L-CMD с массивной воспалительной клеточной инфильтрацией при мышечной патологии МРТ не выявила заметных изменений, указывающих, например, на отек.

Выводы. EDMD, LGMD и прогрессирующие подтипы L-CMD показали сходную МРТ-картину изменений мышц, в то время как L-CMD на ранней стадии сопровождалась несколько иными изменениями. При L-CMD с признаками мышечной дистрофии МРТ помогает дифференцировать указанную патологию от воспалительной миопатии у детей. Показатель жировой инфильтрации может быть использован в качестве надежного биомаркера для оценки результатов прогрессирования заболевания.

Lin H.T. et al. Muscle Magnetic Resonance Imaging in Patients with Various Clinical Subtypes of LMNA-Related Muscular Dystrophy. Chin Med J (Engl) 2018.

Применение внутривенного мелоксикама для купирования боли после экстракции зуба: результаты исследования

Рандомизированное контролированное исследование имело целью оценить эффективность обезболивания, безопасность и переносимость однократных внутривенных доз мелоксикама 15 мг, 30 мг и 60 мг по сравнению с соответствующими показателями для перорального ибупрофена 400 мг и плацебо после экстракции зуба. Первичной конечной точкой эффективности была сумма временных разностей интенсивности боли в период 0-24 ч после приема.

Показано, что у пациентов (n=230) мелоксикам в дозе 60 мг наиболее эффективно снижал боль, следующими по эффективности были дозы 30 мг и 15 мг. Статистически значимые различия в суммарной разнице интенсивности боли в течение 24 ч были продемонстрированы для каждой группы активного лечения по сравнению с плацебо (в пользу активного лечения) и для мелоксикама 30 мг и 60 мг против ибупрофена 400 мг (в пользу мелоксикама). Кроме того, наблюдался статистически значимый дозозависимый эффект при использовании мелоксикама в дозе от 15 мг до 60 мг. Начало действия мелоксикама было быстрым и устойчивым; существенные различия в интенсивности боли отмечались уже через 10 мин после введения дозы и продолжались в течение 24-часового периода после введения. Участники групп мелоксикама с большей вероятностью достигали ощутимого и значимого облегчения боли, чем пациенты, получавшие плацебо. Вероятность использования вспомогательных препаратов на фоне мелоксикама также была меньше.

Наиболее высокая общая оценка, полученная на основании субъективной оценки пациентов, была зафиксирована при использовании мелоксикама в дозе 60 мг. Летальных исходов, серьезных побочных эффектов или случаев прекращения приема из-за неблагоприятных событий в исследовании не зафиксировано. Наиболее частым побочным эффектом обезболивающей терапии была тошнота. Участников с ≥1 побочным эффектом, вызванным лечением, больше всего было в группе плацебо, далее следовали группы ибупрофена, мелоксикама 15 мг, 30 мг и 60 мг.

Christensen S.E. et al. A Randomized Double-Blind Controlled Trial of Intravenous Meloxicam in the Treatment of Pain Following Dental Impaction Surgery. J Clin Pharmacol. 2018 May; 58 (5): 593-605.

Молекулярные признаки вирусной инфекции Эпштейна-Барр при рассеянном склерозе

Целью исследования было подтвердить с помощью иммуногистохимии наличие и частоту встречаемости В-лимфоцитов и антигенов вируса Эпштейна-Барр (EBV) (латентной и литической фазы) в мозговой ткани, пораженной и не пораженной рассеянным склерозом (РС).

Методы. Количественно определялся тип и расположение подмножеств В-клеток в активных и хронических очагах поражения головного мозга при РС в связи с экспрессией вирусного антигена. Присутствие EBV-инфицированных клеток было дополнительно подтверждено гибридизацией in situ для обнаружения РНК EBV, кодированной EBV-РНК-1 (EBER-1).

Результаты. Было выявлено наличие белка LMP-1 EBV в 93% образцов мозговой ткани, пораженной РС, и в 78% контрольных образцов, не пораженных РС. Примечательно, что в 78% образцов с хроническими поражениями и в 33,3% контрольных образцов содержались паренхиматозные CD138+ плазматические клетки. Ранний литический белок EBV и предранний литический ген (BZLF1) EBV также наблюдались в 46% образцов с РС (в основном при хронических поражениях) и в 44% контрольных образцов. Кроме того, 85% образцов, пораженных РС, содержали EBER-позитивные клетки, тогда как в образцах без РС они встречались редко. Инфекция EBV была обнаружена с помощью иммуногистохимии и гибридизации in situ в обеих группах; при этом латентный вирус был более распространен при наличии РС, тогда как литический выявлялся только при хронических поражениях.

Выводы. Полученные результаты подтверждают данные предыдущих работ о присутствии EBV в мозговой ткани, пораженной РС. Целесообразно направить дальнейшие исследования на изучение цикла репликации EBV и роли EBV-инфицированных В-лимфоцитов в патогенезе РС.

Moreno M.A. et al. Molecular signature of Epstein-Barr virus infection in MS brain lesions. Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm 2018.

Подготовила ***Дарья Мазепина***

Поведінкові розлади при деменції

17-18 травня в м. Харкові відбулася науково-практична конференція з міжнародною участю «Українська психіатрія: практика, освіта, дослідження». Пріоритетними науковими напрямами роботи заходу були розвиток охорони психічного здоров'я в Україні, впровадження заснованих на доказах стандартів надання психіатричної допомоги, ефективні моделі лікування та реабілітації при основних формах психічної патології (невротичні та депресивні розлади, шизофренія, біполярні афективні розлади, деменція тощо), медико-психологічні наслідки збройних конфліктів, впровадження досвіду міжнародної психіатрії в Україні, вдосконалення тематичних наукових досліджень. У конференції взяли участь лікарі-психіатри, наркологи, психотерапевти, психологи та організатори охорони здоров'я.

Серед інших цікавих виступів було представлено доповідь **доктора медичних наук, професора Олени Олександрівни Хаустової (кафедра психосоматичної медицини і психотерапії Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця, м. Київ)** на тему: «Поведінкові розлади при деменції».

Професор О.О. Хаустова зазначила, що деменція – надзвичайно поширене, тяжке та високозатратне захворювання. Значна вартість лікування деменції обумовлена необхідністю догляду за пацієнтом: 35% усіх прямих витрат становить спеціалізований сестринський догляд, у т. ч. догляд у домашніх умовах (Johnson L. et al., 2006). Необхідність у нагляді часто зумовлена когнітивними розладами, якими супроводжується надзвичайно широкий спектр захворювань: нейродегенеративні патологічні стани (хвороба Альцгеймера, хвороба Паркінсона, прогресуючий над'ядерний параліч, бічний аміотрофічний склероз, розсіяний склероз), цереброваскулярні порушення (гіпертензивна енцефалопатія, інсульти, хронічні гематоми, церебральні васкуліти), інфекційні процеси (менінгіти, енцефаліти, СНІД, хвороба Лайма, хвороба Крейтцфельдта-Якоба), дисметаболічні та токсичні розлади (ендокринні, постгіпоксичні, дисметаболічні енцефалопатії, нормотензивна гідроцефалія), епілепсія, пухлини, травми тощо. Поступове зниження щоденної активності у хворих корелює зі зниженням оцінки за короткою шкалою психічного статусу (MMSE). З часом поведінка пацієнтів з деменцією зазнає суттєвих змін, які потребують ретельної роз'яснювальної роботи з родичами хворого.

Одним з найчастіших розладів поведінки, що супроводжують деменцію, є бродяжництво. Для боротьби з ним слід виявляти тригери таких «мандрівок» (нудьга, побічні ефекти ліків, голод, спрага, необхідність користуватися туалетом чи займатися фізичними вправами). Родичам пацієнта потрібно рекомендувати залучати пацієнта до регулярних фізичних вправ з метою мінімізації занепокоєння; установлювати складні для відкривання замки у нетипових місцях (високо чи низько на дверях); маскувати двері чи розміщувати на них знаки «стоп», «не заходити»; розташовувати чорні килимки чи чорні малюнки біля дверей та на них (людині з деменцією це може здатися непрохідною перешкодою); застосовувати спеціальні заглушки на замках та дверних ручках; сховати верхній одяг, гаманець та окуляри пацієнта; розмістити в одязі хворого предмет з ідентифікаційною інформацією (брелок, браслет).

Також часто у пацієнтів з деменцією зустрічається ажитація, з якою лікарю вкрай складно працювати. Для зменшення ажитації слід знизити рівень шуму, кількість перешкод та людей в кімнаті пацієнта; підтримувати структуру та розпорядок дня; зберігати меблі та інші домашні речі на одних і тих самих місцях; зменшити вживання пацієнтом кофеїну, цукру та інших високоенергетичних чи стимулюючих продуктів харчування; забезпечити спокійне спілкування з близькими людьми (ніжні дотики, спокійна музика, читання, прогулянки); розміщувати небезпечні предмети поза досяжністю пацієнта; дозволити хворому підтримувати власну незалежність, зокрема піклуватися про себе; відволікати хворого їжею чи діяльністю; визнати гнів пацієнта з приводу втрати контролю над власним життям та продемонструвати розуміння його стану.

Люди з деменцією часто знову і знову повторюють певні слова, твердження та дії (персеверація). Хоча такий тип поведінки нешкідливий для пацієнта, він може бути надзвичайно стресогенним для осіб, що здійснюють догляд. Для допомоги людині з персеверацією необхідно забезпечити підтримку та комфорт (як вербально, так і невербально, у т. ч. тактильно); відволікти їжею чи будь-якою діяльністю; не нагадувати про повторювання, переорієнтовуючи пацієнта на щось інше; не обговорювати плани до події; залишати записки в обумовлених місцях («вечеря о 18.30», «я буду вдома о 17.00»), щоб подолати тривожність та невпевненість у майбутньому; розпізнавати певні стандартні типи поведінки (наприклад смикання одягу може свідчити про потребу в сечовипусканні).

Деменцію може супроводжувати надмірна підозрілість. Оскільки ці переживання є для пацієнта дуже реальними, не слід переконувати його у протилежному чи сперечатися з ним. Варто пояснити всім, хто контактує з хворим, що така підозрілість є лише частиною хвороби.

Занепокоєння, ажитація, дезорієнтація та інша тривожна поведінка в людей з деменцією часто посилюються наприкінці дня та можуть тривати цілу ніч. Для уникнення безсоння варто збільшувати інтенсивність денних занять, особливо фізичних вправ; обмежувати харчові стимулятори; планувати спокійну структуровану діяльність, особливо ввечері. Увімкнення світла задовго до заходу сонця і закриття штор у сутінках допомагає зменшити кількість тіней та, відповідно, мінімізувати прояви хвороби.

Частим виявом гніву чи стресу при деменції є агресія, яка проявляється словесними спалахами (прокляття, погрози, суперечки). На агресію слід реагувати спокійно: підтвердити розуміння почуттів пацієнта, а згодом відвернути його увагу.

У процесі розвитку хвороби можуть виникати також галюцинації (зорові та слухові), маревні ідеї, неприйнятна сексуальна поведінка (мастурбація, публічне роздягання, непристойні зауваження, необґрунтовані сексуальні вимоги, сексуально агресивна поведінка). Дуже важливо пояснити людям, які оточують хворого, що всі ці прояви викликані хворобою. Також слід розробити приблизний план дій у разі виникнення таких ситуацій і визначити тригери цієї поведінки, щоб попередити її в подальшому.

Ще одним типовим проявом деменції є стеження: стан, коли людина вдає, що стежить за кимось, постійно його переслідує, задає питання. Така поведінка також може бути стресогенною для особи-доглядальника. У цьому разі потрібно заспокоїти пацієнта усно та тактильно, відвернути увагу чи перенаправити його діяльність, надати хворому роботу чи завдання, яке відволіче його і допоможе почуватися корисним.

Люди з деменцією можуть стати неслухняними та впертими стосовно щоденних дій (заходи особистої гігієни, одягання, прийом їжі). Це є своєрідною відповіддю на відчуття втрати контролю, тривоги, страху, збентеження, сорому. Для полегшення стану хворого необхідно розбити кожне завдання на окремі прості кроки та пояснити кожну дію, приділяючи буденним справам достатньо часу.

Згідно з Конвенцією ООН з прав людей з інвалідністю, сьогодні є загальновизнаним той факт, що фізичні обмеження та інвалідність – це не лише наслідок хвороби, а й результат взаємодії між людьми з проблемами психічного здоров'я та бар'єрами у ставленні до них їхнього оточення. Тому для забезпечення найкращої допомоги пацієнту не слід ідентифікувати людину з її хворобою. Основними принципами надання допомоги людям із деменцією є відсутність дискримінації, отримання інформованої згоди на лікування, наявність стороннього догляду в зв'язку з феноменом вигорання, координація медичної та соціальної допомоги, диференційна діагностика деменції з застосуванням нейровізуалізаційних методів, контроль змін поведінки, участь підготовленого персоналу, можливість отримання допомоги в загальних лікувально-профілактичних установах.

Основами психологічної корекції при деменції є когнітивна підтримка на легких стадіях хвороби, навчання базовим щоденним навичкам одночасно з повторним їх відтворенням, опора на збережені когнітивні функції, використання звичних для хворого навичок. У разі яскраво виражених розладів поведінки застосовується медикаментозне лікування. Фармакотерапія при порушеннях поведінки у пацієнтів з деменцією може включати антидепресанти (інгібітори зворотного захоплення серотоніну, тразодон, нефазодон), атипові антипсихотичні засоби (рисперидон, кветіапін, оланзапін), антиконвульсанти (дивалпроекс, габапентин), бензодіазепіни короткої дії (Bird D.T., 2001).

Тразодон (Триттіко, А.К.Р.А.Ф., Італія) є мультимодальним модулятором серотонінової системи, який довів свою високу ефективність, співмірну з сильнодіючими антипсихотиками, при розладах поведінки у пацієнтів з деменцією та хорошу переносимість навіть у пацієнтів похилого віку. Слід зазначити, що вітчизняний уніфікований клінічний протокол з лікування деменції, прийнятий у 2016 р., стверджує, що пацієнтам з хворобою Альцгеймера, судинною деменцією або деменцією змішаного типу з легкими і помірними некогнітивними симптомами не слід призначати антипсихотичні препарати через можливе підвищення ризику розвитку небажаних цереброваскулярних явищ та смерті. За показаннями застосовують антидепресанти, зокрема тразодон. Застосування тразодону призводить до помітної редукції симптомів лобно-скроневої деменції: збудження, депресії, порушень харчової поведінки, роздратування. Висока ефективність та хороша переносимість тразодону (Триттіко) була підтверджена у багатьох клінічних випробуваннях (Bossini et al., 2015; Seitz et al., 2011; Henry et al., 2011), що робить цей засіб препаратом вибору для лікування розладів поведінки при деменції.

Підготувала ***Лариса Стрільчук***

Острые вопросы и перспективы внутренней медицины

16-17 мая в Днепре состоялась научно-практическая конференция «Актуальные вопросы внутренней медицины», в которой приняли участие ведущие украинские эксперты в области внутренней медицины, а также зарубежные гости. В докладах, прозвучавших в рамках мероприятия, были подняты проблемы лечения артериальной гипертензии и ишемической болезни сердца, сахарного диабета (СД) и ожирения, патологии почек, суставов, органов дыхания.

Свое выступление **директор ГУ «Институт гастроэнтерологии НАМН Украины» (г. Днепр), доктор медицинских наук, профессор Юрий Миронович Степанов** посвятил современным представлениям о микробиоме гастродуоденальной зоны.

– До момента открытия *Helicobacter pylori* в 1982 г. желудок считали стерильным органом из-за низкого pH его содержимого. Однако в настоящее время современные методы диагностики показывают, что желудок колонизирован бактериями в количестве 10^2-10^4 КОЕ/мл (для сравнения колонизация микрофлорой кишечника составляет 10^{10}-10^{12}).

Исследование микробного пейзажа желудка с помощью традиционных культуральных методов показало преобладание в желудочном содержимом *Clostridium spp.*, *Veillonella spp.*, *Lactobacillus spp.* Однако новейшие генетические методы позволили по-новому взглянуть на микробный спектр желудка и выявить преобладание *Enterococcus*, *Streptococcus*, *Staphylococcus*, *Pseudomonas*, *Stomatococcus* в его содержимом. Всего обнаружено 128 филотипов, которые принадлежат 5 различным группам – *Proteobacteria*, *Firmicutes*, *Actinobacteria*, *Bacteroidetes*, *Fusobacteria*.

Известно, что антисекреторная терапия способна оказывать влияние на состав желудочной микрофлоры. Это связано в первую очередь с изменением pH желудочного содержимого и состоянием слизистой оболочки желудка. Так, на фоне приема омепразола отмечаются изменения в микробном спектре слюны, желудочного и кишечного содержимого (Tsuda A. et al., 2015). Изменения микрофлоры наблюдаются при нарастающих изменениях слизистой желудка – от неатрофического гастрита до рака желудка. Не только хеликобактер, но и другая микрофлора желудка (в частности, *Streptococcus* из группы *Firmicutes*) может влиять на развитие хронического гастрита и пептической язвы.

Известно также, что состав микрофлоры у здоровых людей и лиц с функциональной диспепсией отличается (Nakae H., Tsuda A. et al., 2016). Положительная динамика клинических проявлений функциональной диспепсии у этих пациентов отмечается на фоне приема пробиотиков. Причем клиническое улучшение наблюдают как при постпрандиальном дистресс-синдроме, так и при эпигастральном синдроме.

В Маастрихтском консенсусе V указано, что нарушения микрофлоры, ассоциированные с антибиотикотерапией, могут вызывать ряд клинических симптомов (диарея, тошнота и рвота, вздутие, боль в животе). Это приводит к прекращению терапии пациентом и повышает риск неэффективности лечения и/или антибиотикорезистентности. Для решения данной проблемы могут быть использованы некоторые пробиотики, имеющие положительное влияние на эрадикацию *H. pylori*. Только отдельные пробиотические штаммы эффективны в уменьшении побочных явлений антихеликобактерной терапии и способны повысить ее результативность.

Таким образом, роль микробиоты желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) не ограничивается только лишь процессами, происходящими в толстой и тонкой кишке. Характер закономерностей в изменениях микробной флоры желудка до сих пор недостаточно изучен. Есть все основания предполагать весомую роль микробиотических изменений в слизистой желудка в патогенезе функциональной диспепсии. Появляются новые данные о возможности применения пробиотиков при функциональной диспепсии и других заболеваниях гастродуоденальной зоны. На сегодня эрадикационная антихеликобактерная терапия – это одна из основных ниш применения пробиотиков.

Заведующая кафедрой семейной медицины факультета последипломного образования Днепропетровской медицинской академии МЗ Украины, доктор медицинских наук Ирина Леонидовна Высочина в своем докладе уделила внимание проблеме функциональных гастроинтестинальных расстройств (ФГИР) у детей и подростков в свете Римских критериев IV.

– Изучение патофизиологии ФГИР, разработка, совершенствование и внедрение их классификации, диагностических критериев и практических алгоритмов ведения больных изложены в Римских критериях. Официальная презентация последней редакции Римских критериев IV состоялась 22 мая 2016 г. на соответствующем симпозиуме в рамках 52-й Американской гастроэнтерологической недели (г. Сан-Диего, США), а все материалы этого документа опубликованы в большом двухтомном руководстве.

Современная Римская классификация ФГИР основана прежде всего на оценке симптомов, а не на физиологических критериях. Это имеет преимущество при использовании в клинике, поскольку сразу позволяет установить первичный диагноз. В некоторых случаях могут применяться и физиологические критерии, когда они позволяют уточнять диагноз, например при аноректальных расстройствах. Кроме того, классификация построена по анатомическому принципу, позволяющему в большинстве случаев связать диагноз с определенным органом. Иногда при болевых формах ФГИР (например, при синдроме раздраженной кишки, функциональной диспепсии, центрально-опосредованном абдоминальном болевом синдроме) точно локализовать боль очень трудно.

В Римских критериях III (2006) отмечалось, что ФГИР – это состояния, не связанные с воспалительными или структурными изменениями в органах. Они наблюдаются у детей разного возраста и характеризуются нарушениями моторики (дискинезии), секреции, переваривания (мальдигестии), всасывания (мальабсорбции), а также могут приводить к угнетению местного иммунитета. В Римских критериях IV (2016) предложена новая дефиниция ФГИР, которая подразумевает нарушения взаимодействия между желудочно-кишечным трактом (ЖКТ) и центральной нервной системой. Также в новой версии руководства в большинстве случаев стараются избегать терминологического определения «функциональный», поскольку оно является неспецифичным и воспринимается больными искаженно. При этом добавлены три новых диагноза с известной этиологией: «наркотический кишечный синдром», «опиоид-индуцированный запор», «синдром чрезмерной каннабиоидной рвоты», а также введено новое определение «синдром хронической тошноты и рвоты», которое объединило ранее существовавшие понятия «хроническая идиопатическая тошнота» и «функциональная рвота». В новых Римских критериях большое внимание уделено установлению тяжести течения ФГИР как руководства для проведения соответствующего лечения. Поэтому при планировании терапии рекомендуется различать больных с легким, среднетяжелым и тяжелым течением ФГИР.

В настоящее время ФГИР рассматриваются как наиболее распространенная патология желудочно-кишечного тракта, в основе которой лежат морфологические и физиологические отклонения, связанные с нарушениями моторики ЖКТ, функционирования защитного слизистого барьера, иммунной функции и состава кишечной микробиоты, а также с висцеральной гиперчувствительностью, расстройствами со стороны центральной нервной системы.

Абдоминальная боль (АБ) – одна из наиболее частых жалоб у пациентов с ФГИР. Для функциональной АБ у подростков и детей характерны:

- отсутствие прогрессирования в течение заболевания;
- меняющийся характер жалоб;
- оценка ребенком болей как очень сильных;
- наличие связанных с другими органами многочисленных жалоб;
- наличие проблем в школе или эмоциональный стресс в семье;
- отсутствие объективных изменений при обследовании.

Особенностью болевого абдоминального синдрома у детей является трудность описания ребенком своих ощущений, их локализации, иррадиации. Маленькие дети склонны любой дискомфорт в организме (ощущения тошноты головокружения, зубной или ушной боли) отождествлять с болью в животе. Кроме того, жалобой на боль в животе могут проявляться заболевания легких, плевры, сердца, почек, органов малого таза и др.

По механизму возникновения АБ разделяют на спастическую (обусловлена спазмом гладких мышц пищеварительного тракта), дистензионную (вызвана растяжением полых органов брюшной полости), перитонеальную (связана с поражением брюшины) и сосудистую (обусловлена ишемией органов брюшной полости). АБ может быть вызвана как интраабдоминальными причинами (заболевания органов брюшной полости, спазм или растяжение гладкой мускулатуры стенок полых органов, натяжение их связочного аппарата, капсулы органа и выводных протоков, перфорация полого органа, гипоксия и ишемия органов брюшной полости и малого таза и др.), так и экстраабдоминальными (заболевания органов грудной полости, неврогенные причины, патологии органов забрюшинного пространства, метаболические нарушения, экзогенные факторы, другие заболевания и синдромы, такие как истерия, синдром Мюнхгаузена и т. д.)

Под функциональной АБ (R10.4) понимают эпизоды боли в животе, не связанные с органической патологией, общей продолжительностью >3 мес в течение 6 мес наблюдения. АБ может быть острой (<3 мес) или хронической (>3 мес). Основной группой препаратов для лечения спастической АБ являются спазмолитики, которые можно назначать сразу после возникновения боли. Спазмолитики восстанавливают физиологические механизмы сокращения гладких миоцитов

на клеточном уровне, что на органном уровне приводит к улучшению кровоснабжения органа, снижению его гипертонуса и внутриполостного давления, восстановлению физиологического пассажа пищи. Ведущий принцип выбора препаратов – ступенчатый переход от более простых, эффективных и безопасных к более мощным средствам и комбинированному лечению в зависимости от интенсивности боли и ее основного патогенетического механизма.

Поскольку боль является не единственным проявлением ФГИР, с целью нормализации моторной функции ЖКТ, защитного слизистого барьера, иммунной функции и состава кишечной микробиоты могут дополнительно применяться прокинетики и пробиотические средства.

В своем докладе **ассистент кафедры профпатологии и иммунологии ГУ «Днепропетровская медицинская академия МЗ Украины», доктор медицинских наук Татьяна Петровна Николаенко-Камышова** остановилась на проблеме ведения пациентов с железодефицитной анемией (ЖДА).

– Синдром анемии сопровождается снижением уровня гемоглобина, эритроцитов, гематокрита, ферритина. Основными причинами ЖДА являются кровопотери, нарушение всасывания и дефицит поступления железа. Латентный дефицит железа выявляется в 3 раза чаще, чем собственно ЖДА.

В учреждениях первичной медицинской помощи следует обязательно проводить обследование на ЖДА у беременных и лиц группы риска. Общий анализ крови с определением эритроцитарных индексов, лейкоцитарной формулы, гематокрита, уровня тромбоцитов, скорости оседания эритроцитов проводят всем беременным в течение 3 дней с момента постановки на учет, повторно – в 28 и 36 нед беременности. Группу риска развития ЖДА составляют беременные (особенно в возрасте младше 18 лет), женщины с аномальными маточными кровотечениями, женщины в период менопаузы, лица с патологией ЖКТ (в том числе инфицированные *H. pylori*), а также длительно принимающие НПВП, противоязвенные препараты и др. Лицам старше 60 лет при наличии анемического синдрома рекомендуется тщательное обследование для исключения онкологического заболевания – фиброгастроскопия, фиброколоноскопия, консультация уролога и т. д. Пациентам, имеющим факторы риска, в случае затруднения в определении причины ЖДА при микросфероцитарной анемии показана консультация гематолога.

Дефицит железа выявляется почти у половины женщин фертильного возраста (табл.). Факторами риска железодефицита служат гиперменорея, роды с интервалом менее 3 лет, анемии при предыдущих беременностях, донорство, жаркий климат. В возрасте 40-55 лет железодефицит у женщин усугубляется коморбидностью (патология органов пищеварения, эндокринные заболевания, прием медикаментов).

Таблица. **Диагностические критерии ЖДА и железодефицита**

Стадия дефицита железа	Ферритин сыворотки, мкг/л	Гемоглобин, г/л
Отсутствие дефицита железа	>15	130-170 у мужчин, 120-150 у женщин
Дефицит железа без анемии	13-15	130-170 у мужчин, 120-150 у женщин
Дефицит железа с анемией	<12	<130 у мужчин, <120 у женщин

У беременных затраты железа повышаются, и их необходимо восполнять в кратчайшие сроки. Дефицит железа у беременных ассоциирован с задержкой внутриутробного развития плода вследствие дисфункции плаценты; повышением риска внутриутробной гибели плода и преждевременных родов, преэклампсии; слабостью родовой деятельности, гнойно-септическими осложнениями, гипотоническими кровотечениями, гипогалактией.

ЖДА беременных устанавливают при снижении гемоглобина и гематокрита:

- в I триместре гемоглобин <110 г/л, гематокрит <33%;
- во II триместре гемоглобин <105 г/л, гематокрит <32%;
- в III триместре гемоглобин <110 г/л, гематокрит <33%.

Поскольку в период беременности наблюдается физиологическая гемодилюция, обязательно нужно учитывать показатель гематокрита.

ЖДА может быть вызвана как абсолютным, так и относительным дефицитом железа (анемия хронического заболевания). Поэтому особое внимание следует уделять исключению соматических заболеваний, ассоциированных с ЖДА, даже у беременных и подростков. Анемия хронического заболевания, в том числе при длительно существующем воспалении, связана со снижением продукции эритроцитов, сокращением жизни уже циркулирующих красных кровяных телец, уменьшением выработки эритропоэтина, аутоиммунным и интоксикационным синдромами (выработка гепсидина и белков острой фазы в печени связывает железо и способствует его накоплению в макрофагах).

Задачей лечения ЖДА является не только нормализация уровня гемоглобина, но и повышение качества жизни пациента. С этой целью могут применяться железосодержащие препараты, витамин B_{12}, эритропоэтины (при уровне гемоглобина <90 г/л), гемотрансфузии по жизненным показаниям (при уровне гемоглобина <70 г/л), метаболические препараты для устранения гипоксии, кардиопротекторы.

Врач учреждения первичной медицинской помощи выполняет первичную диагностику ЖДА и поиск ее причины, выдает пациенту диетические рекомендации, проводит терапию пероральными железосодержащими препаратами в течение 3-6 мес. Общий анализ крови выполняют перед назначением лечения, затем через 21 день с момента начала лечения. Контроль показателей крови осуществляют ежемесячно, после нормализации уровня гемоглобина терапию продолжают в течение 3 мес.

Диета помогает восстановить запасы железа, но не является методом лечения железодефицитных состояний. Для лечения ЖДА следует отдавать предпочтение пероральным препаратам железа, поскольку они удобны в применении и, как правило, хорошо переносятся пациентами. Во избежание пика концентрации железа и оксидативного стресса лучше выбирать препараты с контролируемым механизмом всасывания железа. Лечебная доза препарата в пересчете на элементарное железо должна составлять не менее 100-200 мг/сут. В течение 3 мес уровень ферритина должен достичь >50 мкг, однако при этом пополнение запасов железа должно длиться не менее 6 мес для предупреждения рецидива.

Доцент кафедры внутренней медицины № 2 Днепропетровской медицинской академии МЗ Украины, кандидат медицинских наук Александра Юрьевна Филиппова ознакомила участников конференции с эволюцией представлений о неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП).

– Распространенность НАЖБП в общей популяции достаточно высока. По данным исследований, в странах Западной Европы этим заболеванием страдает 30% населения, в странах Азии – 15%, в РФ – 26%. Достоверных данных о распространенности НАЖБП в Украине, к сожалению, до сих пор нет, хотя именно это заболевание сегодня активно обсуждается учеными как предиктор развития хронической болезни почек, СД, сердечно-сосудистых катастроф.

Повреждение печени с развитием жировой инфильтрации гепатоцитов и гепатоза могут вызывать различные факторы. В последние годы к таковым относят дефицит витамина D, синдром обструктивного апноэ сна, гиперурикемию, сигаретный дым, глютен, сладкие газированные напитки, неблагоприятные экологические факторы. Прекращение курения сегодня рассматривают как необходимую меру в лечении пациентов с НАЖБП, поскольку сигаретный дым повышает уровень аланинаминотрансферазы (АЛТ), агрессивность окислительного стресса, способствует гепатоцеллюлярному апоптозу (Вялов С. С., 2013; Лапушанская В. В., 2015). Однако наиболее распространенными факторами риска НАЖБП остаются артериальная гипертензия, дислипидемия,

гиперхолестеринемия, абдоминальное ожирение (Dunn W., Xu R., Wingard D. L. et al., 2008; Soderberg et al., 2010; Tacer F. K., Rozman D., 2011).

У части пациентов с НАЖБП развивается неалкогольный стеатогепатит (НАСГ). Факторами риска являются метаболический синдром, СД и наследственная предрасположенность, мужской пол, низкий уровень тромбоцитов, пожилой возраст, соотношение аспартатаминотрансферазы (АСТ) к АЛТ 0,7-1,0 и др.

НАЖБП может быть единственным проявлением нарушений липидного обмена, поскольку при этом заболевании повышается пул провоспалительных цитокинов, формируются проатерогенная дислипидемия, гиперкоагуляция и гипофибринолиз (Targer G., 2010; Chen S. H. et al., 2011). Эти механизмы объясняют, почему смертность при НАЖБП обусловлена по большей части кардиоваскулярными причинами (13-30%), а также малигнизацией различной локализации (6-28%), прогрессированием фиброза до цирроза печени (2,8-19%) и СД.

В соответствии с современными клиническими рекомендациями по ведению пациентов с НАЖБП нормальным уровнем АЛТ следует считать 29-33 МЕ/л у мужчин и 19-25 МЕ/л у женщин. Однако ориентироваться только на печеночные пробы в диагностике НАЖБП не удается, поскольку у >80% пациентов отмечаются нормальные результаты рутинных печеночных показателей крови. До 60% пациентов с подтвержденным по данным биопсии печени НАСГ имеют нормальный уровень АЛТ. Однако даже нормальный уровень печеночных ферментов не препятствует прогрессированию заболевания. Так, риск прогрессирования болезни отмечается более чем в 40% случаев. У 79% пациентов с нормальным уровнем АЛТ фиксируется увеличение числа триглицеридов в печени.

Меры гепатопротекции – основное направление терапии НАЖБП. Под гепатопротекцией понимают комплекс интервенций, направленных на предотвращение прогрессирования хронических диффузных заболеваний печени. Иными словами, гепатопротекция – это не только назначение препаратов-гепатопротекторов, но и:

- снижение избыточной массы тела;
- отказ или ограничение употребления алкоголя;
- диетотерапия.

Фармакотерапия НАЖБП должна быть назначена каждому пациенту с НАСГ, имеющему фиброз на стадии F2 и выше по шкале Metavir, а также пациентам с менее выраженной степенью фиброза при высоком риске его прогрессирования (лица старше 50 лет, пациенты с СД, метаболическим синдромом или постоянным повышением уровня АЛТ). В качестве гепатопротекторов могут использоваться эссенциальные фосфолипиды, препараты урсодезоксихолиевой кислоты, адеметионина, силимарина и др.

Таким образом, печень является мишенью и участником процессов нарушения метаболизма. Коррекция метаболических нарушений (СД, дислипидемия, ожирение) невозможна без коррекции нарушенной функции печени. Собственные структурно-функциональные нарушения печени при НАЖБП нуждаются в лечении и сдерживании процессов фиброзирования. Гепатопротекторы могут рассматриваться в качестве базовых средств для лечения НАЖБП и коррекции метаболических нарушений.

Подготовила ***Мария Марчук***

АКТОВЕГИН

Takeda

Мощный универсальный антигипоксант

ЭНЕРГИЯ ЖИЗНИ

- **Для лечения заболеваний головного мозга сосудистого генеза, в том числе постинсультных когнитивных нарушений и деменции***
- **Для патогенетической терапии диабетической полинейропатии***
- **Для лечения патологии сосудов нижних конечностей***

Победитель ежегодного конкурса профессионалов фармацевтической отрасли Украины «Панацея» 2006, 2010–2012, 2014–2017 годов

Краткая инструкция по медицинскому применению препарата Актовегин. Действующее вещество. Депротеинизированный гемодериват из крови телят. **Лекарственная форма.** Раствор для инъекций, таблетки, покрытые оболочкой. **Фармакотерапевтическая группа.** Средства, влияющие на пищеварительную систему и метаболические процессы. Код АТС A16AX10. **Показания.** Лечение заболеваний головного мозга сосудистого генеза, в том числе постинсультных когнитивных нарушений и деменции; лечение нарушений периферического (артериального, венозного) кровообращения и их осложнений (артериальная ангиопатия, венозная трофическая язва); лечение диабетической полинейропатии. **Противопоказания.** Гиперчувствительность к компонентам препарата. **Фармакологические свойства.** На молекулярном уровне Актовегин способствует ускорению процессов утилизации кислорода (повышает устойчивость к гипоксии) и глюкозы, тем самым способствует повышению энергетического метаболизма. У пациентов с сахарным диабетом и диабетической полинейропатией объективно уменьшаются расстройства чувствительности, улучшается качество жизни. **Побочные реакции.** Препарат обычно хорошо переносится. В редких случаях могут возникать анафилактические (аллергические) реакции, анафилактический шок. **Категория отпуска.** По рецепту. **Р. с. МЗ Украины:** №UA/11232/01/01, №UA/11232/02/01. **Производитель:** ООО «Кусум Фарм», Украина (упаковка из формы in bulk фирмы-производителя «Такеда Австрия ГмбХ», Австрия). Полная информация о препарате содержится в инструкции по медицинскому применению препарата. Информация для медицинских и фармацевтических работников, для публикации в специализированных изданиях, для медицинских учреждений и врачей, а также для распространения на семинарах, конференциях, симпозиумах по медицинской тематике. Сообщить о нежелательном явлении или жалобе на качество препарата Вы можете в ООО «Такеда Украина» по тел.: (044) 390 0909. * Инструкция по медицинскому применению препарата Актовегин.

ООО «Такеда Украина»: 03110, г. Киев, ул. Соломенская, дом 11, тел.: (044) 390 0909, факс: (044) 390 2929, www.takeda.ua

UA/AVG/0917/0117

Б.М. Пухлик, д.м.н., профессор, президент Ассоциации аллергологов Украины

Эволюция современной аллергологии

Б.М. Пухлик

Можно считать, что специфическая диагностика аллергических заболеваний (АЗ) берет свое начало в 1869 г., когда английский доктор Чарльз Блэкли поцарапал кончиком гвоздя кожу предплечья и, растерев на месте царапины небольшую щепотку пыльцы злаковых трав, обнаружил появление волдыря.
В 1902-1905 гг. врачи Прауснитц и Дунбар (оба страдали сенной лихорадкой) установили, что симптомы сенной лихорадки со стороны носа и глаз воспроизводятся пыльцой. При ее вдыхании развивался приступ астмы. Когда Прауснитц ввел себе экстракт пыльцы, у него развились тяжелая астма и крапивница (по сути, провокационная проба).
Позже Р. Кох и Ш. Манту использовали это явление (гиперчувствительные реакции замедленного типа) для диагностики туберкулеза.

Специфическая диагностика

Открытый в 1902 г. Ш. Рише и П. Портье феномен анафилаксии также можно рассматривать как этап развития специфической диагностики: ученые вводили собакам вещество, которое было выделено из щупалец актиний. После повторного введения этого вещества собаки погибали. Ранее подобное явление описал Magendi. В 1921 г. Прауснитц и Кюстнер обнаружили феномен пассивного переноса состояния гиперчувствительности немедленного типа, а в 1925 г. Кук и Кок открыли класс антител-реагинов, которые в 1967-м супруги Ишизаки, а позже (1969 г.) Юхансон и Бених отнесли к классу IgE.

Современные методы аллергодиагностики формально включают:

- аллергологический анамнез;
- кожное тестирование;
- целенаправленные лабораторные исследования;
- провокационные тесты;
- элиминационные тесты.

По нашим и др. данным [10], тщательный сбор аллергологического анамнеза (включает элементы анамнеза болезни и жизни) дает возможность не только установить правильный диагноз с вероятностью 70-80%, но и определить причинный аллерген. Во всяком случае, именно анамнез позволяет очертить круг аллергенов, с которыми нужно в дальнейшем проводить кожное и лабораторное тестирование [1].

Создание аллергенов и аллергодиагностики в СССР (до 1991 г. Украина входила в состав СССР, а до 1917-го – в состав России) является заслугой коллективов во главе с Н.Н. Сиротининым, А.Д. Адо, В.А. Фрадкиным, К.Ф. Чернушенко, И.И. Балаболкиным, А.В. Артомасовой, В.М. Бержец, В.Б. Гервазиевой, С.Н. Куприяновым и др. А.Е. Вершигора первым сделал попытку разработать украинские препараты аллергенов. В Украине с 1993 г. было создано собственное производство диагностических и лечебных аллергенов со спектром (достигалось постепенно) около 200 наименований препаратов и аксессуаров к ним, т. е. в 2 раза больше, чем в России (откуда Украина ранее экспортировала аллергены). Ряд изделий (2 вида ланцетов для прик-теста, набор для скрининга с внесенными в колпачок ланцетов микст-аллергенами, набор для диагностики медикаментозной аллергии) не имеют прямых аналогов в мире. Ежегодно диагностику отечественными аллергенами получают свыше 150 тыс. жителей Украины.

Состав диагностических и лечебных аллергенов чрезвычайно разнообразен: белки, пептиды, гликопротеиды, полисахариды, производные липидов и т. д. Это объясняется тем, что для получения аллергенных экстрактов используются различные источники сырья, методы изготовления и способы очистки. Ввиду этого препараты разных фирм-производителей также отличаются значительной вариабельностью по составу антигенных компонентов и биологической активности. Определение специфической активности аллергенных экстрактов является основной, а также наиболее сложной составляющей стандартизации. Проблемы связаны с различными способами получения сырьевого материала, методами его химической и физической модификации, использованием разного рода растворителей, нормативами заполнения тары (флаконов и ампул), способами хранения и транспортировки и т. д. [2]. При финансовой поддержке Европейского союза был разработан проект CREATE, или «Сертифицированные эталоны (референсы) аллергенов для оценки качества продукции» (Certified References used for Allergen and Test Evalution), для унификации стандартизации аллергенов на уровне фармакопейных препаратов и внесения в соответствующие фармакопейные статьи унифицированных методик и характеристик независимо от конкретной компании-производителя. Проект постиг ряд неудач, и в результате всего лишь две молекулы аллергенных белков – пыльцы березы (Betvl) и пыльцы тимофеевки (Phlp5b) – смогли пройти проверку в лабораториях для включения в соответствующие статьи Европейской фармакопеи.

Основным методом изготовления аллергенных экстрактов для лечебных и диагностических целей является экстрагирование необходимых аллергенов из природной матрицы (биообъектов). Кроме использования природных источников, аллергенные экстракты получают с помощью биотехнологического производства (высокочистые экстракты, содержащие одну фракцию активного аллергенного белка), однако этот процесс значительно сложнее и затратнее. На данный момент отсутствуют единые протоколы стандартизации аллергенных экстрактов для всех производителей. Так, в Европе оценкой экстрактов аллергенов на их соответствие всем требованиям, прописанным в Европейской фармакопее, занимается Европейское агентство по лекарственным средствам (ЕАЛС) – European Medicines Agency (EMEA); в США – Управление по контролю за качеством продуктов питания и лекарственных средств – Food and Drug Administration (FDA).

Суммарная аллергенная активность аллергенов определяется из соотношения проявления кожной реакции на аллерген (прик-тест) к аналогичной кожной реакции, вызываемой гистамином у больных, сенсибилизированых к данному аллергену. Оценка биологической активности аллергена также возможна in vitro – методами вестерн-блоттинга, изоэлектрофокусирования, IgE-иммуноблоттинга, иммуноферментным анализом (ИФА, ELISA), перекрестным радиоиммуноэлектрофорезом, ракетным электрофорезом по Лореллу, электрофорезом в полиакриламидном геле с додецилсульфатом натрия, радиоаллергосорбентным тестом и др. К методам in vivo относят: капельные кожные пробы, прик-тесты (тесты уколом), аппликационные (эпикутанные), скарификационные, внутрикожные и др. Следует отметить, что до настоящего времени каждый производитель определял специфическую активность и концентрацию аллергенов посредством методологических подходов, удобных только для него, то есть с использованием своих внутренних стандартов – In House Reference Standard (IHRS). Поэтому на рынке появилось множество препаратов, имеющих различную маркировку своих коммерческих серий лечебных и диагностических аллергенных экстрактов, характеризующих их иммунологическую активность. Среди вариантов маркировки:

- биологическая единица – Biological Unit (BU);
- биологическая аллергенная единица – Biological Allergenic Unit (BAU);
- единица аллергенной активности – Allergen Unit (AU);
- единица активности аллергенспецифической иммунотерапии (АСИТ) – Specific treatment unit (STU);
- индекс реактивности (ИР) – Index of reactivity (IR-Europe);
- единица активности радиоаллергосорбентного теста – Activity Units by RAST (AUR-Europe);
- единица эквивалента гистамина – HEP.

Данные исследований основываются главным образом на размерах папулы (кожный прик-тест) с концентрацией гистамина 10 мг/мл в качестве эталона-стандарта.

Выпускаемые сегодня украинским производителем ООО «Иммунолог» лечебные и диагностические аллергены по-прежнему стандартизуются по количественному содержанию в них единиц белкового азота, а их аллергенная активность устанавливается по результатам кожного тестирования (прик-тестов) на сенсибилизированных к этим аллергенам пациентах. Отечественные диагностические аллергены выпускаются в упаковках, куда входит флакон собственно аллергена (в 1 мл 10000±2000 PNU), флакон тест-контрольной и 5 флаконов растворяющей жидкости.

Отсутствие унифицированных методик вынуждает каждого производителя аллергенных экстрактов применять собственные протоколы стандартизации, зачастую значительно отличающиеся от таковых других фирм-производителей. На данный момент универсальные эквиваленты выражения иммунологической активности отсутствуют, и у каждого производителя есть свои методы и алгоритмы их интерпретации. В европейских странах, несмотря на все достоинства, международные референс-препараты не получили широкого распространения: каждый производитель по-прежнему использует свой IHRS, и активность данного стандарта выражается в собственных единицах [10].

Следует отметить, что в разных странах существуют собственные производители аллергенов. Это очень важно, поскольку растительный мир, пищевые продукты, эпидермис насекомых и др. уникальны [5]. Тем не менее многие зарубежные производители экспортируют собственные аллергены, изготовленные из местного сырья, в другие страны, иногда радикально отличающиеся по климату, характеру питания, животному миру и т. д., мотивируя это тем, что они производят лишь мажорные фрагменты аллергенов, общие для аллергенного окружения всех стран [3].

Подкомитет по номенклатуре аллергенов Международного союза иммунологических обществ (IUIS – International Union of Immunological Societies (Allergen Nomenclature Sub-Committee) постоянно пополняет официальный список аллергенов и изоаллергенов. Первые 3 буквы в названии обозначают род, следующая за ними – вид, арабские цифры – порядок открытия, последующие цифры – код изоаллергена. Так, Amb a 8.0101 кодирует изоаллерген 0101 восьмого из очищенных аллергенов, полученных из Ambrosia artemisifolia.

В зависимости от степени проникновения аллергена в кожу тесты подразделяются на:

- капельный;
- аппликационный;
- скарификационный;
- тест уколом;
- внутрикожный.

В настоящее время в Украине выпускается 2 вида пластиковых ланцетов для прик-теста. Первый (с одной эксцентрично расположенной иглой длиной 1 мм) предназначен для ротационного теста уколом. Это способствует лучшему проникновению аллергена в кожу и значительно повышает информативность теста. В 2008 г. отечественное предприятие «Иммунолог» выпустило второй вид пластиковых ланцетов (как и предыдущий, он не имеет прямых аналогов в мире). В наконечнике ланцета концентрически расположено 5 микроигл длиной 1 мм. Такой ланцет упрощает тестирование (исключает необходимость вращения, т. е. производится только укол кожи и фиксация ланцета 1-2 секунды в прижатом состоянии). Кроме того, существуют определенные преимущества при использовании такого ланцета с предварительно внесенным в его колпачок аллергеном:

- большая специфичность;
- лучшая технологичность;
- полная унифицированность;
- минимальная травматичность, эстетичность;
- минимальная опасность анафилактических реакций;
- меньший расход аллергенов.

Внутрикожные пробы являются более чувствительными по сравнению со скарификационными, но и менее специфичными. Относительно чувствительности кожных проб (по мере ее снижения), их последовательность будет выглядеть следующим образом: внутрикожная – скарификационная – тест уколом – капельная; по мере снижения специфичности: капельная – тест уколом – скарификационная – внутрикожная проба.

Пластырные пробы (аппликационная, компрессионная, пластырная или патч (patch)-тест) желательно проводить с аллергенами, выпускаемыми в Украине (стандартными, а также химическими, применяемыми в быту), хотя можно использовать и изготовляемые ex tempore в аллергологических кабинетах.

Для кожной диагностики лекарственной аллергии существует ряд нюансов, изложенных в протоколе, утвержденном приказом Министерства здравоохранения Украины от 30.12.2015 № 916.

Следующим этапом диагностики являются лабораторные исследования [4]. Суть специфических лабораторных методов должна отвечать типу аллергических реакций (АР) [9]. При АР I типа (анафилактических) целесообразно выполнить следую-

Продолжение на стр. 48.

Б.М. Пухлик, д.м.н., профессор, президент Ассоциации аллергологов Украины

Эволюция современной аллергологии

Продолжение. Начало на стр. 47.

щие исследования: определение аллергенспецифических IgE (редко IgG4) методами иммуноферментного анализа (ИФА), иммунохемолюминесцентного (ИХЛ) анализа. При АР II типа (цитотоксических): определение аллергенспецифических IgG и IgM (иммунные цитопении) с помощью реакции преципитации в агаре; пробы Кумбса; тест связывания комплемента. При АР III типа (иммунокомплексных): определение содержания циркулирующих иммунных комплексов, содержания IgG и IgM, оценку реакции аллергенспецифической активации базофилов (базофильные тесты), определение содержания компонентов комплемента и С1-ингибитора методами ИФА, радиальной иммунодиффузии. При АР IV (замедленного) типа рекомендовано выполнить: тест трансформации лимфоцитов (при аллергии к антибиотикам пенициллинового ряда, сульфаниламидам, карбамазепину, нестероидным противовоспалительным препаратам), тест торможения миграции макрофагов, проточную цитометрию для определения специфических субпопуляций Т-лимфоцитов, тесты цитотоксичности лимфоцитов (при аллергии на сульфаниламиды), тесты для определения микросомальной продукции антител, вызванной лекарствами, с использованием иммуноблоттинга (при аллергии к галотану, противосудорожным препаратам, сульфаниламидам). Для выявления медиаторов патохимической стадии АР рекомендуется проведение следующих исследований: тест высвобождения гистамина и лейкотриенов после инкубации с аллергеном, определение альфа- и бета-форм триптазы крови (при анафилаксии).

Появление в конце 1980-х годов молекулярной диагностики связано с внедрением ДНК-технологий, в результате чего удалось охарактеризовать и клонировать молекулы аллергенов и определить аллергенные детерминанты при различных АЗ [7, 8]. На сегодня существует четкое определение понятия «молекулярная диагностика» – это диагностический подход, используемый для картирования аллергенной сенсибилизации пациента на молекулярном уровне с применением очищенных натуральных или рекомбинантных молекул (компонентов аллергенов) вместо экстрактов. Молекулярная диагностика получает все более широкое распространение в повседневной клинической практике, и в настоящее время для проведения тестов на специфический иммуноглобулин Е (sIgE) в условиях in vitro коммерчески доступны более 130 молекул аллергенов. Результаты всех тестов на sIgE, относящихся к методам молекулярной диагностики аллергии, нужно анализировать с учетом данных клинического анамнеза, поскольку сенсибилизация к аллергенам не всегда предполагает клинические проявления. Молекулярная диагностика (если она доступна) может рассматриваться в качестве стандарта клинической практики в случае поливалентной сенсибилизации, размытой клинической симптоматики и/или нечеткого паттерна сенсибилизации. При моновалентной сенсибилизации и очевидной клинической картине молекулярная диагностика не дает дополнительных преимуществ по сравнению с традиционными тестами.

Согласно международным рекомендациям, на первом этапе диагностики аллергии производится всесторонний анализ клинических данных, на втором выполняются тесты на выявление IgE с использованием экстрактов аллергенов (in vitro-тесты на специфические IgE или кожные прик-тесты). Молекулярные технологии являются третьим этапом диагностики. К ним прибегают в том случае, если результаты обследований на первом и втором этапах не позволяют сделать окончательный вывод. Опытные специалисты могут включать молекулярную диагностику в обследование уже на втором этапе. Четвертым этапом специфической аллергодиагностики могут быть провокационные пробы. Например, провокационные (назальные, глазные) пробы с аллергенами с субъективной регистрацией ухудшения носового дыхания, или покраснения конъюнктивы глаза, или регистрацией повышения назального сопротивления с помощью риноманометрии, или изменения офтальмологической картины с помощью обследования щелевой лампой [5].

Для подтверждения того, что именно данный аллерген вызывает клинические проявления аллергии, можно использовать элиминационные тесты. Элиминация – это удаление аллергена. Типичный пример такого теста – элиминационная диета.

Таким образом, все перечисленные тесты позволяют аллергологам установить правильный диагноз АЗ и назначить адекватное лечение. Естественно, возможности снижаются при недостаточной квалификации специалистов (сбор анамнеза, интерпретация данных лабораторных исследований), отсутствии средств для проведения некоторых лабораторных исследований и т. д. Тем не менее большинство аллергологов Украины являются высокопрофессиональными специалистами, поэтому подобных затруднений у них не возникает.

Лечение аллергических заболеваний

Термин «аллергия» предложил К. Пирке в 1906 г., указав, что пыльца растений или некоторые виды пищи могут быть аллергенами, хотя АЗ пытались выявлять и лечить ранее.

В основу первых классификаций был положен фактор времени, то есть скорость развития реакции после контакта с аллергеном. По этому признаку можно выделить 3 типа реакций [13]: немедленного типа, которые развиваются после контакта с аллергеном в период от нескольких минут (иногда секунд) до 6 часов; поздние, или отдаленные, – через 6-8 часов после контакта с аллергеном; замедленного типа – через 48-72 часа.

Наиболее признанной является классификация, предложенная в 1975 г. Gell и Coombs, которые выделили 4 типа аллергических реакций: анафилактический (реагиновый), цитотоксический, иммунокомплексный, клеточно-опосредованный. В конце 1970-х гг. был выделен пятый тип аллергических реакций (антирецепторный, стимулированный), основой которого, как и в случае I, II, III типов, является взаимодействие антигена с антителом. В развитии аллергических реакций всех типов можно выделить три стадии: иммунологическую (развивается после первичного контакта с аллергеном, характеризуется фиксацией IgE к специфическим аллергенам на поверхности мастоцитов и определяется как сенсибилизация); патохимическую (развивается после повторного контакта с аллергеном, характеризуется связыванием фиксированных на поверхности мастоцита специфических антител IgE, что приводит к активации клетки с ее последующей дегрануляцией, и специфической либерацией медиаторов); патофизиологическую (является проявлением воздействия медиаторов, высвобождающихся во время патохимической стадии, с развитием клинических симптомов, особенности которых зависят от вида медиаторов и шокового органа). На современном этапе к аллергии относятся как к системному заболеванию; идентифицированы многочисленные медиаторы воспаления. За раннюю стадию воспаления с клиническими проявлениями несут ответственность амины (прежде всего гистамин), тогда как цитокины запускают каскад процессов, являющихся центральными в поддержании хронического аллергического воспаления – основной определяющей хронического течения аллергических заболеваний.

Распространенность АЗ

Глобальное распространение аллергии – главный фактор повышенного внимания к этой проблеме. Международная статистика регистрирует эпидемию АЗ, частота которых колеблется в разных странах от 15 до 40% всего населения [7]. Основными причинами считают ухудшение экологической ситуации, загрязнение химическими агентами воздуха, воды, почвы, жилищ, изменение характера питания, бесконтрольное применение лекарственных средств и др.

Надеемся, что и мы внесли свою лепту в изучение распространенности АЗ [13], проведя динамическое изучение ситуации с АЗ в Винницкой области популяционного масштаба, поскольку в общей сложности было охвачено свыше 110 тыс. человек. В 1981-1982 гг. распространенность АЗ составила 6,02%, в 1991-1992 гг.– 9,28% и в 2013-2014 гг. (обследовались преимущественно лица молодого возраста) – 26,96%. При этом официальные показатели в течение приблизительно 40 лет колеблются около 1%.

Следует обратить внимание, что существенным является экономическое бремя вследствие АЗ. Так, в США еще в 1974 г. по этой причине специально был создан Совет по социальной экономике аллергии. По данным Р. Патерсона и соавт. (2000), в США еще в 1990 г. ущерб только от бронхиальной астмы (БА) в год составил 6,2 млрд долларов. В 1996 г. в этой стране расходы на лечение больных поллинозом составили 1,8 млрд долларов. Есть данные, что прямые затраты на лечение аллергического ринита в Европе составляют 1-1,5 млрд евро в год, косвенные – еще 1,5-2 млрд евро (European Allergy White paper, 1997). Известно также, что на лечение БА в мире идет 1% средств от лечения всех заболеваний вообще.

Наши сугубо теоретические экономические расчеты, включающие лишь те категории, которые хоть как-то фиксируются отечественной статистикой, то есть больных аллергическим ринитом, БА, атопическим дерматитом, показали, что годовые затраты на непосредственное лечение только этих АЗ составят свыше 20 млрд гривен. При этом мы не учитывали затраты на крапивницу, инсектную, лекарственную аллергии и т. д., что, естественно, должно существенно увеличить указанную цифру. Безусловно, мы согласны, что сегодня в Украине действительно не тратятся такие большие средства на лечение АЗ, как в развитых странах. Значит, они оплачиваются косвенно здоровьем, качеством и продолжительностью жизни больных. Если учесть также, что в семье больных АЗ с высокой вероятностью рождаются дети с предрасположенностью к аллергии, мы просто обречены иметь с каждым годом все увеличивающуюся популяцию пациентов с аллергопатологией.

Фармакотерапия АЗ

АЗ пытались лечить и в древности, поэтому при желании охватить всю фармакотерапию нам пришлось бы с учетом симптоматических средств, применяющихся и поныне (бронхомуколитиков, деконгестантов, мазевых средств и пр.), писать о десятках разных лекарственных препаратов. Однако мы этого делать не будем, а остановимся на основных: антигистаминных, гормональных, антилейкотриеновых и анти-IgE – препаратах, без которых сложно представить себе серьезную фармакотерапию АЗ.

Антигистаминные препараты

Антигистаминные препараты (АГП) известны более 70 лет. Гистамин впервые был выделен из тканей животных в 1907 г.; были основания считать, что это вещество каким-то образом воздействует на специфические рецепторы (Н1-гистаминовые рецепторы) тканей дыхательных путей, глаз и кожи, тем самым вызывая характерные аллергические проявления (насморк, чихание, конъюнктивит, зуд). В этой связи в первой половине XX века началась работа над созданием специальных препаратов, а в 1936 г. были синтезированы первые АГП, которые начали широко применяться для лечения АЗ [5]. Механизм действия последних сводится к конкурентному упреждающему блокированию Н1-гистаминовых рецепторов – специфических т. н. мишеней, в которые попадает гистамин. В случае приема АГП рецепторы становятся «закрытыми», и гистамин не в состоянии с ними взаимодействовать, вследствие чего аллергическая реакция не развивается. Но большинство АГП, которые теперь называют препаратами I поколения, – это побочный продукт поиска совсем других лекарств: седативных, или успокоительных, препаратов. Все старые, или классические, АГП хорошо известны: димедрол, супрастин, пипольфен, кетотифен, диазолин, тавегил, фенистил и другие.

Наряду с положительным действием первых АГП они способны проникать через гематоэнцефалический барьер, вследствие чего оказывают седативное влияние, а также нарушают психомоторные функции, вызывая рассеянность внимания, снижение быстроты реакции, нарушения в координации движений, ухудшение восприятия информации, а также сухость слизистых оболочек носовой и ротовой полости. При этом АГП, кроме гистаминовых рецепторов, также оказывали воздействие на рецепторы других важных для организма активных веществ – ацетилхолина и адреналина, отвечающих за правильную работу сердечно-сосудистой системы, пищеварительного тракта, зрения. Кратковременность действия антигистаминных средств I поколения вынуждает пациентов принимать их несколько раз в сутки, что только усиливает побочные эффекты от препаратов.

В июне 1980 г. был синтезирован лоратадин, который является активно действующим компонентом многих брендовых АГП. Позже были созданы и другие представители АГП II поколения (терфенадин, астемизол, цетиризин, акривастин, эбастин), которые демонстрировали выраженный антигистаминный эффект и не оказывали заметного центрального действия. Преимуществами препаратов этой группы являются: высокая специфичность и высокое сродство к Н1-гистаминорецепторам, быстрое начало действия, большая продолжительность антигистаминного эффекта (до 24 часов), чем у препаратов I поколения, отсутствие блокады других типов рецепторов и проникновения через гематоэнцефалический барьер в терапевтических дозах, отсутствие тахифилаксии.

Однако у АГП II поколения были выявлены другие нежелательные побочные эффекты, проявляющиеся аритмогенной активностью, с удлинением интервала QT, появлением желудочковой экстрасистолии (аритмия типа пируэт), атриовентрикулярной блокады и блокады ножек пучка Гиса [11]. В связи с этим из метаболитов указанных АГП были созданы препараты без подобных нежелательных свойств, иногда называемые АГП III поколения (фексофенадин – активный метаболит терфенадина; левоцетиризин – производное цетиризина; дезлоратадин – активный метаболит лоратадина).

Глюкокортикоидные препараты

История применения глюкокортикоидов (ГК) в клинической практике насчитывает чуть более полувека. Детальное изучение гормонов коры надпочечников, начатое Edward Calvin Kendall и Tadeus Reichstein, было продолжено Philip Hench, за что в 1950 г. всем троим была присуждена Нобелевская премия. В настоящее время ГК включают как естественные гормоны коры надпочечников – кортизон и гидрокортизон (кортизол), так и их синтезированные аналоги – преднизон, преднизолон, метилпреднизолон и др., включая галогенированные (фторированные) производные – триамцинолон, дексаметазон, бетаметазон и нефторированные (преднизон, пред-

низолон, метилпреднизолон и т. д.) глюкокортикоиды [17]. Эти соединения, как правило, более активны, чем природные ГК.

После проникновения через мембрану внутрь клетки ГК связываются с рецепторами, что приводит к активации комплекса. В результате этого рецепторный белок, входящий в комплекс в виде мономера, приобретает способность димеризоваться. Вслед за этим образовавшиеся комплексы ГК + рецептор транспортируются в ядро, где взаимодействуют с участками ДНК, расположенными в промоторном фрагменте стероидотвечающего гена (т. н. ГК-отвечающими элементами – glucocorticoid response element, GRE) и регулируют (активируют или подавляют) процесс транскрипции определенных генов (геномный эффект). Это приводит к стимуляции или супрессии образования матричной РНК и изменению синтеза различных регуляторных белков и ферментов, опосредующих клеточные эффекты.

ГК обладают противовоспалительным, десенсибилизирующим, противоаллергическим и иммунодепрессивным действием, противошоковыми и антитоксическими свойствами. Противоаллергический эффект развивается в результате снижения синтеза и секреции медиаторов аллергии, торможения высвобождения из сенсибилизированных тучных клеток и базофилов гистамина и других биологически активных веществ, уменьшения числа циркулирующих базофилов, подавления пролиферации лимфоидной и соединительной ткани, уменьшения количества Т- и В-лимфоцитов, тучных клеток, снижения чувствительности эффекторных клеток к медиаторам аллергии, угнетения антителообразования, изменения иммунного ответа.

Местные формы ГК стали применяться в клинической практике лишь в 70-е гг. XX века. Публикация об успешном использовании первого топического ГК – беклометазона (беклометазона дипропионат) – для лечения аллергического ринита относится к 1971 г., а сообщение об использовании топической формы беклометазона для лечения БА появилось в 1972 г. К ингаляционным ГК относятся беклометазон, будесонид, флутиказон, мометазон, триамцинолон. Ингаляционные ГК отличаются от системных по таким фармакологическим свойствам: высокая аффинность к ГК-рецепторам (действуют в минимальных дозах), сильное местное противовоспалительное действие, низкая системная биодоступность (пероральная, легочная), быстрая инактивация, короткий период полувыведения из крови. Ингаляционные ГК угнетают все фазы воспаления в бронхах и снижают их повышенную реактивность. Очень большое значение имеет их способность понижать бронхиальную секрецию (уменьшать объем трахеобронхиального секрета) и потенцировать действие β_2-адреномиметиков. Применение ингаляционных форм ГК позволяет уменьшить потребность в таблетированных ГК. Важной характеристикой ингаляционных ГК является терапевтический индекс – соотношение местной противовоспалительной активности и системного действия. Из ингаляционных ГК наиболее благоприятный терапевтический индекс имеет будесонид. Одним из факторов, определяющих эффективность и безопасность ингаляционных ГК, являются системы для их доставки в дыхательные пути. В настоящее время для этой цели используются дозированные и порошковые ингаляторы (к примеру, турбухалер), небулайзеры.

Для интраназального применения в клинической практике используют беклометазона дипропионат, будесонид, флутиказон, мометазона фуроат. Кроме того, лекарственные формы в виде назальных аэрозолей существуют для флунизолида и триамцинолона.

Антилейкотриеновые препараты

Свое название лейкотриены (ЛТ) получили в связи с тем, что впервые были обнаружены в лейкоцитах и отличались конъюгированной триеновой структурой [1]. В 1938 г. Килвэй и Фелдберг при исследовании воздействия яда кобры на легкие морских свинок случайно обнаружили в легочном перфузате неизвестное ранее вещество, обладающее бронхоконстрикторным действием. Бронхоспазм, возникший под воздействием этого неизвестного вещества, отличался от вызванной гистамином бронхоспастической реакции медленным развитием и большей продолжительностью. В связи с этим ученые назвали указанное вещество медленнореагирующей субстанцией анафилаксии (МРСА, slow reacting substance). В 1960 г. Броклхерст выделил МРСА из легочной ткани больного БА после проведения ингаляционной провокации с аллергеном. В конце 1970-х гг. была расшифрована структура молекулы МРСА. В исследованиях Б. Самуэльсона и соавт. было показано, что МРСА представляет собой неоднородную химическую структуру, относящуюся к семейству липидных медиаторов, которые впервые были выделены из лейкоцитов и характеризовались наличием конъюгированной триеновой структуры. Установлено, что ЛТ образуются в результате метаболических превращений арахидоновой кислоты, источником которой могут быть нейтрофилы, альвеолярные моноциты, макрофаги, тучные клетки, эозинофилы, базофилы, активированные различными стимулами (в первую очередь аллергенами и разнообразными продуктами иммунных реакций). Далее метаболизм арахидоновой кислоты может идти по двум путям: циклооксигеназному и липоксигеназному. Под действием циклооксигеназы синтезируются простаноиды (простагландины, тромбоксаны). При участии фермента 5-липоксигеназы, активируемой специальным мембранным белком (FLAP, five-lipoxygenase activating protein), происходит расщепление арахидоновой кислоты с образованием неактивного и нестабильного $ЛТА_4$, который в дальнейшем трансформируется в $ЛТВ_4$, $ЛТС_4$, $ЛТD_4$, $ЛТЕ_4$. Последний является конечным продуктом метаболизма арахидоновой кислоты и выводится из организма с мочой и желчью. Простагландины, тромбоксаны, ЛТ объединяют общим термином эйкозаноиды. В физиологических условиях ЛТ присутствуют в организме в следовых количествах, тогда как в условиях аллергического воспаления их продукция значительно возрастает.

Нейтрализация патофизиологических эффектов ЛТ может быть достигнута двумя способами – ингибированием образования этих медиаторов или блокированием специфических рецепторов, расположенных в органах-мишенях. Предотвратить образование ЛТ из арахидоновой кислоты можно как путем блокирования фермента 5-липоксигеназы, так и при изменении структуры специфического белка FLAP, активирующего 5-липоксигеназу. Исходя их этого, препараты с антилейкотриеновым действием могут быть разделены на 2 группы: ингибиторы синтеза ЛТ (зилеутон) и блокаторы специфических лейкотриеновых рецепторов (зафирлукаст, монтелукаст, пранлукаст).

Монтелукаст – селективный и высокоспецифичный антагонист рецепторов цистеиниловых ЛТ – наиболее мощных медиаторов хронического воспаления. Уменьшает бронхоконстрикцию, снижает сосудистую проницаемость, уменьшая отек и выработку бронхиального секрета. После приема внутрь монтелукаст быстро и хорошо абсорбируется. Средняя биодоступность препарата при приеме через рот составляет 64-73%. Прием пищи не влияет на его абсорбцию.

Зафирлукаст конкурентно блокирует лейкотриеновые рецепторы и предупреждает сокращение бронхов под влиянием $ЛТС_4$, $ЛТD_4$, $ЛТЕ_4$.

Омализумаб. В последние годы было предложено терапевтическое направление, основанное на применении моноклональных антител (МАТ), направленных, в частности, против иммуноглобулинов класса IgE [13], которые считаются ключевым звеном патогенеза аллергических реакций немедленного типа. Анти-IgE МАТ связывают свободные IgE и IgE на поверхности В-лимфоцитов, что служит сигналом к их разрушению. Они не связываются с молекулами IgE, уже фиксированными на поверхности базофилов и тучных клеток посредством присоединения Fc-фрагмента молекулы иммуноглобулина к соответствующему FcεRI рецептору на эффекторной клетке; в противном случае они вызвали бы развитие аллергической реакции. Первым агентом из этой группы является омализумаб.

Препарат представляет собой сложный продукт генной инженерии, полученный путем синтеза гуманизированных МАТ в культуре клеток млекопитающих. Антитела состоят на 95% из белка, идентичного человеческому IgG, и на 5% из части, имеющей сродство (аффинность) к уникальному Cε3 фрагменту IgE человека. Омализумаб реализует свое действие, соединяясь с тем участком циркулирующей молекулы IgE, который взаимодействует с рецептором тучной клетки FcεRI. При этом препарат не связывает IgE, фиксированный на базофилах. Таким образом, омализумаб элиминирует IgE из кровотока, не вызывая дегрануляцию тучных клеток. Уменьшение уровня циркулирующего IgE сопровождается сокращением числа рецепторов FcεRI на поверхности базофилов, что потенцирует эффект препарата, так как снижает подверженность тучных клеток дегрануляции.

Кроме того, омализумаб снижает продукцию IgE, связываясь с поверхностными IgE-рецепторами на В-лимфоцитах, надежно блокируя IgE-опосредованное воспаление. Размер образующихся комплексов омализумаб-IgE не превышает 1000 кДа, они не больше нормальной молекулы IgM. Комплексы омализумаб-IgE неактивны, не активируют комплимент и не представляют иммуногенной опасности.

Первоначально омализумаб было предложено использовать при БА в случаях, когда базовое лечение недостаточно эффективно. Впервые такая рекомендация была дана Global Initiative for Asthma (GINA, 2006). Позже омализумаб был успешно применен при лечении поллиноза.

Из вышеприведенного следует, что созданы весьма эффективные фармакопрепараты для лечения АЗ, однако их возможности в соответствии с инструкциями и доказательными исследованиями ограничены фармакологическим контролем.

Аллерген-специфическая иммунотерапия

Формально аллерген-специфическая иммунотерапия (АСИТ) является более старым методом, нежели целенаправленная фармакотерапия. Метод АСИТ после его открытия в 1911 г. английскими исследователями Л. Нуном и Дж. Фрименом постоянно развивался (Norman P.S., Lichtenstein L.M., Frankland A.W., Creticos P.S., Scadding G.K., Bukantz S.C., Bousquet J., Lockey R.F., Malling H.-J. и др.) [20]. В СССР он начал применяться с 1960-х гг. благодаря трудам А.Д. Адо и его школы [30]. Наш соотечественник А. Безредка еще в 1907 г. первым в мире стал работать над созданием пыльцевой аллерговакцины. Впервые АСИТ при БА была применена Кауфилдом в 1921 г. Определенный вклад в развитие метода АСИТ и внедрения его в практику аллергологов внесли украинские ученые А.Е. Вершигора, Е.Ф. Чернушенко, Н.М. Бережная, Е.М. Сидоренко, С.Н. Недельская, И.В. Гогунская, Е.М. Дитятковская и др. Именно украинские ученые в эксперименте впервые доказали эффективность АСИТ (Д.И. Заболотный, О.Ф. Мельников и др.).

Начиная с 1980-х гг. появились исследования, отвечающие современным требованиям, в т. ч. рандомизированные, двойные слепые, плацебо-контролируемые, одно- и многоцентровые, метаанализы. Постепенно увеличивается количество работ по сублингвальной иммунотерапии (СЛИТ), предложенной в 1980-е гг. и набирающей все большую популярность в Европе, Южной Америке, Австралии (кроме США, где долгое время не было разрешения FDA на ее клиническое применение). Позитивный эффект АСИТ освещали Кокрановские обзоры, клинические рекомендации международных и национальных организаций, обществ, ассоциаций, включая ВОЗ, WAO, EAACI, AAAAI, РААКИ и др. Определенное время важную рекомендательную функцию для специалистов разных стран выполняли документы ВОЗ [11], но в последние годы появились более современные работы (Canonica G.W., 2007; Canonica G.W., Bousquet J., 2009; Cox L., Nelson H., 2011 и др.). Международный консенсус по АСИТ [10], составленный лучшими аллергологами мира, подчеркнул достоинства этого метода, указал на преимущества перед фармакотерапией. В документе собраны научные доказательства и мнения ведущих экспертов с целью создания ресурса для специалистов здравоохранения, занимающихся лечением АЗ. В настоящее время на этапе разработки находятся сразу несколько новых подходов к совершенствованию АСИТ, включающих рекомбинантные технологии и пр. Убедительно доказано, что сегодня только с помощью АСИТ реально можно достичь длительной и весьма длительной ремиссии ряда АЗ.

За 100-летний период применения АСИТ сформировалось достаточно полное представление о механизмах ее лечебного действия. Во-первых, оно состоит в раннем гипосенсибилизирующем эффекте, модуляции ответов Т- и В-клеток и связанных с ними изотипов антител, миграции эозинофилов, базофилов и тучных клеток к тканям, а также высвобождении их медиаторов. Во-вторых, научные открытия обусловили выход на первый план Т-регуляторных (Treg) клеток как основных регуляторов иммунных процессов в ходе развития периферической толерантности к аллергенам (Akdis C.A., Akdis M., 2009). Сдвиг аллерген-специфических эффекторных Т-клеток к регуляторному фенотипу, по-видимому, является ключевым событием в развитии нормальной иммунной реакции на аллергены и успешном исходе лечения у больных, подвергшихся АСИТ. Естественно, встречающиеся $Foxp3^+$ $CD4^+CD25^+$ Т-регуляторные клетки и индуцируемые Tr1 клетки вносят вклад в контроль аллерген-специфических иммунных ответов [20, 21].

Стоит обратить внимание, что с нашим участием в Украине впервые были созданы отечественные аллергены (свыше 200 наименований), включая традиционные (инъекционные, водно-глицериновые для подъязычного применения) и нетрадиционные (в виде драже). В связи с последним уместно объяснить, что распространенное стремление поместить таблетку или капли под язык связано с тем, что именно там расположены крупные сосуды, ускоряющие всасывание в кровь лекарственных препаратов. Для лечебного аллергена это как раз нежелательно, поскольку при длительном пребывании в полости рта в контакт с аллергеном вступают дендритные клетки лимфоглоточного кольца, а вторым этапом – клетки пейеровых бляшек кишечника. Капли же быстро проглатываются и реагируют только с пейеровыми бляшками.

Всего в год больше 2 тыс. больных АЗ в Украине получают АСИТ, и отдельные ее результаты превышают данные об эффективности (в т. ч. полученные с помощью ретроспективных наблюдений) за рубежом – 80-90% достижения длительной ремиссии или значительное улучшение в течении АЗ.

Таким образом, главное преимущество АСИТ перед фармакотерапией АЗ состоит в возможности первой приводить к длительной ремиссии, чего не удается достичь с помощью современных лекарственных препаратов. Несомненно, что соревнование между этими подходами будет продолжаться, препараты – совершенствоваться, что даст нам новое оружие для победы над АЗ.

Список литературы находится в редакции.

Весенняя оториноларингологическая конференция: в фокусе препараты компании Glenmark

14-15 мая в Одессе в рамках ежегодной традиционной весенней конференции с международным участием Украинского научного медицинского общества врачей-оториноларингологов «Современные технологии диагностики и лечения в оториноларингологии» состоялась масштабная научная конференция, на которой зарубежные и отечественные эксперты представили новейшие достижения в лечении ЛОР-патологии. Среди множества интересных и информативных докладов пристальное внимание делегатов привлекли выступления, раскрывавшие особенности и преимущества применения препаратов, представляемых компанией «Гленмарк Фармасьютикалз Лтд», с позиций доказательной медицины.

Первое сообщение в серии ярких выступлений представила **доктор медицинских наук Инна Владимировна Гогунская (ГУ «Институт отоларингологии им. А.И. Коломийченко НАМН Украины», г. Киев)**. Ее доклад был посвящен месту фиксированной комбинации интраназального кортикостероида и интраназального антигистаминного препарата в лечении аллергического ринита. В настоящее время во всем мире пациенты с аллергическим ринитом (АР) подвержены воздействию основного респираторного аллергена – пыльцы. Другие аллергены, в том числе бытовые (шерсть домашних животных, перья птиц, клещи домашней пыли, плесень) и пищевые (самые разнообразные фрукты, овощи, орехи, семена), также могут стать причиной АР в связи с наличием перекрестной аллергической реакции. В соответствии со стандартом диагностики АР каждому пациенту должны быть выполнены кожные тесты с основными группами аллергенов, определены специфические иммуноглобулины (Ig) E (при невозможности проведения провокационных тестов).

Основное место в лечении пациента с АР отводится нивелированию контакта с аллергенами или уменьшению его продолжительности. На сегодняшний день доказано, что АР является значимым фактором риска развития бронхиальной астмы и существенного снижения качества жизни, поэтому все согласительные документы по лечению пациента с АР предполагают обязательное назначение медикаментозных препаратов. В международном согласительном документе «Аллергический ринит и его влияние на астму» (Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma ARIA) уделяется большое внимание вопросам фармакотерапии пациента с АР. Согласно положениям этого руководства, предусматривается применение антигистаминных препаратов (пероральных или интраназальных) и/или деконгестантов, антагонистов лейкотриеновых рецепторов для лечения интермиттирующего АР. При этом выбор препарата определяется степенью тяжести заболевания. Например, при среднетяжелом/тяжелом течении интермиттирующего АР целесообразно назначать антигистаминные средства (перорально или интраназально) и/или деконгестанты либо отдать предпочтение интраназальным глюкокортикоидам (ГК), антагонистам лейкотриеновых рецепторов. При таком АР рекомендуется провести повторное обследование пациента через 2-4 недели. Если терапия недостаточно эффективна, следует перейти на более сильный препарат, а при удовлетворительном результате – продолжить лечение в течение месяца.

При легком/среднетяжелом/тяжелом течении персистирующего ринита назначают интраназальные ГК, антигистаминные средства (пероральные или интраназальные) или антагонисты лейкотриеновых рецепторов. В данном случае повторное обследование проводят через 2-4 недели, при улучшении самочувствия терапию продлевают еще на месяц. В случае неудовлетворительного результата рекомендуется пересмотреть диагноз, оценить соответствие назначенной терапии установленному диагнозу, рассмотреть возможность присоединения бактериальной инфекции. Следующим шагом в лечении персистирующего АР может стать добавление или увеличение дозы интраназальных ГК, рассмотрение целесообразности консультации аллерголога, пульмонолога, ЛОР-специалиста хирургического профиля.

Докладчик представила результаты многоцентрового открытого рандомизированного параллельного сравнительного исследования эффективности, безопасности и переносимости назального спрея, содержащего фиксированные комбинации азеластина гидрохлорида и мометазона фуроата, по сравнению с монокомпонентными назальными спреями азеластина и мометазона фуроата в лечении больных сезонным АР. В данном исследовании убедительно доказано превосходство комбинированного ингаляционного препарата, состоящего из ГК и топического антигистаминного средства, над монокомпонентными медикаментами, содержащими эти действующие вещества в отдельности. Установлено, что эффективность фиксированной комбинации азеластина гидрохлорида и мометазона фуроата превосходит таковую монокомпонентных средств, а также сопровождается высокой приверженностью пациентов к лечению. В качестве примера такой высокоэффективной комбинации И.В. Гогунская привела препарат Гленспрей Актив (компания-производитель «Гленмарк Фармасьютикалз Лтд»), одна доза которого содержит 50 мкг мометазона фуроата и 140 мкг азеластина гидрохлорида. Среди различных преимуществ Гленспрея Актив докладчик особо выделила эффективность и безопасность лекарственного средства, а также быстрое начало действия – спустя 15 мин после введения препарата исчезает заложенность носа. Такую особенность препарату придает наличие азеластина, именно он ускоряет действие ГК.

Завершая свое выступление, Инна Владимировна подчеркнула, что лечение пациента с АР посредством фиксированной комбинации интраназального ГК (мометазона фуроата) и антигистаминного средства (азеластина гидрохлорида) более эффективно, чем монотерапия этими препаратами в отдельности. Отсутствие положительной динамики от изолированного приема интраназального стероида / антигистаминного средства является показанием для топического применения фиксированной комбинации – мометазона фуроата / азеластина гидрохлорида (Гленспрей Актив) в виде назального спрея.

Выступление **заведующего кафедрой оториноларингологии Одесского национального медицинского университета, доктора медицинских наук, профессора Сергея Михайловича Пухлика** раскрыло преимущества клинического применения препаратов, эффективность и безопасность которых подтверждена данными доказательной медицины. В своем докладе «Выбор оптимального антигистаминного препарата для лечения АР» профессор уделил большое внимание рекомендациям ARIA, обновленным в 2016 г. Данные рекомендации представляют собой основу для принятия рациональных информированных решений пациентами, родителями, клиницистами и другими специалистами в области здравоохранения. Последний пересмотр рекомендаций ARIA коснулся следующих пяти вопросов по лечению пациента с АР:

Вопрос № 1. *Следует ли применять для лечения пациента с АР комбинацию интраназальных H1-блокаторов гистаминовых рецепторов и интраназальных ГК вместо монотерапии интраназальными ГК?*

Пациентам с сезонным АР в качестве возможной терапии предлагается комбинация интраназального ГК

и интраназального Н1-блокатора гистаминовых рецепторов. Пациентам с круглогодичным АР в качестве возможной терапии рекомендуется комбинация интраназального ГК и интраназального Н1-блокатора гистаминовых рецепторов.

Вопрос № 2. *Следует ли применять для лечения пациента с АР комбинацию интраназальных Н1-блокаторов гистаминовых рецепторов и интраназальных ГК вместо монотерапии интраназальными Н1-блокаторами гистаминовых рецепторов?*

Пациентам с сезонным АР в качестве возможной терапии рекомендуется комбинация интраназального ГК и интраназального Н1-блокатора гистаминовых рецепторов, а не просто монотерапия интраназальным Н1-блокатором.

Комментируя вышеуказанные обновленные положения руководства ARIA, докладчик подчеркнул, что благодаря усилиям современной фармакологии практикующие врачи могут применять в своей повседневной деятельности комбинированные противоаллергические препараты, составляющие компоненты которых взаимно потенцируют действие друг друга. Ярким примером эффективной и безопасной комбинации противоаллергических средств является сочетание мометазона фуроата и азеластина гидрохлорида, известное под торговым названием Гленспрей Актив. В настоящее время в международной медицинской литературе опубликовано более 200 исследований и научных работ, доказывающих высокую эффективность и безопасность интраназального спрея азеластина. Азеластин практически не всасывается слизистой носа, поэтому он не оказывает системного действия и не вызывает тахифилаксии. Еще одним преимуществом препарата Гленспрей Актив является быстрое начало действия – уже через 15 мин после интраназального введения уменьшаются зуд, заложенность в носу, ринорея. Эксперты допускают эмпирическое назначение препарата, поскольку в многочисленных исследованиях доказана эффективность этого средства как при сезонном, так и при круглогодичном АР. Например, в 2011-2015 гг. в Индии проведено масштабное многоцентровое открытое рандомизированное сравнительное исследование (n=560), в котором доказана высокая эффективность, безопасность и переносимость комбинированного назального спрея, содержащего 140 мг азеластина гидрохлорида и 50 мкг мометазона фуроата по сравнению с монотерапией одним из них (азеластином/мометазоном фуроатом) сезонного АР.

Вопрос № 3. *Следует ли применять для лечения пациента с АР блокаторы лейкотриеновых рецепторов вместо пероральных Н1-блокаторов гистаминовых рецепторов?*

Пациентам с сезонным АР в качестве возможной терапии рекомендуется применение блокаторов лейкотриеновых рецепторов или пероральных Н1-блокаторов гистаминовых рецепторов. Пациентам с круглогодичным АР в качестве возможной терапии предлагается назначение пероральных Н1-блокаторов гистаминовых рецепторов, а не ингибиторов лейкотриеновых рецепторов.

В качестве примера эффективного и безопасного блокатора лейкотриеновых рецепторов докладчик привел препарат Глемонт таблетки жевательные, («Гленмарк Фармасьютикалз Лтд»), содержащий монтелукаст. Глемонт в отличие от антигистаминных препаратов действует на всей протяженности дыхательных путей и усиливает контроль над симптомами заболевания, улучшает прогноз при сезонном и круглогодичном АР. Глемонт можно назначать детям в возрасте от 2 до 5 лет (1 жевательная таблетка по 4 мг 1 р/сут), от 6 до 14 лет (1 жевательная таблетка по 5 мг 1 р/сут), а также подросткам (в возрасте старше 15 лет) и взрослым (по 1 таблетке по 10 мг 1 р/сут).

Вопрос № 4. *Следует ли применять в лечении пациента с АР интраназальные Н1-блокаторы гистаминовых рецепторов вместо интраназальных ГК?*

Пациентам с сезонным и круглогодичным АР в качестве возможной терапии рекомендуются интраназальные ГК, а не интраназальные Н1-блокаторы гистаминовых рецепторов.

Вопрос № 5. *Следует ли применять в лечении пациента с АР интраназальную форму Н1-блокаторов гистаминовых рецепторов вместо пероральной?*

Пациентам с сезонным и круглогодичным АР в качестве возможной терапии предлагается либо интраназальные, либо пероральные Н1-блокаторы гистаминовых рецепторов.

В заключение своего выступления профессор С.М. Пухлик подчеркнул, что эффективность внедрения рекомендаций ARIA лечения пациентов с АР в разных странах зависит, в частности, от наличия соответствующих медицинских возможностей (диагностических, терапевтических, необходимого оборудования) и ресурсов органов здравоохранения, а также культурных различий и информированности врачей.

Особый интерес у слушателей вызвал доклад **заведующего кафедрой оториноларингологии с курсом хирургии головы и шеи Ивано-Франковского национального медицинского университета, доктора медицинских наук, профессора Василия Ивановича Поповича** «Обновленные рекомендации по лечению АР». В начале выступления Василий Иванович подчеркнул, что относительно недавно разработаны отечественные рекомендации по лечению этого заболевания, а также опубликовано обновленное руководство ARIA (2016), с основными положениями которого докладчик ознакомил участников конференции.

Согласно принятым нормам, установить клинический диагноз АР можно без дополнительного диагностического тестирования. Также клинический диагноз АР является достаточно веским основанием для назначения фармакотерапии. Современное фармакологическое лечение пациента с АР основывается на принципе персонификации – необходимости лечения не просто аллергического заболевания, а именно АР у конкретного больного, поскольку пациенты с одинаковой патологией могут иметь разные варианты течения заболевания и разнообразные сопутствующие патологии. Поэтому при лечении пациента с АР возможны отклонения от предлагаемого канона.

Современный алгоритм фармакологического лечения пациента с АР представляет собой ступенчатую схему терапии, необходимую для достижения полного клинического контроля над течением заболевания при условии применения минимального количества медикаментов. Выбор медикаментозных препаратов зависит от тяжести течения АР. При легком интермиттирующем течении препаратами выбора являются пероральный или интраназальный Н1-блокаторы гистаминовых рецепторов или деконгенстант. Среднетяжелое и тяжелое течение интермиттирующего АР является показанием для назначения перорального/интраназального Н1-блокатора гистаминовых рецепторов или интраназального ГК, возможно, в комбинации с деконгестантом, а также ингибитора лейкотриеновых рецепторов.

При персистирующем течении заболевания используется схожая ступенчатая схема фармакотерапии. Терапию легкого персистирующего АР следует начинать с назначения перорального/интраназального Н1-блокатора гистаминовых рецепторов, возможна его комбинация с интраназальным ГК, при необходимости можно применять ингибиторы лейкотриеновых рецепторов. Основой лечения среднетяжелого персистирующего АР является комбинированная интраназальная терапия ГК и антигистаминными препаратами (топическим или системным), также можно назначать ингибитор лейкотриеновых рецепторов. Если при контрольном осмотре через 2-4 недели отмечается недостаточная эффективность назначенной терапии, то эффективность лечения повышают за счет назначения препаратов, не применявшихся на первом этапе. Кроме того, при выраженной ринорее целесообразен дополнительный прием ипратропия бромида, а при сильной заложенности носа – деконгестантов или пероральных ГК (краткий курс). Докладчик подчеркнул, что деконгестанты не являются средствами этиотропной терапии, они применяются в качестве симптоматической меры, необходимой для быстрого улучшения состояния пациентов. Препараты этой группы назначаются на протяжении всего 3-4 дней до развития стойкого эффекта этиотропных лекарственных средств.

При необходимости проведения длительного лечения пациента с АР следует отдавать предпочтение комбинированным препаратам, например фиксированной комбинации мометазона фуроата и азеластина гидрохлорида (назальный спрей Гленспрей Актив, «Гленмарк Фармасьютикалз Лтд») или монтелукаста натрия и левоцетиризина гидрохлорида (назальный спрей Гленцет Эдванс, «Гленмарк Фармасьютикалз Лтд»).

Критериями эффективности проводимой терапии являются нивелирование/уменьшение симптомов АР (заложенности носа, ринореи, чихания), восстановление обоняния, повышение качества жизни (появление способности адекватно работать,

Продолжение на стр. 52.

Весенняя оториноларингологическая конференция: в фокусе препараты компании Glenmark

Продолжение. Начало на стр. 50.

учиться и отдыхать). Результативная терапия АР позволяет предотвратить переход этого заболевания в бронхиальную астму и предупредить развитие коморбидной патологии, разнообразных осложнений (медикаментозного ринита, аллергии к лекарственным препаратам, грибковых поражений). Добиться быстрого и успешного нивелирования симптомов АР можно при помощи фармакопрепаратов, обладающих значительной доказательной базой, Гленспрей Актив, Гленцет Едванс.

В докладе «Лечение больных острым средним и диффузным наружным отитом местным комплексным препаратом Кандибиотик» **Петр Степанович Павлюк (г. Львов)** представил результаты наблюдения за 20 больными. Всем пациентам при обращении, а также на 7-й день заболевания, помимо уточнения жалоб и объективного осмотра, проводили традиционное обследование ЛОР-органов: отомикроскопию (или эндоскопическое исследование), аудиометрию, тимпанометрию, а также бактериологическое исследование ушных выделений с определением чувствительности к антибиотикам. В обследованной популяции главными признаками острого диффузного отита являлись дискомфорт/зуд в ушах, выделения из ушей, отек и гиперемия кожи наружного слухового хода и прилегающих тканей. Острый средний отит сопровождался оталгией, повышением температуры тела, развитием отека и гиперемии барабанной перепонки, появлением жидкости в барабанной полости.

Аудиометрично на момент обращения у 95% пациентов диагностирована кондуктивная тугоухость с повышением порога воздушного проведения до 10-15 дБ. У одного (5%) больного имели место явления смешанной тугоухости: зафиксировано повышение порога костного проведения на высоких частотах до 25 дБ. У большинства пациентов (75%) при проведении импедансометрии получены тимпанограммы типа As, в 25% случаев изменения тимпанограммы соответствовали типу В. По данным бактериологического исследования в секрете, полученном из пораженного уха, доминировали *Staphylococcus epidermidis* (35%) и грибы *Candida albicans* (25%), несколько реже выявляли *Candida nero* (15%), *Enterobacter cloacae* (10%), *Pseudomonas aeruginosa* (10%) и *Acinetobacter lwoffii* (5%).

В связи с выявлением такого разнообразного спектра возбудителей больным назначали универсальный препарат Кандибиотик, действие которого осуществляется сразу в трех направлениях: этиологическом, патогенетическом и симптоматическом. Такая универсальность действия обусловлена грамотно подобранным составом препарата: капли Кандибиотика содержат 2% лидокаин, нивелирующий боль, беклометазон, купирующий воспалительный процесс, хлорамфеникол, воздействующий на патогенные бактерии, и клотримазол, подавляющий рост грибковой микрофлоры. Этот препарат можно применять в педиатрической и взрослой практике: детям в возрасте 2-12 лет его назначают по 2 капли 4 р/сут на протяжении 5 дней, у взрослых и детей старше 12 лет Кандибиотик применяют по 3-4 капли 3-4 р/сут в течение 5-7 дней. Докладчик заострил внимание участников конференции на том факте, что отек кожи при диффузном отите препятствует проникновению лекарственных средств во внутренние участки наружного слухового прохода, поэтому перед применением Кандибиотика необходимо осуществлять регулярное очищение этой анатомической области.

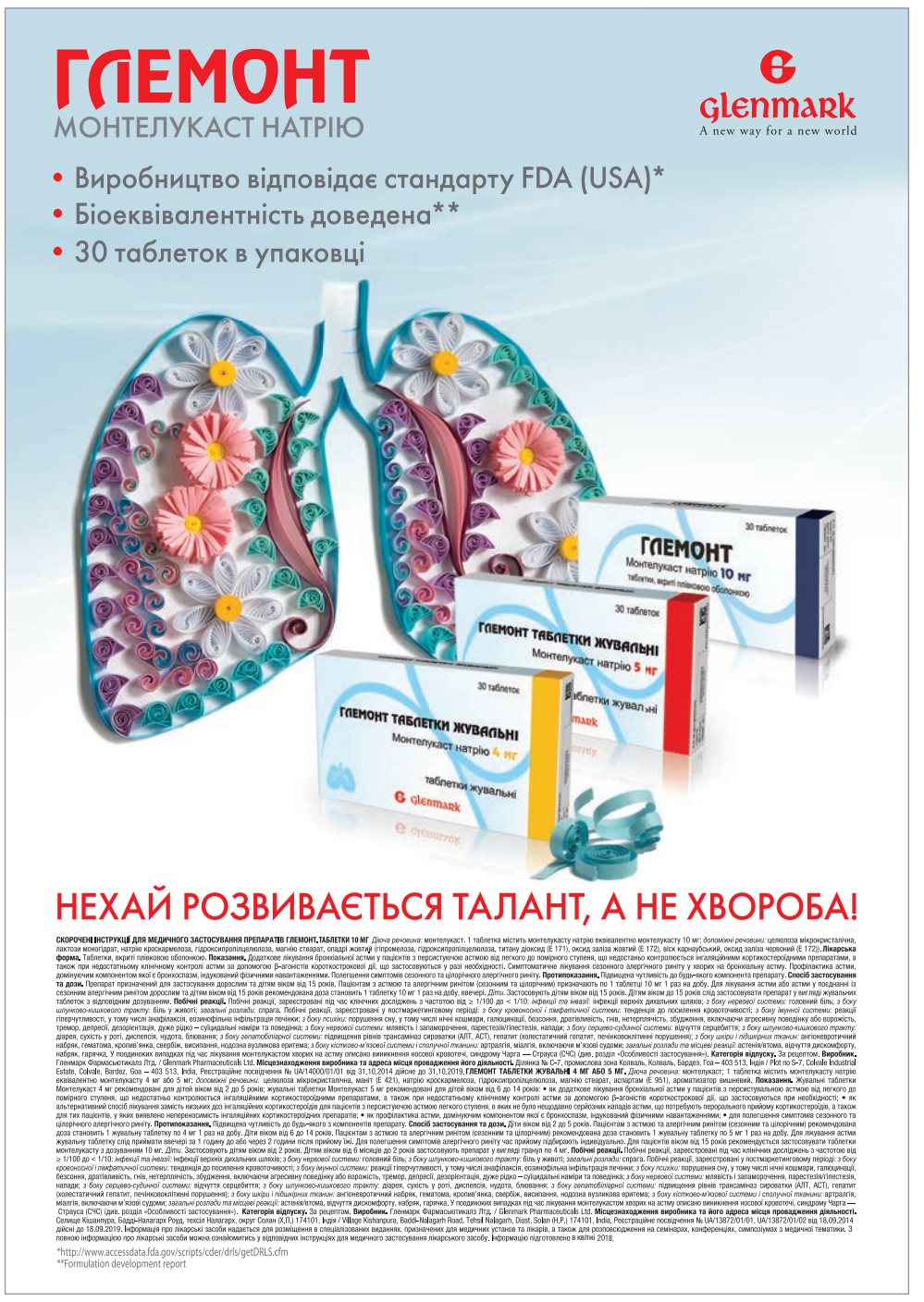
После завершения 7-10-дневного курса лечения препаратом Кандибиотик все пациенты отмечали уменьшение интенсивности боли, зуда и чувства дискомфорта в ушах, общих проявлений интоксикации, улучшился слух. Положительные изменения наблюдались при объективном и инструментальном исследованиях: наружный слуховой проход освобождался от выделений, уменьшался отек, исчезала гиперемия кожи, барабанная перепонка приобретала серый цвет, нормализировалась ее толщина, жидкость в барабанной полости рассасывалась. Эффективность терапии подтверждалась данными аудиометрии, тимпанометрии, а также результатами бактериологического исследования. Все больные на 7-10-й день лечения отмечали субъективное улучшение слуха, что сопровождалось исчезновением явлений кондуктивной тугоухости на аудиограмме: в 80% случаев зафиксирована тимпанограмма типа А, в 20% случаев – типа As.

Таким образом, комплексный препарат Кандибиотик оказался высокоэффективным средством для лечения больных острым средним и диффузным наружным отитом.

Конференция имела огромный успех у практикующих врачей и молодых специалистов. Все участники форума с нетерпением ждут следующей встречи в рамках очередной, теперь уже осенней, конференции Украинского научного медицинского сообщества врачей-оториноларингологов.

В рамках конференции при поддержке компании «Гленмарк Фармасьютикалз ЛтД» был проведен круглый стол, посвященный современным подходам терапии пациентов с АР. По итогам заседания была подписана резолюция.

Подготовила ***Лада Матвеева***



СКОРОЧЕНІ ІНСТРУКЦІЇ ДЛЯ МЕДИЧНОГО ЗАСТОСУВАННЯ ПРЕПАРАТІВ ГЛЕМОНТ, ТАБЛЕТКИ 10 МГ *Діюча речовина:* монтелукаст. 1 таблетка містить монтелукасту натрію еквівалентно монтелукасту 10 мг; *допоміжні речовини:* целюлоза мікрокристалічна, лактози моногідрат, натрію кроскармелоза, гідроксипропілцелюлоза, магнію стеарат, опадрі жовтий (гіпромелоза, гідроксипропілцелюлоза, титану діоксид (Е 171), оксид заліза жовтий (Е 172), віск карнаубський, оксид заліза червоний (Е 172)).**Лікарська форма,** Таблетки, вкриті плівковою оболонкою. **Показання,** Додаткове лікування бронхіальної астми у пацієнтів з персистуючою астмою від легкого до помірного ступеня, що недостатньо контролюється інгаляційними кортикостероїдними препаратами, а також при недостатньому клінічному контролі астми за допомогою β-агоністів короткострокової дії, що застосовуються у разі необхідності. Симптоматичне лікування сезонного алергічного риніту у хворих на бронхіальну астму. Профілактика астми, домінуючим компонентом якої є бронхоспазм, індукований фізичними навантаженнями. Полегшення симптомів сезонного та цілорічного алергічного риніту. **Протипоказання,** Підвищена чутливість до будь-якого компонента препарату. **Спосіб застосування та дози,** Препарат призначений для застосування дорослим та дітям віком від 15 років. Пацієнтам з астмою та алергічним ринітом (сезонним та цілорічними) призначають по 1 таблетці 10 мг 1 раз на добу. Для лікування астми або астми у поєднанні із сезонним алергічним ринітом дорослим та дітям віком від 15 років рекомендована доза становить 1 таблетку 10 мг 1 раз на добу, ввечері. *Діти.* Застосовують дітям віком від 15 років. Дітям віком до 15 років слід застосовувати препарат у вигляді жувальних таблеток з відповідним дозуванням. **Побічні реакції,** Побічні реакції, зареєстровані під час клінічних досліджень з частотою від ≥ 1/100 до < 1/10: *інфекції та інвазії:* інфекції верхніх дихальних шляхів; *з боку нервової системи:* головний біль; *з боку шлунково-кишкового тракту:* біль у животі; *загальні розлади:* спрага. Побічні реакції, зареєстровані у постмаркетинговому періоді: *з боку кровоносної і лімфатичної системи:* тенденція до посилення кровоточивості; *з боку імунної системи:* реакції гіперчутливості, у тому числі анафілаксія, еозинофільна інфільтрація печінки; *з боку психіки:* порушення сну, у тому числі нічні кошмари, галюцинації, безсоння, дратівливість, збудження, включаючи агресивну поведінку або ворожість, тремор, депресії, дезорієнтація, дуже рідко – суїцидальні наміри та поведінка; *з боку нервової системи:* млявість і запаморочення, парестезія/гіпестезія, напади; *з боку серцево-судинної системи:* відчуття серцебиття; *з боку шлунково-кишкового тракту:* діарея, сухість у роті, диспепсія, нудота, блювання; *з боку гепатобіліарної системи:* підвищення рівнів трансамconsiderаз сироватки (АЛТ, АСТ), гепатит (холестатичний гепатит, печінковоклітинні порушення); *з боку шкіри і підшкірних тканин:* ангіоневротичний набряк, гематома, кропив'янка, свербіж, висипання, набряк вузликова еритема; *з боку кістково-м'язової системи і сполучної тканини:* артралгія, міалгія, включаючи м'язові судоми; *загальні розлади та місцеві реакції:* астенія/втома, відчуття дискомфорту, набряк, гарячка. У поодиноких випадках під час лікування монтелукастом хворих на астму описано виникнення носової кровотечі, синдрому Чарга — Страуса (СЧС) (див. розділ «Особливості застосування»). **Категорія відпуску,** За рецептом. **Виробник,** Гленмарк Фармасьютикалз Лтд. / Glenmark Pharmaceuticals Ltd. **Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності,** Ділянка № С-7, промислова зона Колвалъ, Колвалъ, Бардез, Гоа – 403 513, Індія / Plot no.C-7, Colvale Industrial Estate, Colvale, Bardez, Goa – 403 513, India. Реєстраційне посвідчення № UA/14000/01/01 від 31.10.2014 дійсне до 31.10.2019.**ГЛЕМОНТ ТАБЛЕТКИ ЖУВАЛЬНІ 4 МГ АБО 5 МГ,** *Діюча речовина:* монтелукаст; 1 таблетка містить монтелукасту натрію еквівалентно монтелукасту 4 мг або 5 мг; *допоміжні речовини:* целюлоза мікрокристалічна, маніт (Е 421), натрію кроскармелоза, гідроксипропілцелюлоза, магнію стеарат, аспартам (Е 951), ароматизатор вишневий. **Показання,** Жувальні таблетки Монтелукаст 4 мг рекомендовані для дітей віком від 2 до 5 років; жувальні таблетки Монтелукаст 5 мг рекомендовані для дітей віком від 6 до 14 років: • як додаткове лікування бронхіальної астми у пацієнтів з персистуючою астмою від легкого до помірного ступеня, що недостатньо контролюється інгаляційними кортикостероїдними препаратами, а також при недостатньому клінічному контролі астми за допомогою β-агоністів короткострокової дії, що застосовуються при необхідності; • як альтернативний спосіб лікування замість низьких доз інгаляційних кортикостероїдів для пацієнтів з персистуючою астмою легкого ступеня, в яких не було неодмінно серйозних нападів астми, що потребують пероорального прийому кортикостероїдів, а також для тих пацієнтів, у яких виявлено непереносимість інгаляційних кортикостероїдних препаратів; • як профілактика астми, домінуючим компонентом якої є бронхоспазм, індукований фізичними навантаженнями; • для полегшення симптомів сезонного та цілорічного алергічного риніту. **Протипоказання,** Підвищена чутливість до будь-якого з компонентів препарату. **Спосіб застосування та дози,** Для дітей віком від 2 до 5 років. Пацієнтам з астмою та алергічним ринітом (сезонним та цілорічним) рекомендована доза становить 1 жувальну таблетку по 4 мг 1 раз на добу. Діти віком від 6 до 14 років. Пацієнтам з астмою та алергічним ринітом (сезонним та цілорічним) рекомендована доза становить 1 жувальну таблетку по 5 мг 1 раз на добу. Для лікування астми жувальну таблетку слід приймати ввечері за 1 годину до або через 2 години після прийому їжі. Для полегшення симптомів алергічного риніту час прийому підбирають індивідуально. Для пацієнтів віком від 15 років рекомендується застосовувати таблетки монтелукасту з дозуванням 10 мг. *Діти.* Застосовують дітям віком від 2 років. Дітям віком від 6 місяців до 2 років застосовують препарат у вигляді гранул по 4 мг. **Побічні реакції,** Побічні реакції, зареєстровані під час клінічних досліджень з частотою від ≥ 1/100 до < 1/10: *інфекції та інвазії:* інфекції верхніх дихальних шляхів; *з боку нервової системи:* головний біль; *з боку шлунково-кишкового тракту:* біль у животі; *загальні розлади:* спрага. Побічні реакції, зареєстровані у постмаркетинговому періоді: *з боку кровоносної і лімфатичної системи:* тенденція до посилення кровоточивості; *з боку імунної системи:* реакції гіперчутливості, у тому числі анафілаксія, еозинофільна інфільтрація печінки; *з боку психіки:* порушення сну, у тому числі нічні кошмари, галюцинації, безсоння, дратівливість, гнів, нетерплячість, збудження, включаючи агресивну поведінку або ворожість, тремор, депресії, дезорієнтація, дуже рідко – суїцидальні наміри та поведінка; *з боку нервової системи:* млявість і запаморочення, парестезія/гіпестезія, напади; *з боку серцево-судинної системи:* відчуття серцебиття; *з боку шлунково-кишкового тракту:* діарея, сухість у роті, диспепсія, нудота, блювання; *з боку гепатобіліарної системи:* підвищення рівнів трансаміназ сироватки (АЛТ, АСТ), гепатит (холестатичний гепатит, печінковоклітинні порушення); *з боку шкіри і підшкірних тканин:* ангіоневротичний набряк, гематома, кропив'янка, свербіж, висипання, набряк вузликова еритема; *з боку кістково-м'язової системи і сполучної тканини:* артралгія, міалгія, включаючи м'язові судоми; *загальні розлади та місцеві реакції:* астенія/втома, відчуття дискомфорту, набряк, гарячка. У поодиноких випадках під час лікування монтелукастом хворих на астму описано виникнення носової кровотечі, синдрому Чарга — Страуса (СЧС) (див. розділ «Особливості застосування»). **Категорія відпуску,** За рецептом. **Виробник,** Гленмарк Фармасьютикалз Лтд. / Glenmark Pharmaceuticals Ltd. **Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності,** Селкше Кишанпура, Бадді-Налагарх Роуд, техсіл Налагарх, округ Солан (Х.П.) 174101, Індія / Village Kishanpura, Baddi-Nalagarh Road, Tehsil Nalagarh, Distt. Solan (H.P.) 174101, India. Реєстраційне посвідчення № UA/13872/01/01, UA/13872/01/02 від 18.09.2014 дійсні до 18.09.2019. Інформація про лікарські засоби надається для розміщення в спеціалізованих виданнях, призначених для медичних установ та лікарів, а також для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики. З повною інформацією про лікарські засоби можна ознайомитись у відповідних інструкціях для медичного застосування лікарського засобу. Інформацію підготовлено в квітні 2018.

*http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/drls/getDRLS.cfm
**Formulation development report

РЕЗОЛЮЦІЯ
круглого столу провідних спеціалістів
Рекомендації щодо вибору терапії у пацієнтів з алергічним ринітом, м. Одеса

Дана резолюція носить рекомендаційний характер для оптимізації підходів до лікування пацієнтів із сезонним АР (САР) у практиці оториноларингологів, алергологів, терапевтів, педіатрів та сімейних лікарів.

Учасники круглого столу вважають за доцільне враховувати наведені нижче рекомендації в практичній діяльності оториноларингологів, алергологів, лікарів сімейної медицини та терапевтів.

1. Медикаментозна корекція АР має на меті полегшення симптомів, покращення якості та продуктивності життя за умов мінімально необхідного об'єму лікування.

2. Вибір терапії є індивідуальним та залежить від перебігу захворювання. Середня і тяжка форми АР потребують комплексного підходу, зокрема застосування комбінованих препаратів для одночасного впливу на основні ланки алергічного запалення.

3. У пацієнтів з середньою та тяжкою формами САР для прискорення настання ефекту як стартову терапію рекомендувати комбінацію топічного ІКС та інтраназального антигістамінного (ІНАГ) препарату (наприклад комбінацію мометазонуфуроату та азеластину гідрохлориду). Застосування цих препаратів в одному пристрої має клінічну перевагу у порівнянні з монотерапією ІКС або ІНАГ.

4. Пацієнтам з САР як можливу системну симптоматичну терапію рекомендувати застосування або блокаторів ЛТ-рецепторів, або пероральних Н1-блокаторів. Вибір залежатиме, зокрема, від вподобань пацієнта: блокатори ЛТ-рецепторів рекомендовані дорослим і дітям із САР і дошкільнятам з персистуючим АР з урахуванням безпеки та задовільної переносимості, антигістамінні препарати рекомендовані дорослим і дітям з сезонним АР і дошкільнятам з персистуючим АР з точки зору вартості.

5. Для пацієнтів із супутньою патологією АР та БА рекомендувати фіксовану комбінацію монтелукасту та левоцетиризину для більш швидкого досягнення контролю симптомів АР та полегшення симптомів БА. Після досягнення контролю розглянути можливість відміни левоцетиризину та застосування монтелукасту на більш тривалий період.

6. Доцільно включення фіксованих комбінацій МФ+АГ (в одному пристрої) та монтелукаст+левоцетиризин (в одній таблетці) в клінічні рекомендації з лікування АР.

7. Організувати міждисциплінарні освітні програми для лікарів різних спеціальностей (оториноларингологів, алергологів, терапевтів і лікарів загальної практики) з метою підвищення рівня їх обізнаності про сучасні підходи щодо діагностики та раціональної терапії АР.

Пухлик Сергій Михайлович, д.м.н., професор; Абизов Рустем Адільович, д.м.н., професор; Березнюк Володимир Васильович, д.м.н., професор; Безшапочний Сергій Борисович, д.м.н., професор; Косаковський Анатолій Лук'янович, д.м.н., професор; Гогунська Інна Володимирівна, д.м.н.; Самбур Марина Борисівна, д.м.н.; Дєєва Юлія Валеріївна, д.м.н., професор; Міщанчук Ніна Сергіївна, д.м.н.

G. Egawa, K. Kabashima

Бар'єрна дисфункція при шкірних формах алергії

Шкіра покриває всю поверхню тіла людини, захищаючи її від різноманітних зовнішніх впливів. Порушення епідермального бар'єра призводить до посилення проникнення крізь нього антигенів довкілля та створює умови для розвитку запалення. Ці ланки патогенезу зумовлюють взаємодію зовнішніх антигенів з імунними клітинами організму, що може спричинити системну імунну відповідь [1].

Подібний шлях називається гіпотезою «ззовні всередину» (outside-to-inside), яка пояснює зв'язок між дисфункцією шкірного бар'єра (ШБ) та підвищеним ризиком розвитку алергічних хвороб включно з атопічним дерматитом (АД), бронхіальною астмою (БА), харчовою алергією та алергічним ринітом [2, 3]. Тривале запалення шкіри, у свою чергу, спричиняє подальше ослаблення ШБ, що дозволяє припустити наявність хибного кола за участю ШБ та імунної системи (так звана гіпотеза ззовні всередину та знову назовні, outside-to-inside-and-back-to-outside) [4, 5]. Ці спостереження свідчать, що підтримання функції ШБ є важливим не тільки для ефективного лікування алергічних хвороб, а й для запобігання їх розвитку.

Бар'єрна функція шкіри передусім залежить від стану та функціонування рогового шару (РШ) – зовнішнього шару епідермісу (рис. 1A). РШ утворюється в результаті кератинізації – суворо регульованих процесів диференціації кератиноцитів [6]. Під час кератинізації кератиноцити проходять крізь чотири шари епідермісу: базальний, шипуватий, зернистий шар (ЗШ) та власне роговий. У ЗШ кератиноцити починають продукувати два різновиди оточених мембраною гранул: кератогіалінові гранули та ламелярні (пластинчасті) тільця (рис. 1B).

Кератогіалінові гранули містять внутрішньоклітинні компоненти РШ (філагрин, лорікрин, кератинові волокна), у той час як ламелярні тільця включають позаклітинні складники (ліпіди, корнеодесмозин, калікреїни). У РШ кератиноцити втрачають ядро, стають пласкими і перетворюються на корнеоцити. Одночасно клітинні мембрани корнеоцитів заміщуються специфічними бар'єрними структурами – так званим роговим конвертом (РК). У процесі руху від ЗШ до РШ ламелярні тільця виходять у міжклітинний простір між корнеоцитами та заповнюють його ліпідами. Ці структури часто характеризують як «цеглини» (корнеоцити) та «цемент» (міжклітинні ліпіди) (рис. 1C).

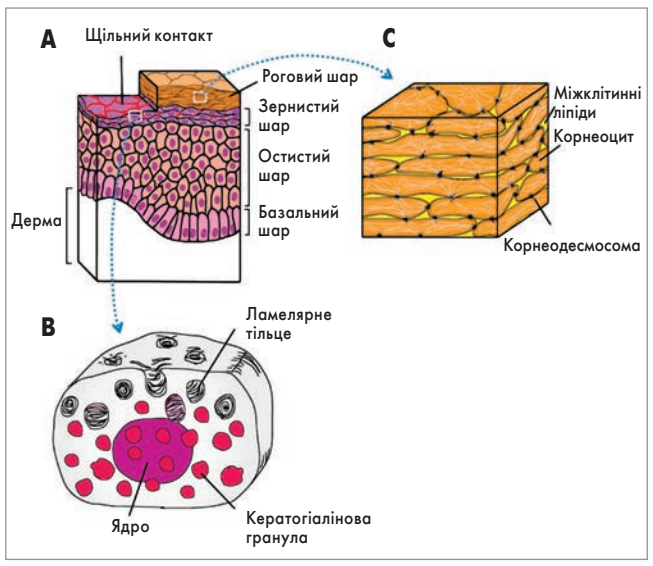


Рис. 1. Структура епідермісу. Червона лінія демонструє щільні контакти в ЗШ (A). Вигляд клітини ЗШ (B). «Цеглини» та «цемент» РШ (C)

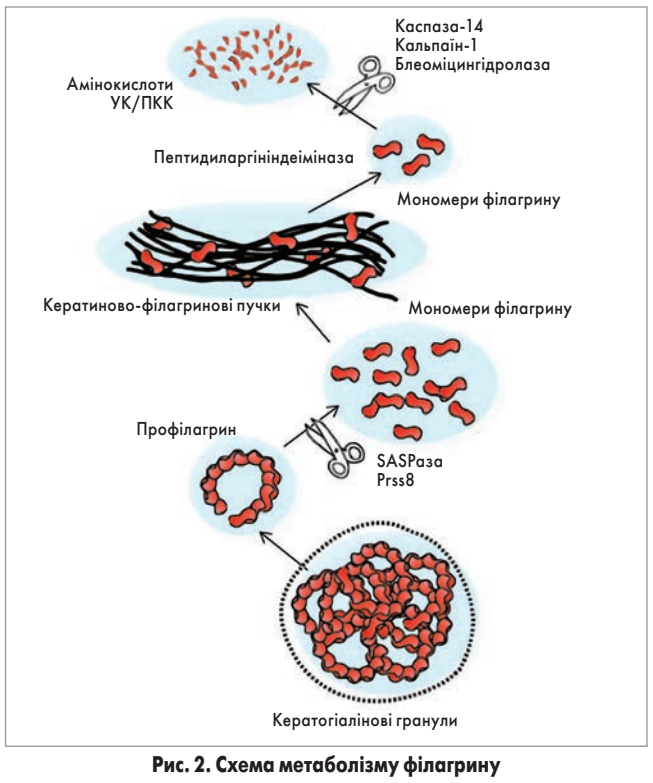


Рис. 2. Схема метаболізму філагрину

Утворення бар'єра РШ включає п'ять основних етапів, кожен з яких певним чином пов'язаний з розвитком дерматологічних форм алергії: метаболізм філагрину; формування РК; утворення міжклітинних ліпідів; функціонування корнеодесмосом; злущування корнеоцитів.

Метаболізм філагрину

Філагрин та його метаболіти є ключовими речовинами для підтримання нормальної бар'єрної функції шкіри (рис. 2) [7, 8]. У ЗШ філагрин продукується у вигляді полімеру профілагрину, у молекулі якого сполучені 10-12 витків відповідного мономеру. Профілагрин зберігається в кератогіалінових гранулах, а в процесі переходу від ЗШ до РШ розщеплюється з утворенням мономерів за допомогою протеаз CAP1/Prss8 та SASPази/ASPRV1 [9, 10]. Далі мономери філагрину зв'язуються з волокнами кератину; ці пучки є фундаментальною структурою корнеоцитів. У верхніх рівнях РШ філагрин знову вивільняється зі зв'язків з кератином та підлягає подальшому метаболізму, у процесі якого найважливішим є цитрулінування філагрину та кератину за допомогою ферменту пептидиларгініндеіміназа [11]. Вивільнені мономери філагрину деградують до вільних амінокислот, у т. ч. глутаміну, аргініну та гістидину, а далі перетворюються на уроканову (УК) та піролідинкарбоксильну (ПКК) кислоти. Цей процес опосередкований іншими протеазами, серед яких каспаза-14, кальпаїн-1 та блеоміцингідролаза [12, 13]. УК є важливим хромофором РШ, що абсорбує ультрафіолет та бере участь у підтриманні кислого pH шкіри [14]. Нещодавнє дослідження показало, що УК достовірно знижує експресію костимуляторних молекул на дендритних клітинах та збільшує їх спроможність індукувати формування регуляторних Т-лімфоцитів [15]. У свою чергу, ПКК є одним з головних складників природного зволожуючого фактора, що відповідає за утримання води у РШ. Таким чином, філагрин та його метаболіти відіграють значну роль у бар'єрній функції РШ. Генетичні дослідження встановили, що в мишей з дефіцитом гена філагрину відзначається погіршення функції ШБ та більш виражена сенсибілізація до різноманітних алергенів [16]. Більше того, в штучно виведеної проалергічної лінії мишей BALB/c за умов дефіциту гена філагрину розвивається спонтанний дерматит [17].

Атопічний дерматит та філагрин

АД є найбільш поширеним запальним захворюванням шкіри, що характеризується поліетіологічною природою. Протягом останнього десятиліття результати експериментальних та клінічних досліджень, присвячених цій хворобі, підкреслюють первинну патогенетичну роль порушення функції ШБ [18, 19, 20]. Зокрема, мутації гена філагрину, що супроводжуються втратою функції цієї речовини, зумовлюють розвиток АД та іхтіозу [18, 21]. У північно-європейській та азійській популяціях поширеність мутацій гена філагрину у хворих з АД варіює від 25 до 50% [22, 23]. До того ж геномні асоціативні дослідження (GWAS), проведені серед представників різних рас, ідентифікували 31 локус, пов'язаний з підвищеним ризиком АД, та встановили, що мутація гена філагрину є найпотужнішим серед них чинником ризику [24]. Ці спостереження свідчать про важливу роль дефіциту філагрину в патогенезі АД.

Хоча мутації гена філагрину досить поширені серед мешканців Північної Європи та азійського регіону, вони рідше спостерігаються в Південній Європі та навіть відсутні в деяких країнах Африки [25, 26, 27]. Однак нещодавнє дослідження виявило, що експресія іншого протеїну ШБ – філагрину-2 – знижена в шкірі пацієнтів з АД, а нонсенс-мутація в гені філагрину-2 асоціюється зі стійким АД серед представників негроїдної популяції [28, 29]. Біологічна функція філагрину-2 потребує подальшого з'ясування, однак структура, схема експресії та біологічні властивості цього білка надзвичайно подібні до філагрину. Таким чином, філагрин-2 також може відігравати важливу роль у підтриманні цілісності ШБ. Слід зазначити можливість того, що дефіцит філагрину може бути компенсованим в умовах тропічного клімату [30].

Утворення рогового конверту

РК є специфічною бар'єрною структурою, що заміщує клітинні мембрани корнеоцитів (рис. 3) [31]. РК складається з тісно зв'язаних нерозчинних білків та позаклітинних ліпідів, прикріплених до них. Ця структура виконує важливу роль фізичного бар'єра РШ.

Формування РК розпочинається у верхніх рівнях остистого шару. У відповідь на підвищення внутрішньоклітинного рівня Ca2+ кератиноцити продукують енвоплакін, периплакін та інволюкрин. Енвоплакін та периплакін утворюють гетеродимери і разом з інволюкрином накопичуються під плазматичною мембраною [32]. Ці три білки зв'язуються за допомогою трансглутамінази (ТГ)-1 та -5 [33]. Інволюкрин виконує роль каркаса РК, у той час як плакінові димери є точками прикріплення кератинових волокон та сполучення їх з білками десмосом. Важливо, що, оскільки плакінові білки щільно прилягають до інволюкринового каркаса, десмосоми та кератинові волокна утворюють жорсткі зв'язки з РК, що забезпечує механічну стабільність корнеоцитів.

У ЗШ продукуються лорікрин та малі білки, багаті на пролін. Ці білки «зшиваються» за допомогою ТГ-3 та потрапляють на периферію клітин, де прикріплюються до інволюкринового скелета під дією ТГ-1 та ТГ-5 [34]. З метою зміцнення РК це «зшивання» повторюється кілька разів, внаслідок чого вміст лорікрину зростає приблизно до 80% усіх білків РК. ТГ-1 також бере участь у вбудовуванні позаклітинних ліпідів керамідної природи в інволюкриновий скелет та заміщенні керамідами подвійного ліпідного шару плазматичної мембрани [35].

Утворення РК та дерматологічні форми алергії

Незважаючи на повсюдну присутність інволюкрину, енвоплакіну та периплакіну в РК, у мишей з нокаутом (відсутністю) гена будь-якого із цих білків не відзначається очевидних аномалій шкіри [36, 37, 38]. Нокаут усіх цих генів одночасно призводить до порушень утворення РК, зокрема, зниженого вмісту ліпідів та погіршеної механічної цілісності, однак функція ШБ зберігається (імовірно, компенсується шляхом зменшення лущення корнеоцитів) [39]. Аналогічно миші з дефіцитом лорікрину відрізняються тільки фенотипом: блискучою шкірою при народженні та зниженою стабільністю РК [40]. Ці дослідження дозволяють припустити, що білки РК містяться в організмі в надлишку, а формування РК має потужні компенсаторні механізми. Це підтверджується тим, що жодні мутації генів, які кодують утворення та функції компонентів РК, не асоціюються з патогенезом дерматологічних форм алергії.

РК є порушеним або навіть відсутнім за умов дефіциту ТГ-1, при якому розвивається тяжка іхтіозіформна еритродермія (автономний рецесивний вроджений іхтіоз 1 – АРВІ 1) [41]. До того ж дефіцит ТГ-5 спричиняє розвиток пілінг-синдрому, що проявляється на межі зернистого та рогового шарів [42]. Ці факти свідчать про суттєву роль ТГ в утворенні РК; однак про зв'язок між генетичними мутаціями ТГ та алергічними хворобами шкіри раніше не повідомлялося.

Утворення міжклітинних ліпідних пластинок

Міжклітинні ліпіди (т. зв. цемент) є також важливим компонентом бар'єра РШ (рис. 3). Вони є гетерогенною сумішшю керамідів, вільних жирних кислот та холестерину в приблизному молярному співвідношенні 1:1:1. Ці ліпіди продукуються в ЗШ, зберігаються в ламелярних тільцях, а в подальшому виділяються в позаклітинний простір у процесі руху клітин до РШ. Тільки керамідна фракція ліпідів РК містить понад 300 окремих видів сполук [43]. Серед них незамінним є омега-гідроксикерамід, оскільки він з'єднується з інволюкриновим каркасом під дією ТГ-1 та покриває поверхню корнеоцитів. Використовуючи цей керамід як своєрідний шаблон, у міжклітинному просторі між корнеоцитами формуються шари ліпідних пластинок [44].

Утворення міжклітинних ліпідів та дерматологічні форми алергії

Деякі дефекти ферментів, що беруть участь у метаболізмі керамідів, пов'язані з етіологією хвороб шкіри, які супроводжуються порушенням її бар'єрної функції. Основними ферментами утворення омега-гідроксикераміду є 12R-ліпоксигеназа, що кодується геном ALOX12B, та епідермальна ліпоксигеназа-3, що кодується геном ALOXE3 [45]. Дефект цих ферментів спричиняє вроджений іхтіоз (АРВІ2 та АРВІ3 відповідно) [46]. Шкірні прояви АРВІ 2 та АРВІ 3 є менш тяжкими, ніж прояви АРВІ 1, ймовірно, тому, що в разі цих хвороб білковий шар РК все ж таки утворюється.

Трансмембранний транспорт ламелярних тілець відбувається за допомогою білка-переносника – АТФ-зв'язувального касетного транспортера-12 підродини А (ABCA12) [47]. Мутації гена цього білка призводять до помірного (АРВІ 4А) чи тяжкого вродженого іхтіозу (АРВІ 4В, також відомого як іхтіоз

Продовження на стор. 54.

G. Egawa, K. Kabashima

Бар'єрна дисфункція при шкірних формах алергії

Продовження. Початок на стор. 53.

арлекіна), що дозволяє припустити важливу роль вмісту ламелярних тілець у процесі зроговіння. Нещодавно також було встановлено участь у секреції вмісту ламелярних тілець трансмембранного білка-79 (маттрину) [48, 49]. У мишей з дефіцитом цього білка розвивається спонтанний дерматит з підвищеним рівнем сироваткового IgE, подібний до АД у людей. До того ж метааналіз досліджень за участю хворих з АД виявив, що міссенс-мутація гена маттрину незначно, але достовірно асоціювалася з АД [49]. Як свідчать дані, порушення функції ламелярних тілець та розлади формування міжклітинного ліпідного шару внаслідок цих порушень можуть призвести до погіршення бар'єрної функції шкіри у хворих з АД.

Структура корнеодесмосом

Клітинна адгезія корнеоцитів залежить від десмосомного апарату – корнеодесмосоми (рис. 3). Десмосома складається з трьох родин білків: десмосомні кадгерини, т. зв. білки-броненосці (armadillo) та плакіни. У корнеодесмосомах десмоглеїн-1 та десмоколлін-1 (родина кадгеринів) взаємодіють із плакоглобіном та плакофілінами (білки-броненосці), що, у свою чергу, прикріплюються до енвоплакіну та периплакіну. Як було зазначено вище, гетеродимери енвоплакіну та периплакіну прикріплюються до інволюкринового каркасу та зв'язують кератинові волокна. Іншим важливим модулятором корнеодесмосомальної адгезії є корнеодесмозин, який зберігається в ламелярних тільцях, а далі секретується в міжклітинний простір РШ, де взаємодіє з кадгеринами та бере участь в адгезії [50].

Утворення корнеодесмосом та дерматологічні форми алергії

Порушення корнеодесмосомального апарату супроводжується схильністю до надмірного відлущування корнеоцитів, що може спричинити дефект ШБ та подальше запалення шкіри. Нещодавнє дослідження виявило, що гомозиготна мутація десмоглеїну-1 призводить до тяжкого дерматиту (еритродермії), який супроводжується долонно-підошовною кератодермією, гіпотріхозом та підвищеним рівнем сироваткового IgE (синдром, відомий також як тяжкий дерматит, множинна алергія та синдром SAM) [51]. Важливо, що в пацієнтів із цим синдромом часто спостерігаються харчові алергії. У свою чергу, гомозиготна мутація корнеодесмозину спричиняє синдром лущення шкіри-1, що проявляється дерматитом, тяжким свербінням, харчовими алергіями, повторними епізодами ангіонабряку та кропив'янки, БА та підвищеним сироватковим рівнем IgE [52].

Десквамація корнеоцитів

Корнеоцити поверхні РШ постійно відлущуються. Цей феномен називається десквамацією і є вкрай важливим для підтримання гомеостазу РШ. Десквамація корнеоцитів здебільшого регулюється протеолітичним каскадом калікреїнів (КЛК-5, КЛК-7, КЛК-14) [53]. Активність цих ферментів є pH-залежною та посилюється за умов підвищення pH у РШ. Також їх дія суворо регулюється інгібіторами протеаз, зокрема лімфоепітеліальним інгібітором серинових протеаз LEKTI, що кодується геном SPINK5 [54]. КЛК та цей інгібітор зберігаються у ламелярних тільцях та секретуються в міжклітинний простір на межі зернистого та рогового шарів.

Десквамація корнеоцитів та дерматологічні форми алергії

У пацієнтів з АД pH поверхні шкіри збільшений, у т. ч. у зв'язку зі зменшеною продукцією УК з філагрину (рис. 2) [55]. Внаслідок цього за умов АД підвищується активність КЛК, що негативно впливає на бар'єрну функцію РШ кількома шляхами. По-перше, КЛК розщеплюють кадгерини корнеодесмосом та стимулюють відлущування корнеоцитів. По-друге, ці ферменти активують рецептор PAR-2, розміщений на кератиноцитах. Активація рецепторів PAR-2 спричиняє гальмування секреції ламелярних тілець шляхом пригнічення ферментів, які беруть участь у переробці ліпідів [56]. І, зрештою, активовані КЛК підвищують продукцію інтерлейкіну (ІЛ)-1α та ІЛ-1β, попередники яких у великих кількостях містяться в цитозолі корнеоцитів. Підтверджено, що в РШ хворих з АД збільшений рівень ІЛ-1, підвищена продукція якого асоціюється з дефіцитом філагрину [57].

З патогенезом АД пов'язано два генетичні поліморфізми, які призводять до підвищеної активності КЛК: мутація КЛК-7, що супроводжується набуттям функції, та мутація SPINK5, що супроводжується втратою функції. SPINK5 відомий як ген, що відповідає за розвиток синдрому Незертона, при якому в пацієнта виникає широкий спектр алергічних проявів, у т. ч. дерматит за типом АД, харчові алергії, астма, сінна лихоманка, значно підвищений рівень сироваткового IgE [60]. Істотну асоціацію поліморфізму SPINK5 з АД було підтверджено в британському та азійському дослідженнях, однак не виявлено у французькому [61, 62, 63, 59].

Щільні контакти при дерматологічних формах алергії

Для цілісності ШБ украй важливою є також наявність щільних контактів (ЩК), які «зшивають» прилеглі кератиноцити РШ (рис. 1А), створюючи бар'єр для проникнення води та розчинених у ній речовин [64]. ЩК складаються з трансмембранних білків, зокрема родин клаудину та окклюдину, а також кількох цитозольних каркасних білків. Незамінну роль ЩК у гомеостазі шкіри було вперше продемонстровано в дослідженні на мишах з дефіцитом клаудину-1, що загинули впродовж 24 год після народження від тяжкого зневоднення [65]. Важливо, що в цих мишей не спостерігалося аномалій у продукуванні компонентів РК. Нещодавнє дослідження на мишах зі змодельованим АД показало, що запалення шкіри пригнічувало експресію білків ЩК, а дефіцит філагрину на неї не впливав [66].

У людей експресія клаудину-1 знижена в неуражених ділянках шкіри пацієнтів з АД. Раніше повідомлялося про зв'язок поліморфізму гена клаудину-1 зі схильністю до АД [67]. Ці спостереження свідчать, що порушення ЩК призводять до бар'єрної дисфункції шкіри, яка спостерігається в пацієнтів з АД. Оскільки більша частина шкіри покрита РШ, ЩК діють як друга лінія захисту від зовнішніх патогенів; однак у придатках шкіри (волосяні фолікули, потові залози) ЩК виступають первинними бар'єрними структурами, оскільки там відсутній РШ. Відомо, що волосяні фолікули є важливими обхідними шляхами проникнення у шкіру ліків та хімічних речовин [68]. Це підтверджується тим, що широко розповсюджені висипні інфекції, викликані вірусом простого герпесу чи контагіозним молюском, які проникають до організму через волосяні фолікули, іноді розвиваються як ускладнення АД [69, 70]. Отже, в пацієнтів з АД при розладах утворення/функціонування ЩК придатки шкіри є шляхом проникнення патогенів.

Імунологічна модуляція ШБ

Сьогодні продовжують накопичуватися докази стосовно того, що імунні клітини здатні впливати на цілісність шкіри шляхом продукції цитокінів [71, 72]. Хоча вогнища ураження при АД формуються за умов складної взаємодії імунних клітин, імунопатогенез АД передусім характеризується порушеною відповіддю Th2-клітин [73, 74]. Попередні дослідження показали, що ІЛ-4 та ІЛ-13, два головних цитокіни Th2-клітин, пригнічують продукцію філагрину та кератинів, компонентів РК (лорікрину та інволюкрину), молекул клітинної адгезії (десмоглеїни) та ліпідів керамідної природи. ІЛ-31, ще один цитокін Th2-клітин, також пригнічує експресію гена філагрину [75]. Більше того, нещодавнє дослідження виявило, що ІЛ-33, який у великій кількості накопичується в кератиноцитах, так само здатен інгібувати експресію гена, що кодує філагрин [76]. Ймовірно, першопочатковим призначенням цих імунологічних дій, спрямованих на порушення цілісності шкіри, є сприяння відлущуванню та заміні пошкоджених корнеоцитів, однак сукупність ефектів цих цитокінів може спричинити порушення бар'єрної функції шкіри, особливо в пацієнтів з АД. Хибне коло за участю вродженого порушення ШБ та розладів імунного бар'єра зумовлює формування хронічного стійкого запалення шкіри при АД.

Бар'єрна дисфункція як провідна ланка патогенезу дерматологічних форм алергії

Доведено, що нашкірні антигени є потужними сенсибілізаторами для алергічних хвороб. Дослідження на мишах показали, що харчова алергія та БА можуть бути індуковані шляхом нашкірної сенсибілізації, особливо при порушенні функції ШБ. У людей послідовний розвиток алергічних хвороб (атопічний марш) часто спостерігається при АД та деяких генетичних дерматозах, наприклад, синдромі Незертона, пілінг-синдромі, SAM-синдромі. Це свідчить про те, що порушення бар'єрної функції шкіри бере участь у розвитку атопічного маршу.

Ще одним хронічним імунним розладом, асоційованим з гіперчутливістю до їжі, є еозинофільний езофагіт. Нещодавно було встановлено зв'язок цієї хвороби з мутаціями кальпаїну-14 (CAPN14) – специфічної протеази клітин стравоходу [77]. У свою чергу, експеримент in vitro показав, що надмірна активація CAPN14 призводить до втрати десмоглеїну-1 [78]. Ці дослідження демонструють, що порушення бар'єрної функції епітелію слизової оболонки також бере участь в індукції алергічних хвороб. Клінічні дослідження встановили, що нашкірне нанесення антигенів зумовлює сенсибілізацію, у той час як пероральне вживання антигенів індукує імунну толерантність [79, 80].

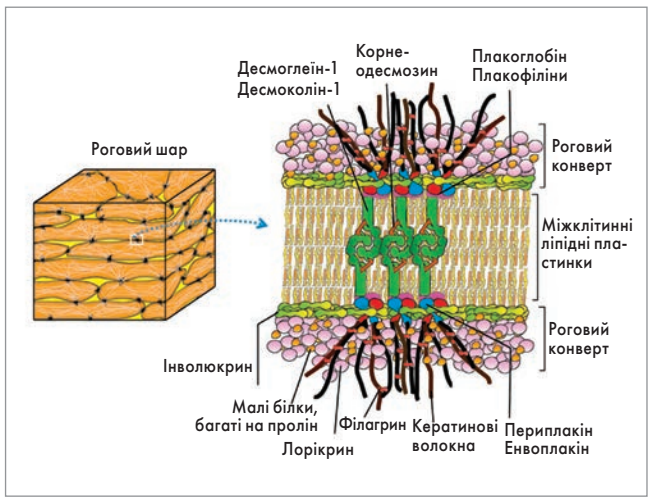


Рис. 3. Структури РК та корнеодесмосоми

За наявності порушень бар'єрної функції шкіри чужорідні антигени легко проникають в епідерміс та активують імунні рецептори та рецептори розпізнавання паттернів. Це призводить до продукування цитокінів, що стимулюють Th2-клітини (зокрема, ІЛ-33, ІЛ-25), та тимусних стромальних лімфопротеїнів (ТСЛП). Дослідження на тваринах продемонстрували важливу роль ТСЛП в індукції харчової алергії з ураженням шкіри, подібним до АД, при нашкірному нанесенні алергену. Підвищений рівень ТСЛП в епідермісі спричиняє накопичення базофілів у шкірі та стимулює цитокінову відповідь [81]. До того ж вплив ТСЛП на клітини Лангерганса в епітелії може відігравати важливу роль у продукції IgE під час нашкірної сенсибілізації до харчових алергенів [82]. У дослідженні на імуноскомпроментованих мишах, яким було пересаджено людську шкіру, також було показано супресивну дію ТСЛП на експресію гена філагрину [83].

Слід зазначити, що цитокіновий профіль пацієнтів з іхтіозом, які є носіями мутації гена філагрину, характеризується домінуванням ІЛ-17 та низьким рівнем експресії цитокінів, пов'язаних з Th2-клітинами [84]. Такий профіль більш характерний для пацієнтів із псоріазом, ніж для хворих з АД.

Терапевтичний підхід до відновлення функціонування ШБ

Недостатнє функціонування ШБ та надмірна імунна відповідь є двома сторонами однієї медалі в патогенезі дерматологічних форм алергії, і одне завжди пов'язане з іншим [85]. Таким чином, для ефективного лікування дерматологічних форм алергії потрібно використовувати засоби, спрямовані на зміцнення ШБ, та імуносупресивні препарати. Нещодавно дві групи дослідників вивчали вплив зміцнення ШБ за допомогою зволожуючих засобів упродовж неонатального періоду на запобігання розвитку АД [86, 87]. Вони встановили, що застосування зволожувачів на ранньому етапі життя супроводжувалося меншою (на 32-50%) частотою розвитку АД. Ці результати свідчать, що уникнення сенсибілізації при нашкірному нанесенні антигенів шляхом зміцнення ШБ у неонатальному періоді є багатообіцяючою стратегією у профілактиці АД.

Також було продемонстровано потенціал філагринозамісної терапії. Цей підхід передбачає застосування препаратів, що пригнічують передчасні стоп-кодони (read-through drugs), та ліків, що посилюють продукцію філагрину, або безпосередньо мономеру філагрину чи його метаболітів. Препарати, які пригнічують передчасні стоп-кодони, здатні запобігати нонсенс-мутаціям гена філагрину, що робить їх вдалим вибором для носіїв як гетеро-, так і гомозиготних мутацій цього гена. Ймовірними засобами з таким ефектом є антимікробні пептиди (гентаміцин, PTC124 – аталурен), які сьогодні проходять клінічні випробування для лікування інших генетичних захворювань [88, 89]. Своєю чергою, медикаменти, що посилюють продукцію філагрину, підходять тільки для пацієнтів з гетерозиготними мутаціями гена, що кодує цей білок. Ймовірними засобами з подібною дією є агоністи рецепторів, що активуються пероксисомним проліфератором [90], апігенін [92], сечовина [94], ще кілька засобів, що перебувають на стадії розробки [93, 83], багата на серин дієта [91]. Вищеназвані медикаменти продемонстрували здатність індукувати диференціацію кератиноцитів та підвищувати рівні філагрину. Однак існує потреба в подальших дослідженнях, оскільки ефективність цих препаратів була оцінена тільки in vitro або на тваринних моделях.

Інтенсивні дослідження та пошук інноваційних методик поліпшення функції ШБ триває [95]. Отже, можна сподіватися на те, що в найближчому майбутньому лікування шкірних проявів алергії значно покращиться.

Список літератури знаходиться в редакції.

Egawa G., Kabashima K. Barrier dysfunction in the skin allergy. Allergology international, 2018. Volume 67, Issue 1, P. 3-11.

Переклала з англ. ***Лариса Стрільчук***

Ж.В. Королева, д.м.н., профессор, Национальная медицинская академия последипломного образования им. П.Л. Шупика, г. Киев

Новый подход к лечению вторично инфицированных стероидочувствительных дерматозов

Ж.В. Королева

Стероидочувствительные дерматозы включают в себя различные по своей природе острые и хронические дерматозы, характеризующиеся широкой распространенностью, часто рецидивирующим течением, генетической предрасположенностью, иммунозависимым механизмом развития, при этом местная терапия данных заболеваний глюкокортикоидами (ГК) дает выраженный терапевтический эффект. Эффективность ГК для наружного применения связана с иммунозависимым патогенезом хронических воспалительных дерматозов, преимущественно различных форм экземы и атопического дерматита.

Механизм вторичного инфицирования

Уникальность кожи как органа состоит в том, что она доступна к применению разнообразных лекарственных средств; при их прямом нанесении на кожный покров удается достаточно быстро получить выраженный терапевтический ответ. Создание высокой концентрации ГК в зоне воспаления оказывает мощное супрессивное воздействие на клетки иммунной системы, ассоциированные с кожей, при этом практически не демонстрирует системного влияния на иммунную и другие системы организма, что позволяет избежать тяжелых побочных реакций [2, 5, 6].

Нарушение целостности кожного барьера и снижение защитных свойств кожи в очаге воспаления часто ведут к вторичному инфицированию.

Постоянная травматизация кожи вследствие зуда, нарушения микроциркуляции сальной и потовой секреции, повышение pH кожи, создают благоприятные условия для размножения патогенной микрофлоры. В составе микрофлоры больных атопическим дерматитом и экземой преобладает *Staphylococcus aureus*, который не только может стать причиной развития вторичных бактериальных осложнений, но даже его бессимптомное носительство усугубляет тяжесть и длительность обострений [3]. Продуцируемые стафилококками энтеротоксины способны индуцировать выработку специфичных к ним IgE-антител. Кроме того, данные различных исследований показали наличие IgE-антител к *Malassezia* у 20-90% пациентов с атопическим дерматитом в отличие от больных себорейным дерматитом, разноцветным лишаем и здоровых лиц, у которых антитела к этому антигену не определялись. У пациентов с атопическим дерматитом рост колоний *Candida albicans* как на пораженных, так и на интактных участках кожи отмечается чаще, чем у здоровых лиц. В настоящее время доказано участие в патогенезе атопического дерматита грибов рода *Candida* не только в качестве патогенов, но и классических аллергенов, инициирующих иммунный ответ по IgE-зависимому типу аллергических реакций [7].

Изучение бактериальной колонизации пораженной и непораженной кожи у пациентов с экземой продемонстрировало, что *S. aureus* находили у 47,3% больных экземой в пораженной и у 27,9% – в непораженной коже. Таким образом, наблюдалась более активная колонизация стафилококком пораженной кожи у пациентов с экземой и значительная обсемененность как пораженной, так и непораженной кожи. При этом плотность колонизации была заметно выше в пораженной коже и достоверно коррелировала с тяжестью течения дерматоза [8]. При соскобах с очагов поражения кожи у больных экземой в 80% случаев высевался *S. aureus*, в 14% – *S. haemolyticus*, в 40,7% – нелипофильные дрожжи рода *Candida*. [1].

Свой вклад в развитие вторичного инфицирования вносит длительное и, как правило, бессистемное применение ГК сильного и очень сильного действия в виде мазей и кремов, оказывающих иммуносупрессивное воздействие и повышающих шансы микробной флоры на выживание. Следует учитывать, что назначать препараты, содержащие сильные стероиды, на области кожи, относящиеся к зонам повышенной чувствительности к ГК, крайне нежелательно, поскольку это повышает риск развития побочных действий (атрофии, телеангиэктазии и др.) и активизации инфекционных агентов. Риск активизации бактериальной инфекции усиливается у пациентов с сильным зудом и расчесами, выраженной сухостью, трещинами, а также при неправильном базовом уходе за кожей и несоблюдении гигиены кожи (запрет или редкое купание).

Терапевтические подходы

Терапия пациентов с вторично инфицированным атопическим дерматитом, экземами требует комплексного подхода с правильным выбором лекарственных форм для наружного применения. Наружное применение антибиотиков у больных с вторично инфицированным атопическим дерматитом или экземой без включения в их состав глюкокортикоидных гормонов может спровоцировать обострение аллергического воспалительного процесса на коже [4].

В таких случаях целесообразно использовать комбинированные средства, оказывающие одновременно противовоспалительное и противомикробное действие. Именно таким препаратом и является Кремген, выпускаемый в форме мази.

Кремген – это комбинированный препарат для наружного применения, содержащий ГК флуоцинонид и аминогликозидный антибиотик гентамицин. Действие препарата обусловлено синергическими эффектами компонентов, которые входят в его состав.

Флуоцинонид – синтетический высокоэффективный ГК III поколения. Обладает выраженным и длительным противовоспалительным, противоаллергическим, противоотечным и противозудным действием. Стабилизирует мембраны лизосом, ингибирует лизосомальную фосфолипазу А2, что приводит к уменьшению образования медиаторов воспаления эйкозаноидов, цитокинов (интерлейкина-1 и -2, γ-интерферона, фактора некроза опухоли), блокирует каскад превращения арахидоновой кислоты в простагландины, предотвращает клеточную дезинтеграцию во время воспалительного процесса. Стимуляция стероидных рецепторов приводит к образованию особого класса белков – липокортинов, которые имеют выраженное противоотечное действие.

Аминогликозидный антибиотик II поколения гентамицин оказывает выраженное бактерицидное действие. Механизм его противомикробной активности состоит в связывании с 30S-субъединицей рибосом микроорганизмов, что вызывает необратимое угнетение синтеза белка. Гентамицин фиксируется на цитоплазматических мембранах бактерий, нарушает их проницаемость, приводит к потере клетками ионов калия, аминокислот, нуклеотидов. Гентамицин действует

Продолжение на стр. 56.

Ж.В. Королева, д.м.н., профессор, Национальная медицинская академия последипломного образования им. П.Л. Шупика, г. Киев

Новый подход к лечению вторично инфицированных стероидочувствительных дерматозов

Продолжение. Начало на стр. 55.

бактерицидно относительно *Streptococcus spp.*, *Staphylococcus spp.* (включая метициллинрезистентный золотистый стафилококк), *Pseudomonas spp.*, *Escherichia coli*, *Proteus spp.*, *Klebsiella spp.*, *Shigella spp.*, *Salmonella spp.*, *Enterobacter spp.*, и др.

Компоненты препарата при местном применении легко проникают во все слои кожи, в том числе в участки с воспалительными, эрозивными и ожоговыми процессами, проявляя терапевтическое действие.

При контакте с дермой флуоцинонид диэтерифицируется, высвобождая флуоцинолон, который также оказывает выраженное глюкокортикоидное действие. Благодаря эффекту диэтерификации флуоцинонид при местном применении практически не попадает в системный кровоток. Молекула гентамицина характеризуется резко гидрофильными свойствами, поэтому не проникает через биологические мембраны, такие как кожа, стенка кишечника, и не попадает в системный кровоток при местном использовании. Кремген имеет уникальную гидрофильно-липофильную основу.

Опыт применения Кремгена

Нами накоплен десятилетний положительный опыт использования Кремгена при осложненных формах атопического дерматита, а также при экземе различной формы и локализации. Переносимость лечения у всех пациентов была хорошей. При применении препарата не было зарегистрировано возникновения системных или местных побочных явлений. Эффект от использования наблюдался уже на 2-3-й день: активно регрессировали гиперемия, отечность, мокнутие в очагах, зуд и жжение, что значительно облегчало общее состояние больных. На 7-8-е сутки у всех пациентов полностью регрессировали явления острого воспаления, а также зуда в очагах поражения. Больные наносили мазь 2-3 раза в день на пораженные участки кожи тонким слоем.

Отмечались снижение сроков течения заболевания, высокая безопасность препарата при применении на участках с тонкой кожей и в складках.

Кремген в форме мази рекомендуется к использованию в качестве препарата выбора при наружной терапии осложненных форм стероидочувствительных дерматозов как у взрослых пациентов, так и у детей в возрасте >2 лет. Препарат применяли короткими курсами (не более 10 дней) на небольшие участки кожи. При длительном использовании на обширные участки кожи увеличивается частота возникновения побочных эффектов, связанных с ятрогенным гиперкортицизмом: отеки, артериальная гипертензия, гипергликемия и снижение толерантности к глюкозе. Перед каждым повторным нанесением остатки предыдущей дозы препарата смывали теплым мыльным раствором или раствором антисептика. Не применяли при поражениях слизистых оболочек полости рта, носа, глаз. С осторожностью использовали на участках тела с тонкой кожей (лицо, паховые и подмышечные области), поскольку возможно увеличение степени всасывания и развития местных побочных эффектов (телеангиэктазии, периоральный дерматит). Особое внимание следует обратить на противопоказания к применению Кремгена: кожные проявления сифилиса, туберкулез кожи, ветряная оспа, герпес, актиномикоз, бластомикоз, споротрихоз; розовые угри и акне; пеленочный дерматит, периоральный дерматит, аногенитальный зуд, новообразования кожи; невус, атерома, гемангиома, ксантома; раны на участках аппликаций; многочисленные псориатические бляшки, трофические язвы голени, связанные с варикозным расширением вен, язвенные поражения кожи. Использование Кремгена при розовых угрях, акне и периоральном дерматите приводило к местным осложнениям (стероидные акне, розацеа). Наблюдались положительный эффект и отсутствие побочного действия при применении препарата Кремген у пациентов с интертригинозным, солнечным и радиационным дерматитом, красным плоским лишаем, дискоидной красной волчанкой, старческим зудом, при псориатическом поражении небольших участков кожи, укусах насекомых.

Таким образом, Кремген, в отличие от других препаратов группы ГК, имеет максимально быстрый терапевтический эффект, предупреждает микробные осложнения, характеризуется высоким профилем безопасности благодаря отсутствию подкожной адсорбции и проактивной форме ГК III поколения.

Список литературы находится в редакции.

ПЕРЕДПЛАТА НА 2018 РІК!

Здоров'я України
МЕДИЧНА ГАЗЕТА

Шановні читачі!

Передплатити наші видання Ви можете в будь-якому поштовому відділенні зв'язку «Укрпошти» чи в редакції «Видавничого дому «Здоров'я України».

Для редакційної передплати на видання необхідно:

- перерахувати на наш розрахунковий рахунок необхідну суму в будь-якому відділенні банку. При оплаті в призначенні платежу вказати обране видання та термін передплати;
- надіслати копію квитанції, яка підтверджує факт оплати визначеної кількості примірників;
- повідомити адресу доставки у зручний для Вас спосіб: тел./факс відділу передплати: **+380 (44) 364-40-28, (29)**; поштою: **«Видавничий дім «Здоров'я України», 03035, м. Київ, вул. Механізаторів, 2,** електронною поштою: **podpiska@health-ua.com**

«Медична газета «Здоров'я України XXI сторіччя»
Нове в медицині та медичній практиці. Передплатний індекс – **35272**
Періодичність виходу – 2 рази на місяць / 24 рази на рік
Вартість редакційної передплати:
- на 3 місяці –330 грн;
- на 6 місяців – 660 грн;
- на 12 місяців – 1320 грн.

НАШІ РЕКВІЗИТИ:
**ТОВ «Медична газета «Здоров'я України 21 сторіччя»
03035, м. Київ, вул. Механізаторів, 2.
e-mail: podpiska@health-ua.com
ЄДРПОУ 38419790, р/р 26000628915800
у ПАТ «УкрСиббанк», МФО 351005**

www.health-ua.com

Тематичні номери

«Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Гінекологія, акушерство, репродуктологія»
Передплатний індекс – **89326**
Періодичність виходу – 4 рази на рік
Вартість передплати на рік – 280 грн, на півріччя – 140 грн

«Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Гастроентерологія, гепатологія, колопроктологія»
Передплатний індекс – **37635**
Періодичність виходу – 4 рази на рік
Вартість передплати на рік – 280 грн, на півріччя – 140 грн

«Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Діабетологія, тиреоїдологія, метаболічні розлади»
Передплатний індекс – **37632**
Періодичність виходу – 4 рази на рік
Вартість передплати на рік – 280 грн, на півріччя – 140 грн

«Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Кардіологія, ревматологія, кардіохірургія»
Передплатний індекс – **37639**
Періодичність виходу – 6 разів на рік
Вартість передплати на рік – 420 грн, на півріччя – 210 грн

«Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Неврологія, психіатрія, психотерапія»
Передплатний індекс – **37633**
Періодичність виходу – 4 рази на рік
Вартість передплати на рік – 280 грн, на півріччя – 140 грн

«Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Онкологія, гематологія, хіміотерапія»
Передплатний індекс – **37634**
Періодичність виходу – 5 разів на рік
Вартість передплати на рік – 350 грн

«Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Педіатрія»
Передплатний індекс – **37638**
Періодичність виходу – 4 рази на рік
Вартість передплати на рік – 280 грн, на півріччя – 140 грн

«Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Пульмонологія, алергологія, риноларингологія»
Передплатний індекс – **37631**
Періодичність виходу – 4 рази на рік
Вартість передплати на рік – 280 грн, на півріччя – 140 грн

«Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Хірургія, ортопедія, травматологія»
Передплатний індекс – **49561**
Періодичність виходу – 4 рази на рік
Вартість передплати на рік – 280 грн, на півріччя – 140 грн

«Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Урологія, нефрологія, андрологія»
Передплатний індекс – **86683**
Періодичність виходу – 3 рази на рік
Вартість передплати на рік – 210 грн

Журнал «Серцева недостатність»
Передплатний індекс – **49291**
Періодичність виходу – 3 рази на рік
Вартість передплати на рік – 210 грн

НАШІ РЕКВІЗИТИ:
**ТОВ «Тематичний проект «Здоров'я України 21 сторіччя»
03035, м. Київ, вул. Механізаторів, 2.
Тел./факс відділу передплати +380(44) 364-40-28(29); e-mail: podpiska@health-ua.com
ЄДРПОУ 38419785, р/р 26007628853200 в ПАТ «УкрСиббанк», МФО 351005**

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

Современные достижения аллергологии и иммунологии

По материалам III Национального конгресса по иммунологии, аллергологии и иммунореабилитации, 17-19 апреля, г. Днепр

В этом году аллергологический конгресс был посвящен 50-летию создания аллергологической службы в Днепропетровской области. Первый день работы конференции ознаменовался торжественным открытием регионального аллергологического центра, 18 и 19 апреля в рамках научной программы свои доклады представили ведущие украинские аллергологи и европейские эксперты. Обзор некоторых выступлений мы приводим ниже.

Профессор Ральф Мосгес (Ralph Mosges, г. Кельн, Германия) приветствовал украинских коллег от имени Европейской академии аллергологии и клинической иммунологии (European Academy of Allergy and Clinical Immunology, EAACI). Сегодня эта организация насчитывает более 10 тыс. членов из 121 страны мира. EAACI проводит образовательные мероприятия для врачей, организует научные конгрессы и тематические встречи, принимает участие в разработке современных клинических рекомендаций. Продолжая выступление, профессор Мосгес обрисовал современные тренды в лечении аллергического ринита (АР).

– Значительной проблемой в менеджменте пациентов с АР остается установление контроля над симптомами заболевания. У части пациентов с хроническими заболеваниями верхних дыхательных путей они недостаточно контролируются, несмотря на адекватное фармакологическое лечение на основе рекомендаций. У таких пациентов ухудшаются качество жизни, социальное функционирование, сон и профессиональная деятельность. Оценка степени контроля симптомов – серьезная задача, которую врач и пациент должны решать сообща. Для оценки степени контроля АР предложено использовать визуально-аналоговую балльную шкалу. Этот принцип лег в основу приложения The Allergy Diary MACVIAARIA (дневник аллергии), которое доступно для операционных систем iOS и Android. Каждый врач может рекомендовать своему пациенту использовать это приложение в смартфоне для оценки контроля симптомов АР.

В руководстве ARIA (Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma, Аллергический ринит и его влияние на астму) в качестве основных классов препаратов для лечения АР указаны интраназальные глюкокортикоиды (ГК), системные или топические антигистаминные препараты (АГП), антагонисты лейкотриенов. Альтернативные препараты при неэффективности первой линии терапии – деконгестанты, ипратропиум, оральные ГК. Но, несмотря на большой арсенал средств для лечения, не все пациенты достигают контроля над симптомами.

В соответствии с рекомендациями ARIA (2016) у пациентов с сезонным АР следует применять интраназальные ГК в виде монотерапии или их комбинацию с оральным АГП. У лиц с персистирующим АР более предпочтительна монотерапия интраназальными ГК, чем их комбинация с оральным АГП. Оптимальной комбинацией для лечения как сезонного, так и персистирующего АР является сочетанное использование интраназальных ГК и топических АГП. Комбинированная терапия улучшает контроль над симптомами, но снижает комплайенс. Поэтому лучше использовать фиксированные комбинации. Примером удачной фиксированной комбинации являются препараты, содержащие топические ГК и АГП в одном флаконе.

О современных подходах к лечению хронической крапивницы рассказал **Энрико Хефлер (Enrico Heffler, г. Милан, Италия)**.

– В 2017 г. вышло обновленное руководство по диагностике и лечению крапивницы (The EAACI/GA2LEN/EDF/WAO Guideline for the Definition, Classification, Diagnosis and Management of Urticaria) – результат консенсуса и совместной инициативы Европейской академии аллергологии и клинической иммунологии, Глобальной европейской сети по проблемам аллергологии и астмы, Европейского форума по проблемам дерматологии и других организаций. Согласно данному руководству выделяют острую (≤6 нед) и хроническую (>6 нед) крапивницу. В зависимости от причинного фактора различают индуцированную и спонтанную. Индуцированную крапивницу устанавливают, если известен причинный фактор. Если триггер обнаружить не удается, крапивницу рассматривают как спонтанную. Спонтанная, в свою очередь, может иметь определенные причины для возникновения (аутоиммунные заболевания, инфекции) или быть идиопатической.

Хроническая спонтанная крапивница (ХСК) наблюдается у $^{2}/_{3}$ пациентов с хронической крапивницей; женщины болеют в два раза чаще мужчин. Диагноз ХСК является диагнозом исключения, поэтому врач должен придерживаться алгоритма диагностики. Прежде всего следует установить, имеется ли у пациента другое аллергическое/аутоиммунное заболевание, которое может быть причиной сыпи и зуда. Если наличие такого заболевания исключено, необходимо установить давность симптомов. Если сыпь беспокоит пациента >24 ч, скорее всего, это не крапивница. В случае если появление симптомов не связано с действием какого-либо пищевого, физического фактора или контактом с аллергеном, диагноз ХСК является наиболее вероятным.

ХКС негативно влияет на качество жизни пациентов, затрагивая практически все сферы деятельности. У таких лиц существенно снижена повседневная активность, изменен ментальный статус, ограничено социальное функционирование. Пациенты, как правило, стыдятся высыпаний на коже, испытывают страх в связи с тем, что сыпь может внезапно появиться на открытом участке кожи. При наличии зуда развиваются нарушения сна, появляется усталость, наблюдается снижение концентрации в дневное время. Чтобы оценить степень влияния симптомов ХСК на жизнь пациента, следует использовать шкалу UAS (Urticaria Activity Score, шкала активности крапивницы).

В соответствии с современными рекомендациями лечение ХСК следует начинать с назначения АГП. Предпочтение следует отдавать препаратам второго поколения. Если симптомы сохраняются более 24 нед, следует повысить дозу АГП (до 4 доз). Если в течение 24 нед адекватный контроль над симптомами крапивницы не был достигнут, показан омализумаб. При неэффективности омализумаба в течение 6 мес терапии рекомендован циклоспорин.

Еще один доклад **Энрико Хефлера** был посвящен трудностям в диагностике и лечении мастоцитоза.

– Мастоцитоз – это редкое заболевание, которое характеризуется аномальной пролиферацией и накоплением тучных клеток в тканях. Согласно современной классификации выделяют кожный (пигментная крапивница, диффузный кожный мастоцитоз, мастоцитома кожи) и системный мастоцитоз (индолентный, агрессивный системный мастоцитоз, тучноклеточный лейкоз, тучноклеточная саркома и др.). У детей мастоцитоз, как правило, ограничивается поражением кожи, а у взрослых чаще развивается системный мастоцитоз.

Пигментная крапивница представляет собой одно из манифестных проявлений накопления тучных клеток и характеризуется рецидивирующими красновато-коричневыми макулопапулярными высыпаниями, которые могут сопровождаться зудом. Патогномоничным для кожного мастоцитоза считается симптом Дарье, когда в результате механического повреждения (расчеса) пятно или папула набухают и приобретают форму волдыря. Этот симптом обусловлен высвобождением из гранул тучных клеток большого количества гистамина, гепарина, серотонина и гиалуроновой кислоты и, как следствие, расширением сосудов, повышением проницаемости их стенок, выходом жидкости в окружающие ткани и усилением зуда.

Диффузный кожный мастоцитоз проявляется в виде сплошной инфильтрированной поверхности кожи с разной высотой папул (т. н. апельсиновая корка). Одиночные мастоцитомы выглядят как коричневатые или розово-красные отечные папулы, которые при раздражении кожи дают образование волдыря (положительный симптом Дарье). Нередко встречаются несколько мастоцитом на коже ребенка. Более редкие варианты кожного мастоцитоза – диффузный буллезный кожный мастоцитоз (встречается в основном у детей) и макулярная эруптивная персистирующая телеангиэктазия (описана преимущественно у взрослых).

Клиника системного мастоцитоза обусловлена действием медиаторов тучных клеток (повторяющиеся эпизоды синкопе, гипотензивный шок, диарея с абдоминальной болью, пептическая язва, боль в костях и остеопороз, головная боль) и собственно накоплением тучных клеток в тканях (цитопения, нарушение функции печени, гиперспленизм, остеопороз/остеолизис, патологические переломы).

У пациентов с мастоцитозом отмечается высокий риск развития анафилаксии вследствие возможности дегрануляции тучных клеток. Анафилактические реакции регистрируются у 1,6% общей популяции, у 6-9% лиц с кожными формами мастоцитоза и у 22-49% лиц с системным мастоцитозом. Провоцировать дегрануляцию тучных клеток и анафилаксию могут: рентгеноконтрастные средства, некоторые медикаменты (препараты железа – декстраны, нестероидные противовоспалительные средства, опиоиды, антибиотики, биологические препараты), физические факторы, инфекции, алкоголь, укусы насекомых.

Продолжение на стр. 58.

Современные достижения аллергологии и иммунологии

По материалам III Национального конгресса по иммунологии, аллергологии и иммунореабилитации, 17-19 апреля, г. Днепр

Продолжение. Начало на стр. 57.

Эмилио Альварес Куэста (Emilio Alvarez-Cuesta, г. Мадрид, Испания) представил украинским врачам новые возможности иммунотерапии с использованием аллергоидов.

– Иммунотерапия (ИТ) – единственный на сегодня метод лечения, который может повлиять на естественное течение аллергических заболеваний и предотвратить трансформацию АР в бронхиальную астму (БА).

Аллергоиды – это протеины или группы протеинов, которые подвергаются модификации для использования их в протоколах ИТ. Процесс химической модификации аллергенов с использованием глутаральдегида позволяет уменьшить их аллергенность при сохранении иммуногенности, а также дает возможность использовать более высокие дозы аллергена для достижения более выраженного терапевтического эффекта. Использование аллергоидов в отличие от нативных аллергенов не сопровождается повышенным риском IgE-опосредованных побочных реакций.

Аллергоиды можно смешивать для применения у пациентов с полисенсибилизацией к аллергенам, не имеющим перекрестной реактивности (например, к аллергенам клещей и трав). Распространенность полисенсибилизации крайне высока: большинство пациентов сенсибилизированы к ≥2 аллергенам. В нашей клинической практике в Испании большинство пациентов получают в качестве ИТ ≥2 аллергенов.

Клиническая эффективность и безопасность глутаральдегидмодифицированных аллергоидов для ИТ у пациентов с аллергическими заболеваниями была продемонстрирована рядом работ (Alvarez-Cuesta E. et al., 2005; Garcia-Robaina J.C. et al., 2006; Klimek L., Uhlig J. et al., 2014; Guzman-Fulgencio M. et al., 2017). Результаты этих исследований показали, что ИТ аллергоидами безопасна даже в высоких дозах и при смешивании аллергенов как у взрослых, так и у детей.

Выступление **Майкла Эрнда (Michael Ernd, г. Вольфратсхаузен, Германия)** было посвящено принципам ведения пациентов с поврежденным кожным барьером (КБ).

– Поврежденный КБ характеризуется грубой, раздраженной, воспаленной, потрескавшейся кожей, дефицитом эпидермальных липидов и филаггрина. Индикатором повреждения КБ является высокий уровень трансэпидермальной потери воды (ТЭПВ). Ключевыми аспектами лечения пациентов с данным нарушением являются предотвращение контакта с аллергенами и раздражающими веществами, а также использование базовых эмолентов.

У 84% лиц с атопическим дерматитом отмечается легкая форма заболевания, они могут использовать

для лечения только базовые эмоленты. В случае использования детьми из групп высокого риска базовых эмолентов вероятность проявления у них атопического дерматита может быть снижена на 50% (Simpson et al., 2014). Эксперты Европейской академии дерматологии и венерологии (European Academy of Dermatology and Venerology, EADV) не рекомендуют назначать терапию кортикостероидами без базового эмолента и средства для очищения.

Эмульсии типа «масло в воде» рекомендуют в период обострений, а «вода в масле» – для подострой, хронической фазы атопического дерматита и кожных заболеваний с выраженной сухостью кожи. Эмульсия «вода в масле» эффективно снижает ТЭПВ, восстанавливает КБ и характеризуется длительным защитным свойством. Специалист должен рекомендовать адекватный по вязкости и степени распределения эмолент в зависимости от области применения и состояния кожи. Так, следует выбирать отдельные продукты для нанесения на кожу век, лица и остальных участков тела. В зависимости от локализации патологического процесса могут быть использованы эмульсии в форме шампуней, средства для губ, а также средства для умывания и очищения кожи.

Ректор ГУ «Днепропетровская медицинская академия МЗ Украины», член-корреспондент НАМН Украины, доктор медицинских наук, профессор Татьяна Алексеевна Перцева акцентировала внимание слушателей на персонифицированной терапии БА.

– В последние годы происходит переосмысление БА как гетерогенного заболевания с выделением отдельных причин и признаков, которые поддаются лечению. Стало понятным, что патогенез и течение БА у разных людей неодинаковы, существуют различные механизмы формирования заболевания, которые определяют эндотип и тактику лечения.

В зависимости от роли Th2-лимфоцитов в формировании БА выделяют Th2-зависимые (аллергическая, поздняя эозинофильная БА) и Th2-независимые эндотипы (БА, связанная с ожирением, нейтрофильная, а также связанная со спазмом мышц).

Th2-ассоциированная аллергическая БА характеризуется ранним началом, связью симптомов с воздействием аллергенов, наличием других аллергических заболеваний, высоким уровнем общего иммуноглобулина Е (IgE). Этот вариант БА хорошо поддается лечению ингаляционными ГК. Тяжелые варианты аллергического эндотипа астмы хорошо отвечают на терапию моноклональными антителами к IgE (омализумаб).

Th2-ассоциированный эозинофильный эндотип БА характеризуется поздним началом, выраженными симптомами и частыми обострениями, эозинофилией в крови и мокроте, отсутствием сопутствующих аллергических заболеваний, наличием назальных полипов или нарушений вкуса. Пациенты с этим эндотипом БА, как правило, хорошо отвечают на терапию ГК и моноклональными антителами к интерлейкину-5 (ИЛ-5) или его рецепторам (меполизумаб, реслизумаб, бенрализумаб). У таких пациентов положительный ответ следует ожидать и на лечение моноклональными антителами к ИЛ-13 (тралокинумаб, лебрикизумаб), к рецепторам ИЛ-4, -13 (дупилумаб), к тимическому стромальному лимфопоэтину (тезепелумаб).

Th2-ассоциированная астма физического усилия провоцируется физической нагрузкой, обычно имеет легкое течение, ассоциируется с высокой степенью активации тучных клеток и хорошо отвечает на терапию ингаляционными ГК и антилейкотриеновыми препаратами (монтелукаст).

В настоящее время проводится работа над препаратами – антагонистами простагландина D2 и хемоаттрактантгомологичных молекул, экспрессируемых на Th2-клетках. Таким образом, эти средства в будущем помогут в терапии Th2-ассоциированных эндотипов БА.

Th2-независимая БА, связанная с ожирением, встречается, как правило, у женщин, характеризуется поздним началом и относительно легким течением. Этот эндотип плохо отвечает на терапию ГКК. Специфические для данного эндотипа биомаркеры в настоящий момент неизвестны.

Th2-независимая астма с нейтрофилией часто ассоциируется с курением, характеризуется высоким уровнем нейтрофилов в мокроте (>61%), относительно плохо реагирует на ГК. У таких пациентов потенциально могут быть эффективны моноклональные антитела к тимическому стромальному лимфопоэтину (тезепелумаб). Моноклональные антитела к ИЛ-17 и туморонекротическому фактору при этом эндотипе БА неэффективны.

Гранулоцитарный эндотип Th2-независимой астмы (связан со спазмом мышц) характеризуется персистирующими симптомами, контролируемым воспалением даже в период обострения, низкими уровнями эозинофилов (<3%) и нейтрофилов (<65%) в мокроте. Таргетная терапия при этом эндотипе должна включать максимальную медикаментозную бронходилатацию, бронхиальную термопластику.

Перспективным направлением в лечении различных эндотипов Th2-независимой астмы является использование ДНК-энзимов, воздействующих на внутриклеточные регуляторы, до которых «не достают» моноклональные антитела.

Заведующий кафедрой внутренней медицины № 3 с фтизиатрией Украинской медицинской стоматологической академии, доктор медицинских наук, профессор Игорь Петрович Кайдашев в своем докладе остановился на современных представлениях о физиологической роли моноцитарно-макрофагальной системы.

– Моноцитарно-макрофагальная система состоит из клеток-предшественников костного мозга, циркулирующих моноцитов, резидентных макрофагов и дендритных клеток. Источниками макрофагов в ходе эмбрионального развития служат желточный мешок, печень и костный мозг. Интересно, что разные по своему происхождению макрофаги похожи, но не являются идентичными и выполняют различные функции в организме. Так, клетки, происходящие из желточного мешка поступают в кровяное русло и с током крови расселяются в ткани, где превращаются в клетки Лангерганса, микроглии, альвеолярные макрофаги. Клетки, происходящие из костного мозга, оседают в слизистой оболочке желудочно-кишечного, респираторного тракта, коже.

В популяции макрофагов было выделено две субпопуляции, которые отличаются по своим функциям. Так называемые классически активируемые макрофаги (М1-клетки) участвуют в антиинфекционной защите и реализации воспаления. Альтернативно активируемые макрофаги (М2-клетки), по-видимому, имеют совершенно другие функции: репарация, восстановление поврежденных тканей, иммунорегуляция. Отличаются не только функции этих клеток, но и факторы их поляризации: для М1-клеток это γ-интерферон, гипоксия, лиганды толлподобных рецепторов; для М2-клеток – интерлейкины-4, -13, лиганды рецепторов, активируемых пероксисомными пролифераторами. Детальное изучение М2-клеток позволило функционально выделить 4 субпопуляционные группы: М2a-, М2b-, М2c- и М2d-клетки, функции которых отличаются в зависимости от патологического процесса. Кроме того, были обнаружены макрофагальные клетки, несущие на своей поверхности Т-клеточные рецепторы, что не позволяет рассматривать макрофаги исключительно в контексте врожденного звена иммунитета. Указанные выше данные позволяют переосмыслить физиологическое значение моноцитарно-макрофагальной системы, которое, несомненно, требует дальнейшего изучения.

Профессор кафедры профессиональных болезней и клинической иммунологии Днепропетровской медицинской академии МЗ Украины, главный внештатный специалист Департамента здравоохранения по специальности «Аллергология» Днепропетровского областного совета, доктор медицинских наук Евгения Михайловна Дитятковская ознакомила участников конгресса с практическими аспектами применения антагонистов лейкотриеновых рецепторов (АЛР) в лечении аллергических заболеваний.

– БА является одним из самых распространенных хронических заболеваний в мире и наиболее распространенным неинфекционным заболеванием среди детей. Учитывая различия между фенотипами БА, для лечения данного заболевания необходим дифференцированный подход.

АЛР оказывают противовоспалительное действие, подавляя клеточные и неклеточные компоненты воспаления в бронхах. Эти средства уменьшают выраженность симптомов БА в дневное и ночное время, а также позволяют предупреждать приступы БА, вызванные аспирином, физической нагрузкой, холодным воздухом. АЛР менее эффективны, чем ингаляционные кортикостероиды (ИКС), однако занимают важное место в терапии БА.

АЛР могут применяться:

- у пациентов с впервые выявленной БА, которые не могут или не хотят применять ИКС;
- при непереносимости ИКС;
- при сопутствующем АР.

Назначение АЛР также показано при сочетании БА с ожирением; при бронхоконстрикции, индуцированной физической нагрузкой; при БА у курильщиков и лиц пожилого возраста; при БА, отягощающей течение другого респираторного заболевания.

АР страдает более 85% пациентов с БА. Монтелукаст может быть рекомендован в качестве монотерапии у пациентов с АР и отечной формой аллергического риносинусита. У лиц с БА физического напряжения монтелукаст способствует быстрому восстановлению функции легких после физической нагрузки (Kemp J.P., 2009).

Аспирининдуцированное респираторное заболевание – распространенный фенотип астмы с началом во взрослом возрасте, который ассоциируется с хроническим гиперпластическим риносинуситом, назальными полипами и приступами астмы после приема аспирина и других неселективных ингибиторов циклооксигеназы. Основу терапии этого заболевания составляют АЛР, дополнительное лечение – десенсибилизация к аспирину, которая может значительно улучшить качество жизни пациентов, уменьшить симптомы и образование полипов.

Ответ на терапию БА у лиц с ожирением зачастую недостаточен из-за уменьшения эффекта бронходилататоров и снижения чувствительности к кортикостероидам. У пациентов с БА, страдающих ожирением, формируется трудноконтролируемый фенотип БА. У лиц с БА на фоне ожирения АЛР имеют преимущество в связи с их общим иммуномодулирующим и противовоспалительным действием, а также влиянием на эозинофильный и нейтрофильный тип воспаления дыхательных путей.

Курение у пациентов с БА ассоциируется с усугублением симптомов, ухудшением контроля над заболеванием, снижением ответа на ИКС. Показано, что у курильщиков с большим стажем монтелукаст превосходит по эффективности ИКС в терапии БА. Так, флутиказон был результативнее монтелукаста у курильщиков со стажем <11 пачко-лет, однако у лиц со стажем курения >11 пачко-лет эффективнее был монтелукаст (Price D. et al., 2013). Монтелукаст также может служить альтернативой у пожилых пациентов с БА, которые испытывают трудности в использовании ингалятора.

На сегодня существует достаточно доказательств того, что определенные фенотипы БА являются особенно чувствительными к монтелукасту. Преимуществом данного препарата является хорошая переносимость и низкая частота побочных реакций, сопоставимая с плацебо.

Заведующая кафедрой клинической иммунологии и аллергологии Львовского национального медицинского университета им. Данила Галицкого, доктор медицинских наук, профессор Валентина Владимировна Чопьяк осветила проблему выявления и ведения пациентов с общим вариабельным иммунодефицитом.

– Общий вариабельный иммунодефицит (ОВИ) – это наследственное заболевание, которое характеризуется снижением уровня всех классов иммуноглобулинов. Приблизительно у половины больных также выявляются расстройства клеточного иммунитета.

Таблица. **Индекс активности крапивницы**

Балл	Волдыри	Зуд
0	Нет	Нет
1	Легкая (<20 волдырей/24 ч)	Легкая (присутствует, но не причиняет беспокойства)
2	Средняя (20-50 волдырей/24 ч)	Средняя (беспокоит, но не влияет на дневную активность, сон)
3	Интенсивная (>50 волдырей/24 ч)	Интенсивная (тяжелый зуд, нарушающий дневную активность и сон)

Сумма баллов: от 0 до 6 за каждый день суммируется за неделю (максимум 42 балла)

Частота ОВИ составляет 4 случая на 100 тыс. среди мужчин и 15 на 100 тыс.– среди женщин. Исходя из из этих данных, в Украине может быть около 2 тыс. лиц, страдающих ОВИ. Однако на сегодня в нашей стране зарегистрировано всего 73 таких больных.

Среди клинических признаков ОВИ на первый план, как правило, выходят рецидивирующие бактериальные инфекции. Так, у пациентов отмечаются рецидивирующие бактериальные инфекции нижних дыхательных путей (бронхиты, пневмонии не менее 2 эпизодов в год) и верхних дыхательных путей (синуситы 1-2 раза в год, резистентные к антибактериальной терапии с длительностью более 1 мес). У лиц с ОВИ наблюдается поражение желудочно-кишечного тракта (неспецифические колиты, синдром мальабсорбции, нодулярная лимфоидная гиперплазия), гранулематозные поражения легких, печени, селезенки, кожи, а также повышенный риск злокачественных новообразований.

Лабораторные критерии ОВИ:

- значительное снижение относительно возрастной нормы как минимум двух из трех основных изотипов общих сывороточных иммуноглобулинов (IgG, IgM, IgA);
- суммарное количество IgG+IgM+IgA <4 мг/л;
- недостаточный ответ на вакцинальные белковые (дифтерийный и столбнячный анатоксины) и полисахаридные (*Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae*) антигены;
- нормальное или сниженное количество В-лимфоцитов;
- возможны аномалии количества и функций Т-лимфоцитов: снижение функции CD4-лимфоцитов, снижение пролиферативного ответа на один или более митогенов.

Основной метод лечения ОВИ – пожизненная заместительная терапия иммуноглобулином (внутривенно 1 раз в 3-4 нед). В качестве альтернативы можно рассматривать иммуноглобулин человека нормальный (подкожно 1 раз в 2 нед или 1 раз/мес).

О сложностях в достижении контроля над симптомами БА рассказала **заместитель директора Центра аллергических заболеваний верхних дыхательных путей ГУ «Институт отоларингологии им. А.И. Коломийченко НАМН Украины», доктор медицинских наук, профессор Инна Владимировна Гогунская**.

– Восприятие контроля астмы пациентами зачастую не соответствует действительности. В исследовании INSPIRE (n=3415) более половины пациентов (51%) имели неконтролируемую астму, и тем не менее 55% из них оценивали свой контроль БА как «относительно хороший». Помимо этого, 74% пациентов использовали более 1 ингаляции β_2-агониста короткого действия (БАКД) каждый день в предшествующие 7 дней.

Чрезмерная зависимость от БАКД встречается как у детей, так и у взрослых и не связана с тяжестью астмы. По данным опроса AIRE, приблизительно в 3 раза больше пациентов использовали препараты для купирования симптомов (БАКД) в сравнении с поддерживающей ингаляционной терапией в течение 4 нед (Rabe K.F. et al., 2000).

По данным проведенного в Великобритании обзора NRAD (National Review of Asthma Deaths, 2014), 39% пациентов, использовавших препараты для купирования симптомов, на момент смерти получали более 12 ингаляторов БАКД в течение года, а 4% было назначено более 50 ингаляторов. Что касается базисной терапии БА, чтобы следовать рекомендациям, большинству пациентов требуется по меньшей мере 12 ингаляторов базисной терапии в год. Согласно NRAD, 80% пациентов получали менее 12 требуемых ингаляторов, а 38% – менее 4 ингаляторов базисной терапии в течение года до смерти.

Учитывая эти данные, становится понятным, что назначению базисной противовоспалительной терапии следует уделять большее внимание. Поэтому в руководстве GINA (2018) обозначена целесообразность более раннего назначения ИКС, а именно – с момента установления диагноза в сочетании с БАКД для купирования симптомов.

Профессор кафедры клинической, лабораторной иммунологии и аллергологии Национальной медицинской академии последипломного образования им. П.Л. Шупика, руководитель городского аллергоцентра г. Киева, доктор медицинских наук Лилия Ивановна Романюк ознакомила присутствующих с новыми международными рекомендациями по диагностике и лечению крапивницы.

– Хроническая крапивница (ХК) является тяжелым бременем, которое мешает пациенту чувствовать себя комфортно. Влияние ХК на жизнь пациента значительно шире, чем только развитие кожных симптомов. Обновленные европейские рекомендации (2017) указывают на то, что спектр клинических проявлений разных подтипов крапивницы очень широк. При этом у одного и того же пациента могут сосуществовать два или более подтипа заболевания.

Чтобы оценить активность заболевания, рекомендуется использовать индекс активности крапивницы (urticaria activity score 7, UAS7), приведенный в таблице.

Базовые принципы ведения пациентов с крапивницей включают:

- выявление и устранение основных причин;
- избегание провоцирующих факторов;
- индукцию толерантности и/или использование фармакотерапии.

В лечении ХК используют АГП 2 поколения, при их неэффективности следует увеличить дозу (до 4 доз). При неэффективности АГП применяют омализумаб, альтернативный препарат – циклоспорин (в случае рефрактерной ХК). Короткие курсы кортикостероидов могут использоваться в случае тяжелого обострения.

Применение АГП 1 поколения не рекомендуется, предпочтение следует отдавать молекулам 2 поколения. Однако не все молекулы АГП дают положительный терапевтический эффект даже после 4-кратного увеличения дозы. Наибольшее число пациентов, ответивших на такое увеличение дозы АГП, наблюдается среди лиц, получающих терапию биластином (60%). В то время как увеличение дозы левоцетиризина в 4 раза дает положительный ответ только у 21,7% пациентов, дезлоратадина – у 27,1% (Sanches-Borges M. et al., 2014). Биластин характеризуется быстрым началом действия (в течение часа), продолжительностью действия >24 ч, отсутствием седативного эффекта. В клинических исследованиях побочные явления биластина соответствовали уровню плацебо. Эта молекула АГП может быть рекомендована для стартового лечения ХК.

Подготовила ***Мария Марчук***

Атопический дерматит: трудности в диагностике и лечении

Масштабная конференция «13-е Киевские дерматологические дни: весенний симпозиум», состоявшаяся 12-13 апреля, представила участникам многогранную и крайне интересную научную программу.

Одним из выступлений, привлекших большое внимание аудитории, был доклад **доктора медицинских наук Юрия Анатольевича Бисюка (кафедра клинической иммунологии и аллергологии Национального медицинского университета им. А.А. Богомольца, г. Киев)** на тему: «Атопический дерматит и инфекция. Трудности в диагностике и лечении».

– Атопический дерматит (АД) – распространенное хроническое воспалительное заболевание кожи, сопровождающееся сухостью, шелушением и зудом, что резко снижает качество жизни пациентов. АД поражает все возрастные группы населения. В патогенезе АД главное место занимает процесс иммунного воспаления, ключевые роли в котором играют дисфункция эпителиального барьера, сенсибилизация к аллергенам и сложные биохимические каскады, запускаемые интерлейкинами (ИЛ) и другими цитокинами. Нарушенный вследствие генетических особенностей или воспалительных воздействий эпителиальный барьер облегчает проникновение в глубокие слои кожи раздражителей, микробных продуктов, аллергенов. Течение бактериальной и вирусной инфекции в условиях неповрежденного эпидермального барьера и в случае острого либо хронического дерматита резко отличается. Важно, что цитокиновый дисбаланс, нередко наблюдаемый при атопии, делает пациента уязвимым. В частности, супрессия антимикробных пептидов под воздействием ИЛ-31 сопровождается повышенным риском инфицирования золотистым стафилококком, увеличение концентраций ИЛ-4, ИЛ-13 и ИЛ-17 – большей вероятностью развития экземы.

Иммунные биохимические каскады и эпидермальный ответ при АД у взрослых, детей, коренных жителей Азиатского региона и других отдельных контингентов разнятся между собой, а также от других дерматологических заболеваний воспалительной природы, например псориаза. Считается, что АД включает несколько гетерогенных фенотипов, которые характеризуются различиями в таких параметрах, как возраст дебюта болезни, ответ на аллергены, спектр тяжести, потенциал аутореактивности иммуноглобулина Е, коморбидные состояния (бронхиальная астма, ринит, пищевая аллергия, инфекционные процессы). Клинические фенотипы АД характеризуются различными патофизиологическими путями врожденного и приобретенного иммунного ответа. Предложено выделять два главных эндотипа АД, которые составляют основу различных фенотипов: АД с иммунным ответом типа 2, охватывающий весь спектр заболевания – от фонового воспаления в непораженных участках кожи до острых вспышек дерматита или хронического течения АД с обострениями; АД с иммунным ответом не типа 2 (non-type 2 immune response), включающий Th1-, Th17- и Th22-опосредованное воспаление и эпителиальную дисфункцию.

Участие в воспалительном процессе разных популяций Т-лимфоцитов и другие различия в схеме иммунного ответа обеспечивают формирование острого или хронического типа течения АД. Th2-клетки доминируют при острой фазе АД, хотя наблюдаются и при хронической. Другие субпопуляции Т-лимфоцитов (Th1, Th17, Th22) также в большом количестве определяются в пораженных участках кожи вместе с дендритными воспалительными клетками и эозинофилами. В воспалительном процессе задействованы многие провоспалительные медиаторы и их рецепторы, некоторые из них выступают действительными или потенциальными мишенями терапевтического воздействия, преимущественно моноклональных антител (например, иммуноглобулину Е противодействует лигализумаб, ИЛ-13 – лебрикизумаб и тралокинумаб, ИЛ-4 – дупилумаб и питракинра, янус-киназам 1 и 2 – барицитиниб и т. д.). В наше время проходят клинические испытания многих новых биологических агентов и малых молекул, направленных на лечение аллергических процессов.

На данном этапе развития медицины терапевтическая тактика при АД предусматривает ступенчатый подход. В начальной фазе заболевания применяются смягчающие средства (эмоленты), далее – местные глюкокортикоиды (ГК); на следующей ступени показаны топические ингибиторы кальциневрина и лишь затем – системная терапия (Wollenberg A. et al., 2014). Рекомендации Американской академии дерматологии указывают на необходимость использования увлажняющих агентов, ограничение применения мыла и других агрессивных моющих средств, важность терапии топическими ГК. При лечении последними следует мониторировать местные побочные эффекты, а также провести с пациентом разъяснительную беседу относительно распространенных страхов, сопряженных с использованием стероидных гормонов.

Алгоритм лечения АД должен начинаться с тщательного дифференциально-диагностического процесса с оценкой тяжести, стадии и осложнений болезни, ее наследственного или приобретенного характера, других анамнестически-клинических особенностей. Важно объяснить пациенту природу болезни и цели ее лечения, обучить его правильному базовому уходу за кожей. Для индукции терапии, чтобы достичь быстрого контроля зуда и воспаления, назначаются топические ГК или топические препараты такролимуса, для поддерживающего лечения – те же препараты в интермиттирующем режиме, местные противовоспалительные средства. Тяжелые рефрактерные формы требуют назначения более мощных местных ГК, комбинированной терапии на основе перорального циклоспорина, ультрафиолетового облучения, психосоматической терапии. Лечение инфекционных осложнений бактериальной природы заключается в применении местных и/или системных антибиотиков, вирусной природы – местных и/или системных противовирусных средств. В качестве адъювантной терапии рассматриваются психосоматический подход, идентификация и избегание триггерных факторов, пероральные антигистаминные средства.

На фармацевтическом рынке Украины представлено несколько отечественных медикаментов, занимающих важное место в лечении АД. Один из них – препарат Тримистин®-Дарница (ЧАО «Фармацевтическая фирма «Дарница»), комбинация топического ГК и антисептика для лечения воспалительных заболеваний кожи. Активными компонентами Тримистина являются триамцинолон ацетонид (фторированный ГК 2 класса), позволяющий уменьшить воспаление, снять зуд, обеспечивающий антиэкссудативное действие, и антисептический агент широкого спектра действия мирамистин, активный против бактерий и грибов, предупреждающий вторичное инфицирование. Мазевая основа Тримистина характеризуется сорбционными свойствами, препятствует системному всасыванию препарата, активирует неспецифическую защитную реакцию в тканях. Таким образом, Тримистину свойственно тройное действие: противовоспалительное, противоаллергическое и противомикробное.

Что касается системных противоаллергических средств, то следует обратить внимание на препарат Эридез-Дарница (ЧАО «Фармацевтическая фирма «Дарница»). Действующее вещество Эридеза – дезлоратадин. Будучи активным метаболитом лоратадина, он селективно блокирует гистаминовые H_1-рецепторы и не проникает через гематоэнцефалический барьер, в связи с чем не вызывает седативного эффекта. Эридез-Дарница обладает противоаллергическим и противовоспалительным действием, угнетает каскад иммунологических реакций, лежащих в основе аллергического воспаления. Немаловажно и удобство Эридеза в применении: препарат следует употреблять в дозе 5 мг (1 таблетка) один раз в сутки. Период полувыведения Эридеза составляет около 27 ч, что обусловливает возможность однократного приема.

Следует отметить, что будущее сферы здравоохранения – в персонализированной медицине, базирующейся на изучении генома, эпигенома, метагенома, протеома, метаболического и нутрицевтического профилей каждого человека в крупных когортах пациентов. Интеграция, анализ и интерпретация этих данных позволят определить точные фенотипы болезни, установить пациентспецифические механизмы каждого патологического состояния, в том числе аллергического, идентифицировать биомаркеры, определяющие ход болезни и тактику лечения.

Подготовила ***Лариса Стрильчук***

Склад:
діюча речовина: 1 г мазі містить триамцинолону ацетоніду мікронізованого 0,25 мг, мірамістину 5 мг; допоміжні речовини: пропіленгліколь, бетациклодекстрин, цетиловий спирт, стеариловий спирт, вода очищена.

Показання.
Запальні захворювання шкіри, зокрема ускладнені бактеріальною або грибковими інфекціями: екзема, атопічний дерматит, нейродерміт, псоріаз у прогресуючій стадії та в ексудативній формі, парапсоріаз, пухирчатка, контактний дерматит, себорейний дерматит, дерматит Дюринга, дискоїдний червоний вовчак, фотодерматоз, лімфома шкіри.

Протипоказання.
Підвищена чутливість до тріамцинолону та мірамістину. Туберкульоз шкіри, що локалізується у місці аплікації мазі; вірусні ураження шкіри, особливо при простому герпесі та вітряній віспі; сифілітичні ураження шкіри; шкірні реакції після вакцинації; варикозне розширення вен, виразки гомілки; ураження шкіри обличчя (рожеві вугри, вульгарні вугри, періоральний дерматит). Рак шкіри.

Р. П. № UA/6123/01/01
Лікарський засіб може викликати побічні реакції, більш детальна інформація викладена в інструкції для медичного застосування препарату.
Інформація для розміщення у спеціалізованих виданнях, призначених для медичних установ та лікарів, а також для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики.
*** За результатами конкурсу споживчих вподобань « Вибір року» в Україні 2016, 2017 www.choice-of-the-year.com.ua**
ПрАТ «Фармацевтична фірма «Дарниця» 02093, м. Київ, вул. Бориспільська, 13, www.darnitsa.ua

ФАРМАЦЕВТИЧНА ФІРМА Дарниця
ВІТЧИЗНЯНА ФАРМАЦЕВТИЧНА КОМПАНІЯ РОКУ*

В.І. Попович

д.м.н., професор, голова експертної групи Міністерства охорони здоров'я України за напрямом «Отоларингологія. Дитяча отоларингологія. Сурдологія», завідувач кафедри оториноларингології та офтальмології з курсом хірургії голови і шиї Івано-Франківського національного медичного університету

Стандартизація медичної допомоги та пацієнтоорієнтованість: рух в одному напрямку?

Динаміка змін системи охорони здоров'я України сьогодні досягла небувалих темпів. Звичними стали такі поняття, як «договір із лікарем», «система eHEALTH», «програма медичних гарантій» тощо. Кожний громадянин нашої країни усвідомлює, що зміни в організації медичної допомоги населенню є вкрай необхідними. Проте численні нововведення викликають безліч запитань і занепокоєння як у представників практикуючого сегмента системи охорони здоров'я, так і в пацієнтів. Лікарів лякають зміни принципів економічних відносин із лікарнею та хворим, а також необхідність впровадження нових лікувально-діагностичних стандартів у рутинну клінічну практику. Своєю чергою, пацієнти, за даними опитувань останніх місяців, більш за все бояться втратити доступ до вузькоспеціалізованої допомоги та стати жертвами «зрівнялівки» в діагностиці та лікуванні тяжких захворювань.

Чи є підґрунтя для цих страхів? Яку практичну користь можна очікувати від впровадження системи стандартизації в надання медичної допомоги? Про які досягнення в цьому напрямі можна вже говорити? Ми спробуємо відповісти на найбільш актуальні запитання сьогодення.

В.І. Попович

«Стара» та «нова» стандартизація

Одним із пріоритетних напрямів реформування сучасної системи охорони здоров'я є впровадження системи стандартизації медичної допомоги. Сама ідея не є новою, адже і 10, і 20 років тому українські лікарі користувалися у своїй роботі певними правилами, зокрема виконували накази Міністерства охорони здоров'я (МОЗ), керувалися відповідними протоколами, використовували міжнародні класифікатори хвороб тощо. Але саме останніми роками поняття «стандартизація» стало лякати практикуючих лікарів. Що змінилося? Чим слово «стандартизація» зразка, скажімо, 1999 року відрізняється за своїм змістом від нинішнього наповнення цього поняття?

Радикальною відміною сучасної системи стандартизації медичної допомоги є те, що основа цієї системи – відповідність принципам доказової медицини. Тобто кожен метод діагностики чи лікування, що рекомендований сучасними настановами, має дуже серйозні обґрунтування до використання.

Основою старих протоколів, а також підручників для студентів медичних вишів, посібників і монографій був переважно емпіричний досвід одного або декількох видатних вчених чи наукових шкіл. Така експертна думка, безумовно, не завжди була об'єктивною, доволі часто не мала необхідного наукового пояснення, не містила достатніх доказів ефективності того чи іншого методу. Експерти нерідко сперечалися між собою, формуючи навколо себе коло однодумців та навіть наукові школи, представники яких теж вступали в запеклі дискусії між собою, доводячи ефективність того чи іншого методу чи лікарського засобу та заперечуючи користь інших. Так формувалися полярні думки, що унеможливлювало створення єдиних алгоритмів із лікування конкретних патологічних станів, ускладнювало роботу практикуючих лікарів, вимушених з-поміж декількох рекомендацій обирати на власний розсуд більш просту, дешеву або доступну. Але найбільш негативним наслідком було те, що така ситуація позбавляла пацієнтів права отримувати допомогу належного рівня, тобто рівня світових стандартів.

Впровадження системи доказової медицини в українську практику покликане й припинити суперечки між представниками наукових шкіл, й полегшити повсякденну роботу практикуючого лікаря, й захистити пацієнта від неефективних методів діагностики та лікування. До того ж стандартизація медичної допомоги – це нормальна світова та європейська практика, яка прийшла в Україну абсолютно закономірно разом із численними змінами і реформами. Це частина європейської інтеграції нашої країни. Емпіричну ж медицину саме час залишити в пострадянській епосі.

Погляд у минуле: старт для розробки сучасної системи стандартизації медичної допомоги в Україні

Дуже важливим кроком для впровадження сучасної системи стандартизації медичної допомоги в Україні стала публікація наказу МОЗ України від 28.09.2012 р. № 751 «Про створення та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги в системі Міністерства охорони здоров'я України». Звичайно, на сьогодні цей наказ уже застарів, але свою справу він зробив, адже з його допомогою ми започаткували створення уніфікованих клінічних протоколів, заснованих на принципах доказової медицини. Справу продовжила публікація наказу МОЗ України від 29.12.2016 № 1422 «Про внесення змін до наказу Міністерства охорони здоров'я України від 28.09.2012 № 751». Цей документ викликав справжню «бурю в склянці води», адже медичне товариство не відразу змогло оцінити переваги нововведень. Після численних обговорень і пояснень українські лікарі нарешті зрозуміли, що наказ не забороняє, а, навпаки, – дозволяє. Українська система охорони здоров'я визнала тим самим доказову медицину, а саме медицину Німеччини, Великої Британії, США тощо.

Дуже багато запитань викликає сьогодні невідповідність американських чи європейських рекомендацій діагностично-лікувальним можливостям пересічного українського лікаря. Звичайно, ці можливості у вищеперелічених країнах різняться, проте алгоритм і підходи до менеджменту хворих із кожною конкретною патологією є подібними. Сьогодні на основі європейських та чинних українських протоколів створюються нові вітчизняні клінічні настанови, в яких наведені сучасні рекомендації з лікування того чи іншого захворювання, що базуються на світовому досвіді.

Нові клінічні настанови – це дуже зручний і максимально об'єктивний інструмент для повсякденної роботи практикуючого лікаря, адже такий документ є квінтесенцією найновіших наукових даних, результатів значущих клінічних досліджень, найкращого світового досвіду.

Що стосується вітчизняної оториноларингології, то сьогодні в нас є сучасні клінічні рекомендації, засновані на доказах, які дають змогу лікувати хворих на гострий риносинусит, гострий отит, гострий тонзиліт, алергічний риніт і рак гортані згідно зі світовими стандартами. На щастя, під час підготовки цих рекомендацій ми не стикалися з якимись значними труднощами стосовно впровадження лікувально-діагностичних методів у вітчизняну практику. Натомість сталося спрощення алгоритму менеджменту хворих, знизилася кількість додаткових обстежень, скоротився перелік необхідних медикаментів. Сьогодні в рутинній діагностиці гострого риносинуситу майже не використовується рентгенографія навколоносових синусів, у диференційній діагностиці гострого тонзиліту аж ніяк не кожному хворому виконується посів на дифтерійну паличку, дуже скоротився перелік показань для антибіотикотерапії, а отже – знизилася загальна вартість лікування.

Зв'язок між різними ланками надання медичної допомоги

Сьогодні для міждисциплінарних комунікацій лікарів використовують декілька дієвих інструментів. Крім клінічних рекомендацій вже є, наприклад, система eHealth, яка дає змогу відстежувати клінічний маршрут пацієнта. Також новою, але вкрай важливою опцією є широке впровадження в клінічну практику української первинної ланки медицини нової системи класифікації діагнозів і причин звернень хворого до лікаря. Міжнародна класифікація первинної медичної допомоги (ICPC) – найбільш поширена, вона використовується на первинній ланці в багатьох країнах світу. Головний принцип системи – розуміння того, що в первинній медичній допомозі (ПМД) важливим є не тільки думка лікаря стосовно проблеми пацієнта (діагноз), але й причина звернення пацієнта за медичною допомогою, тому в ICPC-2 можна кодувати саме привід (симптоми) до звернення пацієнта. ICPC-2 має близько 1300 кодів, які описують найчастіші скарги й симптоми. Рівень деталізації цих проблем є відповідним для ПМД. Для порівняння: нова Міжнародна класифікація хвороб 11-го перегляду (МКХ-11) містить не менш як 15 тис. кодів зі складною системою кодування, більшість з яких не використовується в практиці ПМД. Застосовувати МКХ-11 із відповідною деталізацією можливо лише в умовах стаціонарних відділень лікарень, де, у свою чергу, використовується лише обмежена кількість кодів МКХ – відповідно до спеціалізації конкретного відділення. Хоча, безумовно, оновлення МКХ є дуже своєчасним та

важливим кроком. Зокрема, для оториноларингологічної практики, адже в оновленому класифікаторі відсутні, наприклад, деякі застарілі та неактуальні діагнози, на кшталт хронічного тонзиліту. До речі, ознайомитися з новою класифікацією МКХ-11 можна на офіційному сайті за посиланням https://icd.who.int/.

На відміну від МКХ-11 базовим поняттям в ICPC є епізод медичної допомоги – взаємодія пацієнта з медичним закладом від першого звернення (візиту) до медичного працівника до останнього візиту (включно) з цією ж проблемою. Це дозволяє групувати медичну інформацію, коли дані різних окремих візитів «нанизуються» на один епізод медичної допомоги. Наприклад, пацієнт із хронічними захворюваннями часто звертається до закладів ПМД і нерідко під час одного візиту скаржиться на декілька різних проблем зі здоров'ям.

ICPC-2 дозволяє лікарю структурувати медичні записи про пацієнта в розрізі його окремих хронічних захворювань. Зрозуміло, що йдеться не лише про сімейного лікаря, а й про інших лікарів, у тому числі вузьких спеціалістів, які мають змогу відстежити ранні симптоми захворювання, давність хвороби, етапність лікування, причини неефективності терапії, динаміку стану тощо.

Це дуже зручний інструмент, і я закликаю навчитися ним користуватися не тільки лікарів первинної ланки, але й вузьких спеціалістів, зокрема оториноларингологів. Я впевнений, що широке впровадження класифікації сприятиме також і здоланню міждисциплінарних бар'єрів.

Але найважливіше значення для розвитку адекватних спадкоємних лікарських відносин має використання лікувально-діагностичних інструментів із доведеною ефективністю. Наведу такий приклад. Лікар ПМД встановив певному хворому діагноз «гострий риносинусит». Призначив лікування згідно з принципами доказової медицини. Результати лікування не відповіли критеріям ефективності, що стало приводом для призначення консультації оториноларинголога. Останній, розуміючи, що адекватне лікування не допомогло, має підґрунтя до перегляду діагнозу. І навпаки: до ЛОР-лікаря звертається хворий, якому на первинній ланці був встановлений діагноз «гострий риносинусит», але призначене лікування не відповідало принципам доказової медицини. Стан хворого не покращився. Перед оториноларингологом постає дилема – а що ж переглядати? Діагноз чи лікування? Такі дилеми не тільки ускладнюють завдання лікарю-«наступнику», але й збільшують вірогідність виникнення хронізації процесу, подовжують час непрацездатності, підвищують вартість лікування тощо.

Стандартизація – гальмо для лікарської та наукової творчості?

Сучасним українським лікарям варто зрозуміти, що стандартизація здатна стимулювати творчість лікаря, яка буде направлена на пошук нових та ефективних методів діагностики, лікування і профілактики нетипових випадків, складних і рідкісних захворювань. Таких пацієнтів у практиці кожного лікаря достатньо. Проте частіше доводиться мати справу з типовим перебігом добре вивчених захворювань, які потребують стандартного лікування, що довело свою ефективність і в ході численних клінічних досліджень, і в щоденній практиці мільйонів інших лікарів. Приходячи вранці на робоче місце, вітчизняні лікарі бачать біля свого кабінету чергу з пацієнтів, час на прийом кожного з яких є дуже обмеженим. Стан більшості з цих хворих добре знайомий сучасній медицині та описаний у міжнародних рекомендаціях, тому зазвичай не потребує творчості й експериментів. Лікар, що застосовує уніфіковані методи, також виграє, адже він економить час, швидко й впевнено визначаючи клінічний маршрут того чи іншого пацієнта згідно з клінічними рекомендаціями, вивільняючи таким чином час для більш складних хворих, які потребують індивідуального підходу.

Якщо говорити про наукову діяльність, то сьогодні більшість співробітників університетських клінік, науково-дослідницьких інститутів, клінічних кафедр у межах своєї лікувально-практичної діяльності здійснюють лікарський прийом. Значущий відсоток хворих під час такого прийому не потребують індивідуального підходу, вони можуть успішно лікуватися на первинній ланці чи у вузьких спеціалістів міських і районних лікувальних установ. Проте неефективність призначеного лікування «на місцях» змушує хворих шукати авторитетних спеціалістів із великим досвідом. Останнім, у свою чергу, левову долю клінічного часу доводиться виправляти помилки лікарів-«попередників», замість того щоб шукати нові методи лікування складних і нетипових захворювань. Отже, якщо кожний пацієнт зможе одержувати якісну медичну допомогу з доведеною ефективністю на первинній чи вторинній ланці, це дозволить науковцям не витрачати час на рутинні речі.

До питання призначення препаратів, не рекомендованих новими клінічними настановами

Дуже складним є питання призначення препаратів, які відсутні в переліку тих, що довели свою ефективність. Адже багато хто з лікарів із досвідом має свої власні напрацювання та використовує методи, які поки що не мають достатніх доказів ефективності. У Європі та США проблема розв'язується просто – «творчі» методи лікування поза межами протоколів просто не оплачуються страховою компанією. В Україні медикаменти хворий купляє сам, і якщо лікар буде достатньо переконливим, пацієнт купить і гомеопатичні засоби, і біологічно активні добавки, і ще безліч абсолютно сумнівних засобів, що далеко не завжди є ліками. Але як визначити критерії ефективності того чи іншого засобу? Кожний лікар, коли призначає препарат, ефективність якого не доведена, мусить запитати себе – а навіщо? Багато хто з таких лікарів відповість – я призначаю цей засіб вже 10 років, і кожного разу він допомагає. Але чи вірно визначені критерії цього «допомагає»? Чи думає хтось про безпеку хворого? Наведу такий приклад. Хворому з типовим перебігом алергічного риніту лікар призначає системний кортикостероїд пролонгованої дії. Чи зникнуть симптоми на тлі такого лікування? Скоріше за все так. Але чи є таке лікування адекватним у ситуації, коли позитивного результату можна досягти й за допомогою більш безпечних та ефективних засобів, що рекомендовані клінічною настановою? Антигістамінні препарати, інтраназальні кортикостероїди, інгібітори лейкотрієнових рецепторів – всі ці класи препаратів продемонстрували свої ефективність і безпеку в ході численних досліджень. Проте лікар вирішує «поекспериментувати». Призначивши стероїд, він не замислюється над тим, що хворий зробить собі таку ін'єкцію вже без візиту до лікаря через місяць, потім через тиждень і так далі. За кілька років ми отримаємо інваліда, первинний діагноз якого був начебто простим і зрозумілим. Але той, хто призначив цій людині стероїд, навіть не дізнається про це, адже лікувати наслідки стероїдної терапії будуть вже інші лікарі стаціонарних установ. Лікар-«експериментатор», на жаль, залишиться впевненим, що його методи працюють, та продовжить призначати засіб іншим хворим.

Ще одним яскравим прикладом є надмірна антибіотикотерапія. Сьогодні світова медицина стикнулася з проблемою постійно зростаючого рівня антибіотикорезистентності, втрати ефективності багатьма класами препаратів. Клінічні рекомендації попереджають: використовувати антибіотик (АБ) треба лише в ситуаціях, коли ймовірність бактеріальної інфекції є високою чи вона доведена. АБ має призначатися з урахуванням найбільш вірогідних патогенів. Наприклад, спектр дії амоксициліну «перекриває» основних збудників гострого тонзиліту (перш за все стрептококу), захищеного амоксициліну – збудників гострого бактеріального риносинуситу і т. ін. А що буде, якщо одразу призначити хворому з типовим перебігом гострого тонзиліту респіраторний фторхінолон? Швидше за все хворий одужає. І лікар, який призначив такий АБ, скаже – препарат вочевидь ефективний, чому я маю керуватись якимись стандартами? Така думка є хибною та навіть злочинною, адже призначення «важких» АБ широкого спектру дії – це прямий шлях до селекції антибіотикорезистентності як у конкретного хворого, так і у всієї когорти пацієнтів цього лікаря.

Також варто нагадати, що велика кількість вітчизняних лікарів продовжує призначати хворим препарати, що не є лікарськими засобами. Їхня ефективність не лише не доведена – її навіть ніхто не оцінював, адже жодними законами чи наказами не передбачається проведення клінічних досліджень стосовно «харчових додатків», «косметичних засобів», «гігієнічних розчинів» тощо. Лікар мусить використовувати арсенал тільки тих препаратів, що зареєстровані як лікарські засоби та мають доведені ефективність і безпеку. Я однозначно не раджу використання засобів, що по суті не є ліками. Якщо ж говорити саме про медикаменти, ефективність яких не доведена... Відповідь є однозначною, якщо йдеться про типовий клінічний випадок. Клінічні рекомендації описують стандартне лікування типового хворого. Дослідження, що стали підґрунтям для протоколів, були проведені із залученням здебільшого типових хворих. Але не всі пацієнти на практиці є «стандартними», чи не так? І першим кроком для визначення «типовості» хворого є застосування діагностичних критеріїв, які описано в клінічних рекомендаціях. Тільки керуючись ними, лікар зможе диференціювати типовий випадок хвороби від атипового.

Нестандартні випадки, звичайно, часом потребують корекції стандартних схем лікування. Саме тому клінічні настанови є рекомендаціями, а не законом. Ще раз підкреслюю, що клінічні рекомендації – це інструмент у руках лікаря, а не заміна лікарю.

Чи є уніфікована клінічна допомога пацієнтоорієнтованою?

Використання лікарем будь-якої ланки клінічних рекомендацій у своїй роботі – це гарантія того, що хворий у селі, столиці чи в райцентрі отримує принципово однакове лікування. Таке саме, яке отримує мешканець Лондона чи Нью-Йорка. Це перша запорука якості.

Призначаючи стандартне лікування, лікар не тільки допомагає хворому, страхує себе від «прокурора», але й забезпечує наступність лікування. Наведу ще один приклад. Хворий із гострим тонзилітом за призначенням лікаря приймає незахищений амоксицилін (згідно з рекомендаціями). Через 3 міс виникає рецидив. Хворого знов лікують згідно зі стандартами лікування рецидивуючого тонзиліту. Через декілька днів чи тижнів після другого епізоду захворювання у хворого виникає ще один епізод тонзиліту. Зрозуміло, що, вочевидь, склад патогенів, які спровокували тонзиліт, не є типовим і що крім стрептококу присутня якась додаткова флора. Це є приводом для перегляду діагнозу (рекурентний тонзиліт) та призначення іншого АБ (захищеного амоксициліну). Таку ситуацію, до речі, вже не можна вважати абсолютно типовою, тому лікар має змогу призначити більш детальне обстеження (наприклад, консультацію стоматолога, гастроентеролога) та додаткові методи лікування. Проте в подальшому не варто забувати про критерії PARADISE, які говорять, що є критична кількість ангін, після перенесення яких консервативне лікування недоцільне. Цей простий приклад ілюструє шлях хворого з тонзилітом – типового на перший погляд і складного при детальнішому вивченні. Наведений підхід є абсолютно стандартним, проте передбачає певну «творчість» лікаря (додаткові методи діагностики й лікування, терміни оперативного втручання тощо) та є абсолютно пацієнтоорієнтованим.

Переваги використання стандартизації в реальній клінічній практиці можна яскраво проілюструвати на прикладі підходів до гострого тонзиліту, який сьогодні й стане ключовою темою цієї рубрики.

В.І. Попович
д.м.н., професор, голова експертної групи МОЗ України за напрямом «Отоларингологія. Дитяча отоларингологія. Сурдологія», завідувач кафедри оториноларингології та офтальмології з курсом хірургії голови і шиї Івано-Франківського національного медичного університету

Гострий тонзиліт: сучасна етіопатогенетична концепція

Принципи менеджменту гострого тонзиліту в Україні останнім часом були кардинально переглянуті. На розширеній нараді державних експертів відповідно до наказів Міністерства охорони здоров'я (МОЗ) України від 29.12.2016 № 1422 та від 21.03.2017 № 302 була затверджена клінічна настанова «Гострий тонзиліт», рекомендована для впровадження в Україні від 30 листопада 2017 р. Новий документ базується лише на принципах доказової медицини та на найкращому світовому досвіді. Незважаючи на публікацію детальної клінічної настанови, діагностика та лікування гострого тонзиліту все ще залишаються актуальною проблемою для медичного товариства. Саме тому сьогодні ми маємо на меті ознайомити наших читачів – практикуючих лікарів з основними тезами настанови, які допоможуть зрозуміти принципи нових підходів до ведення хворих на гострий тонзиліт. Цикл публікацій, присвячених зазначеній проблемі, ми розпочинаємо з етіопатогенезу захворювання. Надати коментарі до окремих положень настанови погодився один з основних авторів документа, голова експертної групи МОЗ України за напрямами «Отоларингологія. Дитяча отоларингологія. Сурдологія», завідувач кафедри оториноларингології та офтальмології з курсом хірургії голови і шиї Івано-Франківського національного медичного університету, доктор медичних наук, професор Василь Іванович Попович.

В.І. Попович

«Мигдалики не можна визначати як «хворі» або «інфіковані» шляхом одного тільки їх клінічного огляду».

Піднебінні мигдалики (Tonsillae palatinae) є частиною т. зв. вальдеєрового лімфатичного глоткового кільця. Після народження лімфатична тканина постійно контактує з антигенами (віруси, бактерії, компоненти їжі тощо). У такий спосіб імунна система «знайомиться» з різноманітним антигенним оточенням з відповідною фізіологічною реакцією у вигляді формування специфічного імунітету як клітинної, так і гуморальної ланок. Цей процес супроводжується збільшенням об'єму лімфатичної тканини (гіперплазією), яка надалі (приблизно з 12-14 років життя) знову зменшується. Після контакту антигенів з лімфоїдною тканиною постає питання їх нейтралізації та елімінації. З цією метою використовуються два основні механізми неспецифічного захисту: фагоцитоз і запалення, в якому беруть участь лімфоцити, макрофаги та гранулоцити. Однак оскільки цей процес є фізіологічним, то запалення не супроводжується альтернативними явищами, тому називається «фізіологічним». При цьому тканина мигдаликів при гістопатологічному обстеженні зазвичай має ознаки запалення. Отже, мигдалики в рамках свого завдання фізіологічно знаходяться в постійному запальному процесі. Тому гістопатологічно неможливо відрізнити мигдалики анамнестично здорової особи та пацієнта з патологією мигдаликів. Цей запальний процес досягає клінічної значущості лише тоді, коли до цього фізіологічного – локального – запалення приєднуються клінічні симптоми (біль та/або перешкода при ковтанні) та системні ознаки запалення (гарячка). Вірусні тонзиліти зумовлюють при цьому типово лімфоцитарну запальну реакцію, бактеріальні тонзиліти – гранулоцитарне запалення.

Коментар В.І. Поповича. Дійсно, сучасні погляди на патологію піднебінних мигдаликів ґрунтуються на таких положеннях: мигдалики постійно перебувають у стані запалення, що є їхнім фізіологічним станом; не можна розцінювати мигдалики як «хворі» або «інфіковані» лише на підставі даних клінічного огляду; патологію мигдаликів слід розглядати, якщо в пацієнта виникає додаткова симптоматика (біль у горлі та/або порушення ковтання й гарячка); розмір (об'єм) мигдаликів не має клінічного значення, окрім ситуації, коли це перешкоджає диханню або ковтанню; тактика ведення пацієнта має спиратися на ступінь та частоту клінічних проявів тонзиліту та його ускладнень. Саме тому встановлювати пацієнту діагноз будь-якого тонзиліту (гострого, хронічного в ремісії, гіпертрофічного тощо), базуючись лише на зовнішньому вигляді мигдаликів (збільшені, рихлі, набряклі, лакунарні пробки, наліт тощо), якщо немає інших клінічних проявів, згідно із сучасними принципами не можна.

Таблиця. **Шкала McIsaac (модифікована шкала Centor)**

Симптом	Бали
Температура тіла (в анамнезі) >38 °C	1
Відсутність кашлю	1
Набряк регіонарних лімфовузлів (защелепних!)	1
Набряк або наліт на мигдаликах	1
Вік: 3-14 років	1
15-44 роки	0
>45 років	-1

«Під тонзилітом (у значенні діагнозу) потрібно розуміти запалення мигдаликів понад їх фізіологічну норму».

Перебіг гострого тонзиліту патогенетично має 3 стадії:

- альтерація епітелію лакун і лімфоїдної тканини;
- адекватна імунологічна реактивність > завершений фагоцитоз патогенів > відновлення контролю над фізіологічним запаленням;
- одужання.

У деяких ситуаціях імунітет не може повною мірою впоратися з патогенами, виникає т. зв. неповний фагоцитоз, тобто неможливість повної нейтралізації та елімінації антигену, що зрештою призводить до неможливості повернення піднебінних мигдаликів до вихідного стану фізіологічного запалення. У результаті формується т. зв. персистуюче запалення понад фізіологічне. Клінічно така ситуація проявляється рецидивуючим тонзилітом (РТ). Останній належить до повторних гострих тонзилітів, при цьому зумовлюється тим же збудником, що і попередній епізод захворювання.

Отже, клінічна картина тонзиліту формується в результаті виходу фізіологічного запалення піднебінних мигдаликів з-під контролю, як правило, внаслідок приєднання патогенної флори. Тому під тонзилітом слід розуміти запалення мигдаликів понад їх фізіологічну норму, що призводить до клінічної симптоматики.

Коментар В.І. Поповича. Перш за все треба пам'ятати, що піднебінні мигдалики – це орган периферичної імунної системи. У ньому постійно спостерігаються різноманітні імунні реакції, пов'язані з формуванням як специфічного, так і неспецифічного імунного захисту. Ці процеси відбуваються в рамках реалізації основної функції імунної системи – формування імунітету. Піднебінні мигдалики заселяються В- і Т-лімфоцитами з центральних органів імунної системи (кісткового мозку та тімусу (у дітей). Після контакту з антигеном у мигдаликах (антигенної презентації) лімфоцити включаються в рециркуляцію, тому жоден антиген не залишається непоміченим. У зв'язку з тим, що людина протягом життя зазнає різного імунного навантаження, мигдалики як імунний орган також працюють з різною інтенсивністю. Іноді через низку причин (як правило, надмірне антигенне, тобто патогенне, навантаження або зниження загальної резистентності організму) впоратися з патогеном мигдалики не можуть – виникає гострий тонзиліт. Якщо результат боротьби з хворобою не виявився повною мірою успішним (не сталося повного «перетравлення» патогену), формується персистуюче запалення, що є провідним чинником рецидивів тонзиліту. Підсумовуючи, можна зробити 2 основних висновки: піднебінні мигдалики – імунний орган, тому основні патогенетичні принципи виникнення запалення працюють у ньому не зовсім типово; повноцінне лікування гострого тонзиліту (повна елімінація патогену) має дуже велике значення для профілактики виникнення повторних епізодів.

Етіологічні чинники гострого тонзиліту

Гострий тонзиліт спричинений переважно вірусними, рідше – бактеріальними збудниками. Наприклад, віруси грипу та парагрипу, риновіруси, ентеровіруси, у т. ч. віруси Коксакі, коронавіруси, респіраторно-синтиціальний вірус, метапневмовірус, аденовірус, вірус Епштейна-Барр можуть призводити до тонзиліту. Віруси Коксакі А, що вважаються ентеровірусами, зумовлюють картину хвороби, відому як герпангіна Загорського, котру можна візуально сплутати з гострим бактеріальним тонзилітом.

Як основні збудники гострого бактеріального тонзиліту потрібно розглядати бета-гемолітичні стрептококи групи А (БГСГА), тобто *Streptococcus pyogenes*. Вони є винуватцями в 15-30% випадків гострого тонзиліту в дитячому віці, і 5-10% випадків гострого тонзиліту в дорослих. Інфікування відбувається, як правило, шляхом повітряно-крапельної інфекції через хворого, рідко – через безсимптомного носія мікробів. Можлива також аутоінфекція через нормальну флору рота і глотки. Іншими джерелами мікробів можуть бути домашні та сільськогосподарські тварини, а також побутові предмети (наприклад, зубні щітки). Окрім цього, стрептококи груп C і G, *Haemophilus influenzae*, *Nokardia*, *Corynebacterium*, *Neisseria gonorrhoeae* можуть (рідше) також призводити до гострого тонзиліту. У хворих з ослабленою реакцією імунітету, зокрема в пацієнтів з агранулоцитозом, тонзиліт можуть спричиняти й опортуністичні збудники, такі як анаероби, псевдомонади і рід *Candida*. Це визначається також як агранулоцитарна ангіна (диференційний діагноз: агранулоцитарна ангіна, викликана медикаментами, наприклад, препаратом метамізол). Коагулазонегативні стафілококи (зокрема, *Staphylococcus epidermidis*) і коагулазопозитивні стафілококи (скажімо, *Staphylococcus aureus*), належать до нормальної флори глотки.

Коментар В.І. Поповича. Гострий тонзиліт у 70-95% випадків зумовлений вірусними інфекціями. Як основні збудники бактеріального тонзиліту потрібно розглядати БГСГА (*Streptococcus pyogenes*).

З викладеного вище випливають такі висновки. По-перше, не кожний епізод гострого тонзиліту потребує антибіотикотерапії. Диференційна діагностика вірусного та бактеріального процесів – це непросте завдання навіть для досвідченого лікаря. При цьому вона є абсолютною необхідністю, особливо з огляду на реалії сьогодення, коли зростаюча антибіотикорезистентність стала

глобальною загрозою. По-друге, БГСГА треба розглядати як основний збудник бактеріального тонзиліту не лише через найбільшу його розповсюдженість як патогену захворювання. Основною проблемою є висока ймовірність виникнення ускладнень, пов'язаних із БГСГА. Йдеться про стрептококові ураження суглобів, нирок, ендокарду. Саме тому БГСГА дуже важливо елімінувати з організму людини швидко та повною мірою, тобто антибіотикотерапія гострого тонзиліту з доведеною чи ймовірною бактеріальною природою має бути етіологічно обґрунтованою (треба обирати препарат з високим рівнем активності щодо стрептококів), а також достатньою за тривалістю (як правило, лікування гострого бактеріального тонзиліту антибіотиками триває 10 днів).

Вірус чи бактерія?

Для встановлення діагнозу гострого тонзиліту основне значення мають наявні клінічні симптоми. Диференційний діагноз між вірусним і бактеріальним походженням тонзиліту може проводитися лише з урахуванням анамнестичних даних, клінічних симптомів і результатів лабораторних обстежень. Щоб диференціювати вірусний тонзиліт від спричиненого β-гемолітичними стрептококами, потрібно провести оцінювання за діагностичною системою оцінки (модифікована шкала Centor/McIsaac-шкала) (таблиця).

Сума балів від 0 до 3 свідчить про високу ймовірність вірусного тонзиліту; від 3 до 5 – висока ймовірність БГСГА. Інтерпретація результатів (у % імовірності виявлення БГСГА в мазку із зіва): 0 балів – приблизно 2,5%; 1 бал – 6-7%; 2 бали – 15%; 3 бали – 30-35%; 4 бали – 50-60%. Отже, 3-5 балів за стандартною шкалою Centor/McIsaac розцінюються як клінічна підозра на стрептококовий тонзиліт. Однак в осіб із симптомами бактеріального тонзиліту ймовірність наявності стрептокока не перевищує 50-60%, тому для підтвердження діагнозу потрібно прагнути до виявлення потенційних тонзилопатогенних бактерій за допомогою бактеріальної культури або експрес-аналізу. Чутливість і специфічність методів експрес-тестів для виявлення БГСГА варіює між 65,6 і 96,4% або 68,7 і 99,3% залежно від виробника та техніки виконання користувачем. Якщо немає можливості вивчити культуру, залишається клінічна підозра, що також є підставою для призначення антибіотиків. Виявлення бактеріальних сапрофітів порожнини рота-носа-глотки не підтверджує бактеріальну інфекцію в пацієнтів із симптомами, в яких нормальний імунітет, але свідчить про більш імовірну вірусну етіологію. Проведення додаткових лабораторних обстежень у випадку підозри на гострий тонзиліт (клінічний аналіз крові, сечі тощо) не є необхідністю в рутинних умовах. Алгоритм діагностичної тактики ведення хворого з гострим тонзилітом коротко викладений у схемі (рис. 1).

Коментар В.І. Поповича. Традиційно підставою для призначення антибактеріальної терапії, а отже, встановлення діагнозу стрептококового тонзиліту, є наявність жовтого кольору фолікулів чи нальотів на мигдаликах.

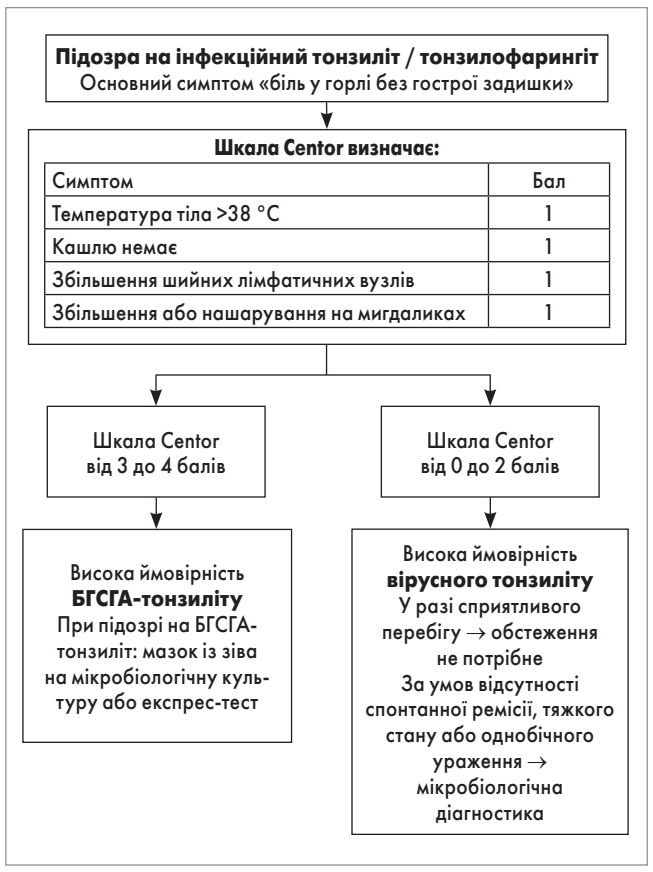


Рис. 1. Діагностичний алгоритм для гострого тонзиліту

Ці симптоми не є патогномонічними для тонзиліту, зокрема бактеріального. Слід зауважити, що немає жодного т. зв. золотого симптому, що підтверджував би бактеріальну природу захворювання. Дуже доцільно нагадати одне з основних положень сучасного погляду щодо тонзиліту: «Мигдалики не можна визначати як «хворі» або «інфіковані» шляхом одного тільки їх клінічного огляду». Тому для визначення ступеня тяжкості захворювання, що асоціюється саме з бактеріальною етіологією запалення мигдаликів, слід використовувати комплексне оцінювання за допомогою шкали McIsaac, згідно з якою цінність локальних симптомів тонзиліту не перевищує 1 бала.

Враховуючи ступінь охоплення профілактичними щепленнями населення України, зокрема щепленнями проти дифтерії, надзвичайно актуальним є обстеження певних груп пацієнтів на збудник цього захворювання (*Corynebacterium diphtheriae*). Члени експертної групи, які стали авторами клінічної настанови, вважають за доцільне пацієнтів з тонзилітом та нашаруваннями на піднебінних мигдаликах обстежувати на збудник дифтерії бактеріоскопічно (мазок зі слизових зіва на BL). Зазначене дослідження дозволить своєчасно виявляти пацієнтів з дифтерією і надавати своєчасну медичну допомогу. У разі позитивного результату бактеріоскопії потрібно виключати/підтверджувати діагноз дифтерії відповідно до чинних протоколів.

Класифікація тонзилітів

Сучасні європейські рекомендації відкидають термін хронічний тонзиліт (ХТ) у зв'язку з тим що він формує хибне уявлення про відсутність запалення мигдаликів у клінічно здорових пацієнтів.

У червні 2018 року побачила світ нова Міжнародна класифікація хвороб 11-го перегляду (МКХ-11). Згідно з МКХ-11 варто відокремлювати гострий стрептококовий, гострий специфічний, гострий неспецифічний тонзиліт (рис. 2).

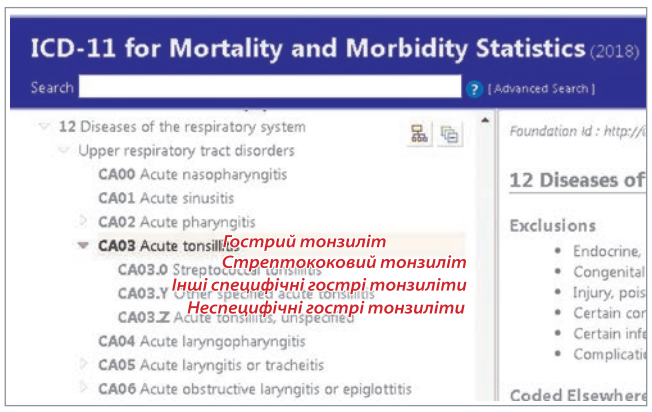


Рис. 2. Діагнози МКХ-11, що описують патологічні стани мигдаликів

Які ж діагнози, що описують тонзиліт, на сьогодні є актуальними? Як вже зазначалося, неповна елімінація патогену, як наслідок «незавершеного» фагоцитозу, призводить до формування персистуючого запалення. Це, своєю чергою, характеризує стан як неможливість повернення мигдаликів до фізіологічного запалення. Клінічно така ситуація проявляється РТ, що належить до повторних гострих тонзилітів, при цьому зумовлюється тим же збудником, що й попередній епізод захворювання. Однак при повторних тонзилітах в умовах неефективної роботи неспецифічних факторів захисту, зокрема фагоцитозу, спектр збудників розширюється. Повторний тонзиліт, що спричиняється вже іншим збудником (чи збудниками), отримав назву рекурентного тонзиліту (РекТ). Для нього властивим є не тільки наявність «персистуючого запалення понад фізіологічне», яке локалізується в межах мигдалика, а й поширення запалення на перитонзилярну тканину, що призводить до змін вже на системному рівні. Тому РекТ характеризується іншими симптомами, які необхідно визначати в «холодному» періоді. Зокрема, фіксація мигдалика у своєму ложі, тобто «невивихуваність» мигдалика з ніші при натисканні шпателем. Цей симптом є наслідком переходу запалення на білямигдаликовий простір з формуванням рубців, фіксуючих мигдалик. Наявність змін на системному рівні характеризується збільшенням регіонарних (защелепних) лімфовузлів, що свідчить про реакцію периферичної імунної системи, тобто про системні прояви.

Коментар В.І. Поповича. Насправді нова класифікація тонзилітів є дуже зручною. Важливо, що використання нових інструментів оцінювання дозволяє об'єктивізувати стан хворого і надає ключ до вибору адекватної лікувальної тактики. Звичайно, на сьогодні проблем існує ще дуже багато. Наприклад, для рецидивуючого та рекурентного тонзиліту конкретне число епізодів захворювання, які виправдовують діагноз, не визначено. Важливим інструментом при цьому є оцінювання результативності лікування з доведеною ефективністю відповідно до встановленого діагнозу. Якщо досягаються прогнозовані результати, діагноз і призначене лікування співпадають, як замок і ключ, який його відкрив. Якщо замок не відчиняється, це не означає, що ключ поганий, просто він неправильно підібраний. У результаті проводиться оцінювання пацієнта щодо відповідності певним діагностичним критеріям, що, як правило, призводить до зміни клінічного діагнозу і, відповідно, терапії. Тому результативність лікування, але лікування з доведеною ефективністю, є ще одним критерієм встановлення правильного клінічного діагнозу.

Повторні гострі тонзиліти можуть призвести до фіброзування мигдалика і через механізм поширення запалення на перитонзилярну тканину – до фіксації мигдалика в його ложі, що клінічно визначається як недостатня зміщуваність. Остання при цьому є клінічною ознакою РекТ. Важливо запам'ятати, що додаткові симптоми, що з'являються в пацієнта з РекТ, необхідно оцінювати тільки в «холодний» період. Крім того, розмір, точніше об'єм мигдалика, навпаки, майже не має клінічного значення з огляду на діагноз РекТ, проте незалежно від цього може мати клінічну релевантність (значущість) лише як перешкода при диханні та ковтанні.

Показання до тонзилектомії

Наявність у хворого повторних гострих тонзилітів ще не є показанням для проведення тонзилектомії. Що ж стає в нагоді лікарю, який замислився про тонзилектомію? Принципи доказової медицини вимагають від лікарів дбайливого ставлення до мигдаликів – для всіх випадків хірургічного лікування повинні бути чіткі підстави. Локальні ускладнення гострого тонзиліту (паратонзилярний абсцес, парафарингеальний абсцес, синдром Лем'єра, медіастеніт) є показанням для проведення невідкладного хірургічного втручання. Планове хірургічне лікування розглядається при наявності:

- одного з критеріїв Paradise: >7 епізодів гострого тонзиліту за останні 12 міс; >5 епізодів на рік за останні 2 роки; >3 епізодів на рік за останні 3 роки;
- додаткових («обтяжуючих») критеріїв, що не пов'язані з кількістю епізодів гострого тонзиліту: синдром PFAPA (періодична лихоманка, стоматит, фарингіт і шийний лімфаденіт); постстрептококовий синдром (артрит, нефрит, колагенози, кардит); часті та поліваленті алергічні реакції на антибіотики; розлади дихання під час сну, проблеми з ковтанням або вимовою; девіантна поведінка та погана успішність у навчанні, енурез, відставання в рості.

Коментар В.І. Поповича. Звичайно, треба дбайливо ставитися до мигдаликів як до важливого імунокомпетентного органу. Але хірургічне лікування є надзвичайно ефективним методом у тих випадках, коли для нього є показання. Тому не можна забувати про т. зв. критичну кількість ангін. Адже кожний наступний епізод захворювання може бути фатальним через виникнення дуже небезпечних ускладнень, зокрема «стрептококового» симптому. Саме зі стриманим ставленням до тонзилектомії останніми роками пов'язане практично десятикратне збільшення кількості діалізних ліжок для пацієнтів з термінальною стадією хронічної ниркової недостатності. Звісно, у таких випадках тонзилектомія вже не зможе вилікувати пацієнта від захворювань нирок, суглобів, серцево-судинної системи тощо. Проте попередити зможе. Цей момент має бути вирішальним у визначенні показань для тонзилектомії.

Отже, клінічна настанова «Гострий тонзиліт» – це не просто новий документ, що визначає лікувально-діагностичну тактику. Це документ, який, по-перше, ґрунтується на принципах доказової медицини. Тобто кожний метод, що описується, довів свою ефективність у численних клінічних дослідженнях. Нова класифікація також не є абстрактною – вона базується лише на сучасних принципах етіопатогенезу тонзиліту, тому є справжньою опорою в роботі лікаря. У наступних випусках «Рубрики державного експерта» професора В.І. Поповича ми звернемося до сучасних принципів лікування та профілактики тонзилітів, а також дамо відповіді на найбільш актуальні питання практикуючих лікарів, що виникли внаслідок публікації нової клінічної настанови. Додатково професор В.І. Попович надав клінічні випадки з практики, що дозволяють проілюструвати сучасний підхід до лікування гострих тонзилітів, а також проведення тонзилектомії.

В.І. Попович
д.м.н., професор, голова експертної групи Міністерства охорони здоров'я України за напрямом «Отоларингологія. Дитяча отоларингологія. Сурдологія», завідувач кафедри оториноларингології та офтальмології з курсом хірургії голови і шиї Івано-Франківського національного медичного університету

Оперувати не можна лікувати: до питання тактики ведення хворих із повторними епізодами гострого тонзиліту

Вочевидь, питання ведення пацієнтів з тонзилітом, зокрема в контексті призначення антибіотиків, а також визначення показань до тонзилектомії є актуальним ще з минулих часів, коли ця операція виконувалася чи не кожній другій дитині. Пізніше, в 1990-ті роки, новою негласною парадигмою стало збереження піднебінних мигдаликів за будь-яку ціну, в основному за рахунок призначення антибіотиків при болю в горлі або появі нальотів на мигдаликах. Надалі дві полярні думки – про небезпеку і про абсолютну необхідність тонзилектомії – якимось чином декілька десятиріч існували майже паралельно. Отже, до широкого впровадження принципів доказової медицини в українську клінічну практику кожна наукова школа вирішувала питання показань та протипоказань до антибактеріальної терапії чи тонзилектомії фактично в індивідуальному порядку, спираючись на власний емпіричний досвід.

Клінічний випадок 1

Хворий А., 16 років, звернувся до лікаря зі скаргами на біль у горлі, підвищення температури до 38,6 °С, загальну слабкість. Об'єктивно: орофарингоскопічно визначається набряк та гіперемія піднебінних мигдаликів, жовто-сірі нашарування на них, що легко знімаються шпателем. Регіонарні лімфатичні вузли (защелепні та по ходу судинного пучка шиї) збільшені з двох сторін, болючі при пальпації.

Аналіз амбулаторної карти показав, що діагноз «лакунарний тонзиліт» за останні 3 місяці виставлявся двічі. Лікування першого епізоду проводилося із призначенням амоксициліну (тривалість прийому – 5 днів), терапія другого епізоду була обмежена призначенням гомеопатичного засобу та парацетамолу.

Діагноз сімейного лікаря: гострий рецидивуючий тонзиліт.

Оцінка ступеня тяжкості захворювання і визначення показань до призначення антибактеріальної терапії проведено із використанням шкали Centor/Mclsaac: температура тіла >38 °С – 1 бал, відсутність кашлю – 1 бал, збільшення регіонарних шийних лімфатичних вузлів – 1 бал, нашарування на мигдаликах – 1 бал, вік 15-44 роки – 0 балів, сумарно – 4 бали.

Остаточний діагноз: гострий бактеріальний рецидивуючий тонзиліт.

Призначено: амоксицилін (500 мг – 3 р/добу протягом 10 днів); бензидаміну гідрохлорид (спрей Тантум Верде) для зрошення ротоглотки (4 розпилення 4 р/добу), ібупрофен (400 мг 2 р/день при наявності показань – висока температура, біль у горлі).

Хворий оглянутий лікарем на 3-тю добу – динаміка позитивна, на 10-у добу – констатовано одужання.

Результат: протягом 5 місяців після одужання рецидивів гострого бактеріального тонзиліту не відзначається.

Коментар експерта. По-перше, треба зазначити невідповідність клінічного діагнозу сучасним вимогам в перші два епізоди гострого тонзиліту, що визначило помилкову лікувальну тактику, обрану цьому хворому. Діагноз лакунарного тонзиліту визначається на підставі наявності нальотів на мигдаликах, що не є патогномонічним для тонзиліту взагалі, а бактеріального зокрема. Однак за умови, що при першому епізоді тонзиліт був бактеріальним, незважаючи на правильний вибір антибіотика, були порушені терміни антибіотикотерапії, що, вірогідно, призвело до неповної елімінації стрептококу. Лікування другого епізоду взагалі важко коментувати, адже при аналогічному з першим епізодом діагнозі обрана тактика є абсолютно незрозумілою. Не дивно, що згодом був третій епізод хвороби. Цього разу наявність у пацієнта оцінки в 4 бали за шкалою Centor/McIsaac дозволила встановити бактеріальну природу захворювання, а третій епізод захворювання обґрунтував діагноз рецидивуючого тонзиліту. Лікарем у відповідності до діагнозу була призначена терапія з доведеною ефективністю (амоксицилін на 10 днів, Тантум Верде, ібупрофен), тому результати виправдали очікування. Отже, аналіз даних амбулаторної карти та/чи історії захворювання, детальний огляд та оцінка стану за стандартною шкалою допоможуть встановити діагноз у відповідності до сучасних вимог та призначити адекватне лікування.

Клінічний випадок 2

Хворий Д., 8 років, звернувся до оториноларинголога зі скаргами на регулярне підвищення температури до 37,2 °С ввечері, періодичний біль у горлі та появу болючих виразок у ротовій порожнині, загальну слабкість. Симптоми непокоять уже декілька місяців. Орофарингоскопічно: мигдалики помірно гіперемовані, нашарувань немає, фіксовані в нішах (при натискуванні не вивихуються). Регіонарні – защелепні – лімфовузли збільшені, не болючі. При вивченні амбулаторної картки хворого лікар відмітив, що за період січень 2017 р. – лютий 2018 р. хворий неодноразово звертався до сімейного лікаря та оториноларинголога: протягом 12 місяців дитині 9 разів був встановлений діагноз «гострий тонзиліт», лікування щоразу включало антибіотики різних класів (амінопеніциліни (амоксицилін), захищені амінопеніциліни (ко-амоксицилін), макроліди (азитроміцин, кларитроміцин, роваміцин), цефалоспорини (цефподоксим, цефуроксим), протизапальну терапію місцеву (Тантум Верде) та системну (ібупрофен).

Діагноз оториноларинголога: рекурентний тонзиліт (рецидиви гострих тонзилітів, синдром PFAPA).

Рекомендовано: тонзилектомія (проведена в березні 2018 р.).

Результат: на цей час пацієнт скарг не має, мати відмічає нормалізацію температури тіла, збільшення рухливої та емоційної активності дитини.

Коментар експерта. Однією з досить частих помилок практикуючих лікарів є відношення до пацієнта, який вперше звернувся за допомогою, як до в принципі вперше захворілого. У цьому випадку дитині різні лікарі кожного разу встановлювали діагноз гострого тонзиліту та лікували саме це захворювання. У схемах лікування епізодів гострого тонзиліту є призначення, що відповідають принципам доказової медицини (використання НПЗП, Тантум Верде, призначення амоксициліну під час першого епізоду, інших видів антибіотиків при повторних епізодах захворювання). Проте 9 епізодів гострого тонзиліту на рік вже не можна розцінювати як 9 випадкових не пов'язаних один з одним випадків. До того ж у дитини наявні симптоми захворювання навіть у «холодний період», саме тому на час звернення був встановлений рекурентний тонзиліт. У відповідності до критеріїв PARADISE (більше 7 епізодів тонзиліту на рік, наявність симптомів у «холодний період») дитині була рекомендована тонзилектомія, що є в даному випадку абсолютною необхідністю.

Згідно з положеннями нової клінічної настанови «Тонзиліт», яка створена за принципами доказової медицини та спирається на найкращий світовий досвід, планове хірургічне лікування (тонзилектомія) розглядається в разі:

1. наявності одного з критеріїв PARADISE:
- **а) не менше 7 епізодів за останні 12 місяців;**
- **б) не менше 5 епізодів на рік за останні 2 роки;**
- **в) не менше 3 епізодів на рік за останні 3 роки.**

2. наявності додаткових обтяжуючих критеріїв:
- **а) синдром PFAPA (періодична лихоманка, стоматит, фарингіт і шийний лімфаденіт);**
- **б) постстрептококовий синдром (артрит, нефрит, колагенози, кардит);**
- **в) часті та полівалентні алергічні реакції на антибіотики;**
- **г) розлади дихання під час сну, проблеми з ковтанням або вимовою;**
- **д) девіантна поведінка і погана успішність у навчанні, енурез, відставання в рості.**

Отже, аналіз стану пацієнта та детальний огляд у «холодний період», даних амбулаторної картки та/чи історії захворювання допоможуть встановити діагноз у відповідності до сучасних вимог та призначити адекватне лікування.

НОВОСТИ ВОЗ

ВОЗ обновила Международную классификацию болезней

18 июня Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) выпустила новую версию своей Международной классификации болезней (МКБ-11). МКБ служит основой для отслеживания тенденций и ведения статистики в области здравоохранения во всем мире и содержит примерно 55 тыс. уникальных кодов травм, болезней и причин смертности. Благодаря ей специалисты здравоохранения всей планеты имеют общий язык, позволяющий им обмениваться информацией по вопросам здоровья.

«МКБ – продукт, которым ВОЗ по праву гордится, – отметил Генеральный директор ВОЗ Тедрос Адханом Гебрейесус. – Она дает нам возможность понимать многообразие причин, по которым люди болеют и умирают, и принимать меры для предотвращения страданий и спасения жизней».

МКБ-11, подготовка которой продолжалась свыше десяти лет, отличается от предыдущих версий целым рядом важных улучшений. Она впервые выходит в полностью электронном виде и имеет гораздо более удобный для читателя формат. Кроме того, в ее составление внесло вклад беспрецедентное число работников здравоохранения, которые участвовали в совместных совещаниях и выдвигали свои предложения. Группа по МКБ при штаб-квартире ВОЗ получила более 10 тыс. предложений о внесении изменений в Классификацию.

МКБ-11 будет представлена для принятия государствами-членами на сессии Всемирной ассамблеи здравоохранения в мае 2019-го и вступит в силу 1 января 2022 года. Данный выпуск носит предварительный и ознакомительный характер и позволит странам выработать планы по использованию новой версии, подготовить ее переводы и провести общенациональную подготовку специалистов здравоохранения.

Новая МКБ-11 отражает прогресс в медицине и достижения научной мысли. Так, коды, касающиеся устойчивости к противомикробным препаратам, теперь больше соответствуют критериям Глобальной системы эпиднадзора за устойчивостью к противомикробным препаратам (GLASS). МКБ-11 также позволяет более эффективно регистрировать данные, касающиеся безопасности в области здравоохранения, и, соответственно, идентифицировать и предупреждать нежелательные события, которые могут наносить вред здоровью, например небезопасные методы работы в больницах.

В новую МКБ также вошли новые главы; например, глава, посвященная сексуальному здоровью, объединяет расстройства, которые раньше были отнесены к другим категориям (например гендерное несоответствие указывалось в категории психических расстройств) или описывались иначе. В раздел аддиктивных расстройств было добавлено игровое расстройство.

МКБ-11 составлена в увязке с принятыми ВОЗ международными непатентованными наименованиями фармацевтической продукции и может использоваться для целей регистрации онкологических заболеваний. МКБ-11 была разработана для использования на большом количестве языков: центральная многоязычная платформа обеспечивает использование функциональных возможностей и представление данных на всех языках, на которые осуществлен перевод. Пользоваться МКБ-11 помогают таблицы перехода с МКБ-10 и обратно. ВОЗ будет содействовать странам в процессе подготовки к применению новой МКБ-11.

ВОЗ представила Глобальный план действий по повышению уровня физической активности

4 июня Генеральный директор ВОЗ Тедрос Адханом Гебрейесус вместе с премьер-министром Португалии Антониу Кошта объявили о новом «Глобальном плане действий ВОЗ по повышению уровня физической активности на 2018-2030 гг.: повышение уровня активности людей для укрепления здоровья в мире».

Каждый пятый взрослый человек в мире и каждые четыре из пяти подростков (11-17 лет) недостаточно физически активны. Регулярная физическая подготовка имеет ключевое значение для профилактики и лечения неинфекционных заболеваний (НИЗ), таких как болезни сердца, инсульт, диабет и рак молочной железы и толстой кишки. НИЗ являются причиной 71% всех смертельных исходов в мире, включая 15 миллионов ежегодных случаев смерти среди людей в возрасте от 30 до 70 лет.

План действий содержит меры, с помощью которых страны могут сократить масштабы малоподвижного образа жизни среди взрослых людей и подростков на 15% к 2030 году. Он содержит 20 рекомендаций в области политики, которые направлены на формирование физически более активного общества путем улучшения окружающей среды и условий для людей всех возрастов и с разными способностями, что позволит уделять больше времени ходьбе, езде на велосипеде, спортивным занятиям, активному отдыху, танцам и играм.

Кроме того, план призывает поддерживать, в частности, специальную подготовку работников здравоохранения и других специалистов, укрепление систем данных, а также использование цифровых технологий. Т.А. Гебрейесус также отметил: «Для того чтобы стать физически активным, не нужно быть профессиональным спортсменом. Для положительных сдвигов можно подниматься по лестнице, а не на лифте. Или же ходить пешком или использовать велосипед вместо того, чтобы ехать в соседнюю булочную на машине. Такой ежедневный выбор может помочь нам сохранить здоровье. А руководители должны способствовать тому, чтобы сделать это было просто».

Для содействия национальным усилиям по выполнению данного плана ВОЗ объявляет об информационно-разъяснительной кампании «За физическую активность: для всех, везде и всегда». Эта новая инициатива, выдвинутая в прославленном Cidade do Futebol (Городе футбола) Португальской футбольной ассоциацией, призывает правительства и городские власти способствовать повышению уровня физической активности и укреплению здоровья людей. Она проводится вслед за состоявшимся в Женеве 20 мая, накануне Всемирной ассамблеи здравоохранения, мероприятием «От слов к делу – шагай смело», в котором приняло участие более 4 тыс. человек с целью привлечь внимание к тому, что движение и физическая активность способствуют укреплению здоровья.

Недостаточный уровень физической активности – это не только проблема в области здравоохранения. С ним также связаны огромные финансовые издержки. По оценкам, глобальные расходы, связанные с недостаточной физической активностью, исчисляются в 54 миллиарда долларов США в виде прямых затрат на медицинскую помощь, из которых 57% несет государственный сектор, и еще 14 миллиардов долларов США в связи со снижением производительности труда.

Комиссия призывает к срочным действиям в отношении хронических заболеваний

Новый доклад Независимой комиссии по неинфекционным заболеваниям (НИЗ) ВОЗ содержит призыв к срочным действиям в отношении хронических патологий и психических расстройств. В нем подчеркивается, что для борьбы с эпидемией НИЗ, являющихся основной причиной смерти и плохого здоровья в мире, необходимы политическая приверженность на высоком уровне и незамедлительная активизация деятельности. Рак, диабет, заболевания легких и сердца, вместе взятые, ежегодно уносят 41 миллион человеческих жизней, что составляет 71% всех случаев смерти в мире, причем 15 миллионов из них происходят среди людей в возрасте от 30 до 70 лет. В докладе освещаются такие возрастающие проблемы, как психические расстройства и ожирение, которым часто не уделяется должного внимания.

Одним из основных приоритетов ВОЗ является выполнение обещания по обеспечению всеобщего охвата услугами здравоохранения, чтобы все люди во всем мире имели доступ к качественным медицинским услугам и не испытывали при этом значительных финансовых трудностей. Доклад Комиссии послужит руководством для стран на пути к обеспечению здоровья для всех и в борьбе как с НИЗ, так и с инфекционными причинами смерти.

Призывая глав государств и правительств возложить на себя окончательную ответственность за действия в отношении НИЗ, авторы доклада, который был также одновременно опубликован в медицинском журнале The Lancet, признают необходимость привлечь внимание к тому, что министерства здравоохранения должны иметь влияние, которое позволит им обеспечить необходимую для решения этой проблемы политическую и финансовую поддержку.

Представление доклада Генеральному директору ВОЗ является первым результатом работы Комиссии, которая продолжит оказывать поддержку на высоком уровне сообществу специалистов по НИЗ путем активизации действий и обеспечения финансирования, особенно на международном уровне.

27 сентября 2018 г. Генеральная Ассамблея Организации Объединенных Наций проведет третье Совещание высокого уровня по НИЗ в Нью-Йорке. Настоящий доклад Комиссии послужит руководством для ВОЗ в процессе подготовки к этому важному событию. Сопредседателями Комиссии являются президенты Финляндии, Шри-Ланки и Уругвая, министр здравоохранения Российской Федерации и ведущий эксперт и активист в области НИЗ и бывший федеральный министр здравоохранения Пакистана Сания Ништар. В Комиссию входят лидеры в области здравоохранения и развития, являющиеся представителями правительств, гражданского общества и коммерческих структур.

НИЗ, включая сердечно-сосудистые заболевания, рак, диабет, хронические респираторные заболевания и психические расстройства, являются, как правило, длительными и развиваются в результате целого ряда генетических, физиологических, экологических и поведенческих факторов. Употребление табака, отсутствие физической активности, чрезмерное употребление алкоголя и нездоровое питание – все это повышает риск смерти от НИЗ. Выявление, скрининг и лечение НИЗ, а также паллиативная помощь являются ключевыми подходами к решению проблемы НИЗ. ВОЗ также признает, что одним из критических факторов риска развития НИЗ является загрязнение воздуха.

Официальный сайт ВОЗ: www.who.int

НОВОСТИ FDA

FDA одобрило первую генерическую версию Субоксона для лечения опиоидной зависимости

14 июня Управление по контролю за качеством продуктов питания и лекарственных средств США (Food and Drug Administration – FDA) одобрило первые генерические сублингвальные формы Suboxone/Субоксон (бупренорфина и налоксона) для лечения опиоидной зависимости.

«FDA делает новые шаги на пути продвижения разработки улучшенных методов лечения расстройств, связанных с приемом опиоидов, и обеспечения доступности этих лекарств для пациентов. Это включает разработку лучших лекарственных средств, а также предоставление более широкого доступа на рынок генерических версий одобренных препаратов», – отметил комиссар FDA Скотт Готтлиб. «FDA также делает новые шаги с целью устранения предвзятого отношения к применению опиоидной заместительной терапии в качестве средства для успешного лечения зависимости. Пациенты, имеющие опиоидную зависимость, которые в конечном итоге лечились от этой зависимости и переходят на такие лекарства, как бупренорфин, не заменяют одну зависимость другой, о чем часто говорят. Это позволяет восстановить контроль над своей жизнью и положить конец последствиям, связанным с пристрастием к опиоидам. В комбинации с другими социальными, медицинскими и психологическими мероприятиями лечение с помощью лекарств часто является наиболее эффективным подходом к лечению опиоидной зависимости».

Медикаментозно-ассистированная терапия (МАТ) – это комплексный подход, сочетающий одобренные FDA лекарственные средства (в настоящее время разрешены метадон, бупренорфин или налтрексон), консультирование и другие виды поведенческой терапии для лечения пациентов с расстройствами, связанными с приемом опиоидов. Регулярное соблюдение МАТ с бупренорфином уменьшает выраженность симптомов отмены опиоидов. При надлежащих дозах бупренорфин также уменьшает эффекты одурманивания от других опиоидов, делая дальнейшее злоупотребление опиоидами менее вероятным. В соответствии с данными Управления службы лечения наркотической зависимости и психических расстройств США, у пациентов, получающих МАТ для лечения расстройств, связанных с приемом опиоидов, почти в 2 раза снижается риск смерти от всех вышеприведенных причин.

Улучшение доступа к услугам по профилактике, лечению и восстановлению, включая полный спектр МАТ, является основным направлением текущей работы FDA по сокращению масштабов опиоидного кризиса и одной из частей пятиточечной стратегии Министерства здравоохранения и социальных служб США для борьбы с опиоидным кризисом. Управление предпринимает ряд новых шагов в рамках своего Плана действий по борьбе с наркотиками, в том числе важную работу по повышению эффективности процесса стандартного утверждения лекарственных средств и устранению барьеров на пути развития еще не патентованных лекарств. Генерические препараты, одобренные FDA, имеют сопоставимое качество с оригинальными лекарственными средствами.

Побочные реакции, которые наблюдаются при использовании бупренорфина и налоксона в виде подъязычной пленки, – это пероральная гипоэстезия, глоссодиния, покраснение слизистой оболочки полости рта, головная боль, тошнота, рвота, гипергидроз, запор, признаки синдрома отмены, бессонница, боль и периферические отеки. Эти препараты могут быть назначены только в соответствии с Законом о лечении наркотической зависимости только зарегистрированным в этой программе пациентам.

Две компании – Mylan Technologies Inc. и Dr. Reddy's Laboratories SA – получили одобрение на маркетинг сублингвальной пленки бупренорфина и налоксона, имеющей многочисленные преимущества. Такую сублингвальную пленку следует применять как часть плана лечения, который включает консультирование и психосоциальную поддержку.

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]

ПАНАЦЕЯ
ПРЕПАРАТ
РОКУ2012

Розкриваючи силу рослин

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 мочевых путей в рутинной клинической практике: в фокусе эффективный и безопасный менеджмент

Сегодня медицинское сообщество Украины стоит на пороге больших перемен. В то время как организационные и экономические аспекты функционирования реформированной системы здравоохранения все еще являются предметом дискуссий, необходимость интеграции отечественной клинической практики в плоскость доказательной медицины уже ни у кого не вызывает сомнений. Вместе с новыми клиническими протоколами и европейскими рекомендациями в жизни украинских врачей появились интересные научно-образовательные мероприятия, помогающие интегрировать лучший мировой опыт в реалии нашей страны. Примером подобного нового формата стали организованные при содействии фармацевтической компании «Бионорика СЕ» (Германия) «Майские чтения», посвященные проблеме эффективного менеджмента инфекций мочевых путей (ИМП). Модератором конференции выступил заведующий кафедрой нефрологии и почечнозаместительной терапии Национальной медицинской академии последипломного образования им. П.Л. Шупика (г. Киев), доктор медицинских наук, профессор Дмитрий Дмитриевич Иванов.

Особенностью конференции, состоявшейся 19 мая в столице, стал междисциплинарный подход. Участники смогли услышать мнения практикующих урологов, нефрологов, фармакологов, микробиологов и др., что позволило раскрыть проблему ведения пациентов с ИМП с разных сторон.

Научную часть мероприятия докладом «Сравнительное влияние на микробиом: антибиотики против фитотерапии» открыл специальный гость конференции, **профессор клинической микробиологии и гигиены Университетской клиники г. Регенсбурга (Германия) Андрэ Гэсснер**. В своем выступлении профессор А. Гэсснер отметил, что микробиом в своем современном определении есть нечто большее, чем совокупность бактерий макроорганизма, поскольку также включает вирусы, грибы и простейшие. Различные качественные и количественные изменения микробиома человека ассоциируются с повышенным риском развития различной патологии: иммунологических (Hill D.A., Abt M.C. et al., 2012), сердечно-сосудистых (Wang Z., Klipfelt E. et al., 2011), метаболических, системных (Berer K., Mues M. et al., 2011) и даже онкологических (Schwabe, Jobin, 2015) заболеваний. Одной из наиболее распространенных причин серьезных изменений в человеческом микробиоме является применение антибиотиков. Необоснованный прием этих препаратов не только пагубно сказывается на составе и функциях микробиома, но и способствует селекции антибиотикорезистентности, ставшей глобальной проблемой современности. Профессор А. Гэсснер подчеркнул, что каждое назначение антибактериального препарата должно быть строго взвешенным и обоснованным. В этой связи необходимостью является и использование более безопасных, но вместе с тем не менее эффективных методов лечения, например при неосложненных ИМП. К таким методам можно отнести политаргетную терапию комбинированным фитопрепаратом, содержащим специальный экстракт из листьев розмарина (*Rosmarinus officialiss*), травы золототысячника (*Centaurium erythreae*) и корня любистка (*Levisticum officinale*). В отличие от антибактериальных средств Канефрон® Н практически не влияет на количественный и качественный состав микробиома человека, при этом в исследованиях и на практике демонстрирует высокую эффективность в лечении неосложненных ИМП.

Профессор Д.Д. Иванов посвятил свой доклад дискутабельному и крайне актуальному сегодня вопросу терапии бессимптомной бактериурии (ББУ). Он напомнил, что в соответствии с классификацией Европейской ассоциации урологов (EAU) 2018 года ИМП подразделяются на осложненные и неосложненные. Согласно рекомендациям EAU, наиболее частыми неосложненными патологическими состояниями являются цистит, пиелонефрит, а также рецидивирующие ИМП. Отдельную проблему составляет ББУ, определяющаяся как наличие в анализе мочи характерных для ИМП изменений при отсутствии каких-либо клинических проявлений. Лабораторные критерии ББУ – наличие в моче $\geq 10^5$ КОЕ патогенов в двух разных культурах, взятых с интервалом не менее 24 ч, а также лейкоцитурия $\geq 10/мм^3$. Как указано в рекомендациях EAU 2018, бактериологический посев мочи при ИМП следует рекомендовать только при пиелонефрите и осложненных инфекциях. Оба патологических состояния в подавляющем большинстве случаев сопровождаются развернутой клинической картиной, именно поэтому изменения воспалительного характера в моче в отсутствие жалоб и симптомов являются, как правило, случайной находкой. Тем не менее долгие годы врачи относились к ББУ как к достаточно опасному состоянию, требующему антибиотикотерапии и детального поиска очага воспаления. В последние годы произошло изменение парадигмы в тактике ведения пациентов с ББУ. Клинические и фундаментальные исследования последних лет полностью изменили представления о природе ББУ. Сейчас она считается в целом доброкачественным состоянием, а иногда трактуется и как проявление защитной реакции организма. F. Wagenlehner и соавт. (2012) отмечают, что стандартом менеджмента ББУ должен стать отказ от лечения, особенно если речь идет о молодых женщинах с рецидивирующими ИМП. При этом сопровождение антибиотиком требуется в случае выявления ББУ у беременных, а также у пациентов, которым планируется инвазивное вмешательство на мочевых путях.

Последние годы также ознаменовались пониманием того, что мысль о стерильности мочевого пузыря (МП) ошибочна. Собственный микробиом МП не только играет важнейшую роль в формировании и поддержании напряженности местного иммунитета, но также препятствует колонизации слизистой оболочки патогенными микроорганизмами. При этом сегодня доказано, что антибиотикотерапия негативно отражается на количественном и качественном составе микробиома МП и препятствует симбиозу микро- и макроорганизмов.

Недавние клинические исследования показали, что ББУ может представлять собой защитную реакцию от суперинфекции симптоматической ИМП. Именно поэтому лечение следует проводить только в случаях высоковероятной пользы для пациента; этот подход способствует профилактике развития антибиотикорезистентности. Таким образом, лечение ББУ не показано у небеременных, пациентов с сахарным диабетом, лиц контингента домов престарелых, больных с повреждением спинного мозга, а также в случаях ИМП, в ведении которых используются стерильные катетеры.

Соответственно, лечение ББУ следует проводить у беременных и пациентов перед выполнением инвазивных урологических процедур.

При наличии показаний и в соответствии с клинической ситуацией в качестве лечения ББУ руководство EAU2018 рекомендует использование фосфомицина (3 г однократно), или нитрофурантоина микрокристаллического (5-100 мг 4 р/сут на протяжении 5 дней), или пивмециллинама (200 мг 2 р/сут 3-5 дней). В качестве альтернативных вариантов могут быть рассмотрены цефалоспорины (3 дня), а также препараты на основе триметоприма (в том числе с сульфометаксозолом) длительностью 3-7 дней при известной локальной резистентности (к кишечной палочке <20%).

Также в качестве альтернативной терапии ББУ может быть рассмотрено назначение препарата Канефрон® Н. Его преимущество в лечении ББУ заключается в доказанном комплексном, в том числе антиадгезивном, эффекте по отношению к кишечной палочке. Этим обусловлена эффективность монотерапии Канефроном Н неосложненных циститов, показанная в рандоми зированном многоцентровом исследовании CanUTI 1.

Заведующий кафедрой клинической фармакологии и клинической фармации Национального фармацевтического университета (г. Харьков), доктор медицинских наук, профессор Игорь Альбертович Зупанец представил доклад на тему «Бренды и генерики в фитотерапии: возможности выбора». По данным выступающего, в 2017 г. только 4,8% лекарственных средств, реализованных на территории нашей страны, являлись оригинальными. К сожалению, не все генерики, продающиеся в Украине, могут считаться такими в полной мере. Однако даже в идеальных условиях, когда на рынок попадают только качественные генерики, выбор иногда попросту невозможен ввиду отсутствия альтернативного препарата.

Так, нет и по определению не может быть генериков у фитониринговых препаратов, как не существует точных копий марочных вин. Это объясняется

Продолжение на стр. 70.

Инфекции мочевых путей в рутинной клинической практике: в фокусе эффективный и безопасный менеджмент

Продолжение. Начало на стр. 69.

тем, что выпуск фитосимиляров – гораздо более трудоемкий процесс, чем производство биосимиляров, поскольку конечные свойства первых определяются не только синтезом химической молекулы, но и прежде всего качеством сырья, особенностями процесса производства. Производство фитонаринговых препаратов осуществляется в соответствии с четко разработанной стратегией. Концепция фитонаринга предполагает культивацию растений строго определенных подвидов на контролируемых плантациях с неизменным составом активных веществ, что гарантирует результативность и прогнозируемость лечения, так как в состав каждой готовой таблетки и каждого готового миллилитра раствора, сиропа или настойки входит абсолютно точное количество активных компонентов. Полная технологичность с четким соблюдением стадийности и всех условий процесса обеспечивает высочайшее качество сырья и экстрактов. Производство готовых лекарственных форм в соответствии с принципами надлежащей производственной практики гарантирует безопасность и точность последующего лечения. И конечно же, обязательной составляющей стратегии фитонаринга является научное обоснование, подкрепленное обширной доказательной базой и многочисленными публикациями. Важно подчеркнуть, что все научные доказательства эффективности и безопасности использования фитонаринговых продуктов относятся только к конкретным препаратам и ни в коем случае не могут быть экстраполированы на другие растительные средства, содержащие растения тех же ботанических видов. Данные продукты могут быть обозначены термином «симиляр» (подобный). Симиляр гарантирует подобие свойств продуктов, но никак не их идентичность (как, например, разные сорта чая, созданные на основе одного и того же ботанического вида Camelia tea). Следовательно, генериков у препаратов компании «Бионорика СЕ» не существует, в том числе у Канефрона Н. Подтверждением этому могут стать результаты наших недавних исследований, которые показали существенную разницу в дисперсности и растворимости, пропорциях растительных компонентов и вспомогательных веществ в составе препарата Канефрон® Н таблетки и отечественного симиляра в форме капсул. Преклинические исследования показали, что одинаковый противовоспалительный и спазмолитический эффект достигается в 2 раза меньшими концентрациями Канефрона Н по сравнению с симиляром. Таким образом, научные данные, накопленные для препарата Канефрон® Н, не могут быть экстраполированы на симиляры. Каждому из них необходимо формировать собственную базу данных, основанную на результатах исследования именно данного препарата.

Точность состава, прогнозируемость эффектов и безопасность обеспечили препарату Канефрон® Н место в клинических рекомендациях, созданных в соответствии с принципами доказательной медицины.

Современным подходам к менеджменту мочекаменной болезни (МКБ) уделил особое внимание в своем докладе **заведующий кафедрой урологии**

и нефрологии ГУО «Белорусская медицинская академия последипломного образования» (г. Минск), доктор медицинских наук Дмитрий Михайлович Ниткин. Он напомнил, что МКБ представляет собой полиэтиологическое и полипатогенетическое заболевание. Формирование и рост конкрементов в мочевыводящей системе является результатом нарушения обменных процессов в организме, наличия морфологических аномалий, а также персистирующего инфекционно-воспалительного процесса мочевых путей.

Больные нефролитиазом составляют до 40% пациентов урологических стационаров. На сегодня в Республике Беларусь (РБ) уровень общей заболеваемости уролитиазом – 460-470 случаев на 100 тыс. населения. Если говорить о МКБ, то наибольшее беспокойство врачей и пациентов вызывает высокий риск развития рецидивов. Так, среднее время до возникновения рецидива МКБ у каждого второго пациента составляет 8,8±1,2 года. К основным факторам, способствующим рецидивированию МКБ, относят наличие резидуальных фрагментов после дезинтеграции камней, метаболические расстройства, наличие очагов инфекции, а также нарушения уродинамики. Именно по причине частых рецидивов терапевтическая концепция МКБ в настоящее время направлена на устранение причины, а не симптомов и проявлений болезни. Начинать ведение пациента с МКБ следует с выявления возможных метаболических нарушений. С этой целью необходимы лабораторные исследования мочи и крови, а также тщательный анализ камней. Докладчик сообщил о результатах собственного исследования, в рамках которого был проведен качественный анализ 494 образцов мочевых камней пациентов из всех регионов РБ и были определены метаболические нарушения, сопряженные с тем или иным типом камня.

Зная тип камня и особенности метаболических нарушений, можно назначать специфическую вторичную профилактику МКБ. Вместе с тем не стоит забывать и о неспецифических методах, к которым относятся нормализация массы тела, соблюдение диеты, надлежащий питьевой режим и др. Дифференцированная коррекция метаболических нарушений позволяет достоверно снизить частоту рецидивирующего камнеобразования у пациентов с МКБ на 27,61% по сравнению с контрольной группой на протяжении 2 лет после элиминации конкремента (Вощула В.И., Ниткин Д.М., Гресь А.А., 2015).

Кроме названных методов, во вторичной профилактике рецидивов МКБ большое значение имеют снижение плотности мочи и подавление ее патологической кристаллизации. Возможность решения последней задачи предоставляют некоторые лекарственные препараты. В частности, в исследовании В.И. Вощулы (2004) была продемонстрирована эффективность препарата Канефрон® Н в снижении патологической кристаллизации мочи, что подтверждалось результатами микроскопии мочи после 14 дней приема.

Таким образом, вторичная профилактика рецидивов МКБ – непростая задача, требующая комплексного подхода. Помимо изменений образа жизни, для предупреждения повторного камнеобразования пациенту может быть рекомендовано применение растительного препарата Канефрон® Н, способствующего снижению патологической кристаллизации мочи, а также устранению инфекционно-воспалительного процесса в мочевых путях.

Кандидат медицинских наук Кирилл Сергеевич Комиссаров (кафедра урологии и нефрологии ГУО «Белорусская медицинская академия последипломного образования») коснулся роли гематурии в прогрессировании хронической болезни почек (ХБП). Как известно, в норме количество эритроцитов в моче не должно превышать 5-8 в мкл или в 1 мм^3 свежесобранной мочи. Гематурия – синдром, с которым достаточно часто приходится сталкиваться практикующим урологам и нефрологам. Частота гематурии коррелирует с возрастом (прямая зависимость) и полом (у женщин встречается примерно в 5 раз чаще). Примечательно, что даже следовые количества крови в моче у подростков и молодых людей могут быть маркером развития в будущем ХБП. Также гематурия является достаточно надежным маркером прогрессирования ХБП. Микрогематурии оказывают повреждающее действие как на эпителий проксимальных канальцев, так и на подоциты с последующим развитием геминдуцированной нефропатии. В основе последней лежат эндотелиальная дисфункция и оксидативный стресс. Именно по этой причине пациентам с синдромом гематурии на фоне ХБП любой клинической стадии показано применение антиоксидантных препаратов.

Разумеется, когда речь идет о пациентах с ХБП, первое требование к используемым медикаментам – безопасность и отсутствие нефротоксичности. Например, препаратом с необходимым уровнем безопасности и доказанными антиоксидантными эффектами является Канефрон® Н. Терапия этим фитонаринговым средством способствует нормализации антиоксидантного статуса: снижению влияния факторов оксидативного стресса (например по динамике малонового диальдегида) и повышению активности факторов антиоксидантной защиты (каталаза) (Мартынюк Л., 2014).

Таким образом, Канефрон® Н обладает антиоксидантными эффектами, позволяющими рекомендовать его назначение с нефропротекторной целью у пациентов с гематурией для предупреждения развития геминдуцированной нефропатии.

Образовательную программу конференции завершал доклад **главного научного сотрудника отдела психосоматической медицины и психотерапии Украинского научно-исследовательского института социальной и судебной психиатрии и наркологии Министерства здравоохранения Украины (г. Киев), доктора медицинских наук, профессора Олега Созонтовича Чабана**, рассказавшего о методах повышения эффективности работы врача, принцип которых заключается в емкой фразе «Эффективный врач – счастливый врач». Выступление, выстроенное в форме диалога со зрителем и коуч-сессии одновременно, вызвало живой отклик аудитории.

Таким образом, «Майские чтения» продемонстрировали горизонты возможных взглядов на заболевания почек и мочевыводящих путей, разные углы зрения и подчеркнули необходимость интегративного междисциплинарного принципа их менеджмента.

Подготовила ***Александра Меркулова***

Онколог Иван Теодосиевич Шевченко: штрихи героического пути

К 25-летию со дня смерти

О врачах, чьи искания и труды посвящены преодолению бед онкологии, редко пишут в ореоле подвига. На самом деле перед нами – драматический выбор, нелегкое общественное служение, поскольку борьба врача за жизнь и здоровье пациента не гарантирует, учитывая причину патологии, успеха. Однако приходится вновь и вновь как бы брать в руки чью-то судьбу словно свою.

И.Т. Шевченко

Профессор Иван Теодосиевич Шевченко (1905-1993) в таком подвижническом ряду украинской онкологии занимает особое и, несомненно, почетное место. В течение более четверти века (1945-1971) он возглавлял нынешний Национальный институт рака (в прошлом Киевский рентгенорадиологический и онкологический институт).

Научный рост этой специализации в постоянных практических векторах и устремлениях повышения эффективности помощи больным, внедрения новшеств в параметрах технического прогресса, стратегическое возведение новых зданий, где выдающееся учреждение продолжает нести свою многогранную миссию,– все это неразрывно связано с целью и программами деятельности Ивана Теодосиевича, воистину рыцаря онкологии.

В 70-х годах автору этих строк довелось несколько раз беседовать с Иваном Теодосиевичем. Это происходило у него дома, в небольшом особняке на склонах Печерска. Он делился раздумьями о горизонтах своей специальности. Ощущалось, что и вне службы в его обители звучат темы онкологии. К слову, его супругой была профессор Калерия Павловна Ганина, также выдающийся ученый-онколог, крупный исследователь в области онкоморфологии.

Любопытная деталь: указательный палец (кажется, на правой руке) моего собеседника не сгибался. Причина – ранение на фронте. Но это не мешало Ивану Теодосиевичу практически ежедневно выполнять сложные многочасовые операции в различных сферах порученной ему дисциплины.

...Иван Шевченко родился в марте 1905 года в с. Новый Стародуб Кировоградской области. Стремление стать медиком, можно сказать, пульсировало в юноше. В 1923-м в свои восемнадцать он окончил Харьковскую фельдшерскую школу и в течение двух лет работал фельдшером. Принял решение учиться далее. В 1930 году с отличием окончил Харьковский медицинский институт. До 1934-го являлся хирургом и одновременно главным врачом Управления санаториями и домами отдыха Украины. Однако хирургия оставалась его неизменной доминантой.

В 1934 году Иван Теодосиевич был назначен директором и заведующим хирургическим отделением Слободского медицинского комбината Киева. Организационные данные Шевченко укреплялись, однако его хирургическая звезда была все же ярче.

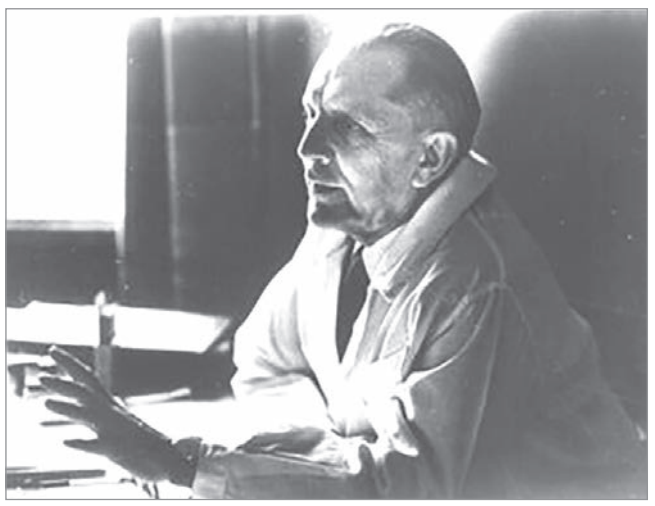
В 1938 году Иван Шевченко поступил в аспирантуру при кафедре хирургии Киевского медицинского института. Двумя годами позже досрочно защитил кандидатскую диссертацию на тему «О предраковых состояниях». По сути, это значимый онкологический пролог к дальнейшей деятельности высококвалифицированного хирурга.

Но грянула война... В разгар боев Иван Теодосиевич в трудных условиях отступления советских войск выполнял сложные обязанности начальника медсанчасти формирований комплекса железнодорожных путей сообщения по Юго-Западному фронту, а с 1942-го стал ведущим хирургом госпиталей базы 6-й армии. В боях под Сталинградом был тяжело ранен, но остался в хирургическом строю: ранение в руку, к счастью, не сказалось на его профессиональном мастерстве.

Характерны названия работ Ивана Шевченко, написанных в дни войны,– «Лоскутный метод ушивания рецидивирующего пневмоторакса» и «Лечение повреждений крупных суставов».

В 1945-м Иван Теодосиевич возглавил Киевский рентгенологический и онкологический институт. В этой ответственной должности он пребывал более четверти века, до 1971 года. С полным основанием И. Шевченко можно назвать решающим реформатором клинической онкологии на этом историческом этапе развития Института, который, к слову, размещался в те времена в здании нынешней Национальной научной медицинской библиотеки Украины по улице Толстого, 7. Коллектив врачей и ученых Института развивал инновационные направления изучения патогенеза, диагностики, профилактики и разнонаправленного лечения онкологических заболеваний. Знаменательно, например, что в этом здании видный инженер и ученый в области рентгенологии М.С. Овощников разработал метод томографии. Эта работа была отмечена Сталинской премией.

В 1951 г. И.Т. Шевченко защитил докторскую диссертацию «Рак пищевода и предшествующие заболевания», что ознаменовало развитие нового направления в украинской онкологии – реконструктивные операции на этом и других органах средостения. Изыскания продолжил торакоонколог, член-корреспондент НАМН Украины В.Л. Ганул. В 1952 г. Ивану Шевченко было присвоено звание профессора,



и с этого времени по 1959-й он возглавлял кафедру онкологии Киевского института усовершенствования врачей, формируя на этой основе современную школу отечественных онкологов.

Исследовательские векторы ученого расширялись. Они охватывали аспекты генеза, диагностики и лечения предраковых заболеваний. Продолжался поиск новых методов диагностики злокачественных образований, фазности их роста, изучались вопросы онкогенетики. Концепции И.Т. Шевченко как онколога представлены в его монографиях «Основы профилактики злокачественных опухолей», «Злокачественные опухоли и предшествующие заболевания». Эти фундаментальные труды неоднократно переиздавались.

Значимыми и оригинальными предстают предложенные ученым-онкомыслителем классификации неоплазм мягких тканей и скелета. Символично, что как хирург широкого профиля И.Т. Шевченко наряду с С.М. Слипчаком и Л.И. Трушкевич стоял у истоков, а затем и возглавил новое комплексное направление, призванное в инновационном модифицирующем ключе развивать проблематику опухолей органов и образований головы и шеи. По инициативе И.Т. Шевченко для работ в этом отделе был приглашен челюстно-лицевой хирург В.С. Процик. С 1985 года он стал во главе отдела и вслед за предшественником внедрил принципиально новые методы помощи контингенту таких больных.

Иван Теодосиевич Шевченко закономерно предстает научной предтечей нынешнего Национального института рака, и последние четверть века он незримо, в этическом и профессиональном смыслах, присутствует здесь. Профессор подготовил более 1000 специалистов-онкологов для всех онкоучреждений Украины. Под его руководством выполнено 16 докторских и 54 кандидатских диссертации, опубликовано 250 научных работ, в том числе 13 монографий.

Под редакцией ученого с 1946 г. ежегодно публикуются труды сотрудников Института, а также научно-практические пособия. Все это – штрихи подвига жизни...

Иван Шевченко был награжден орденами Отечественной войны I и II степеней, орденом Красной Звезды, двумя орденами «Знак Почета», боевыми медалями. В 1963-м ему было присвоено звание Заслуженного деятеля науки УССР.

В третьем издании Большой медицинской энциклопедии профессор К.П. Ганина представила содержательный реферат, посвященный И.Т. Шевченко. А в очерке «И.Т. Шевченко» и книге «Выдающиеся воспитанники Харьковской высшей медицинской школы» их автор О.С. Овчинникова представила фотопортрет И. Шевченко в годы его творческого расцвета. Проникновенным мудрым взором он всматривается в нас...

Подготовил ***Юрий Виленский***

Оголошення для тебе!

ЯКЩО

- ти прагнеш зробити своє життя цікавішим, змістовнішим, насиченим подіями і сповненим нової якості
- ти радо спілкуєшся й охоче пишеш на різні теми
- ти лікар або ж невдовзі ним станеш

це оголошення для тебе!

«Медична газета «Здоров'я України» пропонує творчим, грамотним і відповідальним людям з медичною освітою, досвідом роботи в медичній пресі (бажано), умінням логічно мислити і послідовно викладати свої думки роботу в штаті (для киян) або позаштатно – написання статей/оглядів/інтерв'ю. Час від часу можливі відрядження.

Усіх охочих випробувати себе просимо телефонувати: **+380 (67) 999 65 87**
або надсилати резюме на електронну адресу: **elvira26122011@gmail.com**

Ми чекаємо тих, хто хоче долучитися до нашої дружної команди, шукає цікаву роботу з можливістю професійного зростання, гнучким графіком і приємною винагородою.

ЦефіКс

Вчасно
в потрібному місці

- Широкі клінічні випробування та багаторічний досвід застосування цефіксиму показали його високу ефективність при гострих та ускладнених формах урологічної інфекції[1,2].
- Цефіксим ефективний при кишкових інфекціях, що викликані штамами сальмонел, шигел, патогенних ешерихій, що стійкі до дії антибіотиків, які традиційно використовуються при лікуванні цих захворювань[1].
- Може використовуватися на пероральному етапі ступеневої терапії після застосування парентеральних цефалоспоринів III-IV генерації[3].

1. И.П. Фомина, Л.Б. Смирнова. Современное значение орального цефалоспорина III поколения цефиксима в терапии бактериальных инфекций.
2. Н.А. Коровина, Э.Б. Мумладзе, И.Н. Захарова, Е.М. Овсянникова, В.И. Свинцицкая. Пероральные цефалоспорины III поколения при воспалительных заболеваниях органов мочевой системы у детей.
3. Л.С. Страчунский, С.Н. Козлов. Современная антимикробная химиотерапия. /Руководство для врачей/.

Скорочена інструкція для медичного застосування препарату ЦЕФІКС

Склад: діюча речовина: цефіксим; 1 капсула містить цефіксиму (у формі тригідрату) 400 мг; 5 мл суспензії містять цефіксиму (у формі тригідрату) 100 мг. Лікарська форма. Капсули; порошок для оральної суспензії. Показання. Інфекційно-запальні захворювання, спричинені чутливими до препарату мікроорганізмами: інфекції верхніх дихальних шляхів (у тому числі запалення середнього вуха) та інші інфекції верхніх дихальних шляхів (синусит, фарингіт, тонзиліт бактеріальної етіології) у випадку відомої або підозрюваної стійкості збудника до інших часто використовуваних антибіотиків, або у разі ризику неефективності лікування; інфекції нижніх дихальних шляхів (включаючи гострий бронхіт та загострення хронічного бронхіту); інфекції сечовивідних шляхів (у тому числі цистит, цистоуретрит, неускладнений пієлонефрит). Клінічно ефективний при лікуванні інфекцій, спричинених найчастішими патогенними мікроорганізмами, включаючи Streptococcus pneumoniae, Streptococcus pyogenes, E.coli, Proteus Mirabilis, Klebsiella species, Haemophilus influenzae (бета-лактамазопозитивні та -негативні), Moraxella (Branhamella) catarrhalis (бета-лактамазопозитивні та -негативні) та Enterobacter species. Має високий ступінь стабільності у присутності бета-лактамаз. Більшість штамів ентерококів (Streptococcus faecalis, Streptococci групи D) та Staphylococci (зокрема коагулазопозитивні, коагулазонегативні та метициліностійкі штами) стійкі до цефіксиму. Крім того, більшість штамів Pseudomonas, Bacteroides fragilis, Listeria monocytogenes та Clostridia стійкі до цефіксиму. Протипоказання. Підтверджена гіперчутливість до антибіотиків групи цефалоспоринів або до інших компонентів препарату; підвищена чутливість до пеніцилінів; порфірія. Спосіб застосування та дози. Прийом їжі не впливає на всмоктування цефіксиму. Тривалість курсу лікування залежить від тяжкості захворювання та встановлюється індивідуально. Зазвичай курс лікування становить 7 днів, у разі необхідності – 14 днів. При інфекціях, спричинених Streptococcus pyogenes, курс лікування має бути не менше 10 днів. При лікуванні неускладнених циститів курс лікування становить 3 дні. Дорослі та діти віком від 12 років з масою тіла більше 50 кг: рекомендована доза становить 400 мг 1 раз на добу. Для лікування неускладнених уретральних або цервікальних гонококових інфекцій рекомендується одноразова доза 400 мг. Пацієнти літнього віку: призначати препарат у рекомендованій для дорослих дозі. Слід контролювати функцію нирок та скоригувати дозу при тяжкій нирковій недостатності (див. «Дозування при нирковій недостатності»). Дозування при нирковій недостатності: цефіксим слід з обережністю призначати пацієнтам з нирковою недостатністю. Доза коригується з урахуванням кліренсу креатиніну (КК). Якщо КК більший або 60 мл/хв, призначати стандартну дозу, якщо КК 21–60 мл/хв або пацієнтам, які перебувають на гемодіалізі – 75 % від стандартної дози зі збереженням інтервалів між застосуванням, якщо КК менше 20 мл/хв або пацієнтам, які перебувають на перитонеальному діалізі, призначати ½ стандартної дози зі збереженням інтервалів між застосуванням. Ні гемодіаліз, ні перитонеальний діаліз не видаляють значущої кількості цефіксиму з організму. Передозування. Симптоми: посилення проявів побічних реакцій, таких як: запаморочення, нудота, блювання, діарея. Лікування: промивання шлунка, застосування антигістамінних засобів і глюкокортикоїдів; оксигенотерапія. Гемодіаліз або перитонеальний діаліз лише незначною мірою сприяють виведенню цефіксиму з організму. Терапія симптоматична. Специфічних антидотів для лікування передозувань немає. Побічні реакції. Побічні реакції, спричинені цефіксимом, незначні та виникають рідко. Можливі такі порушення: З боку нервової системи: головний біль, запаморочення, дисфорія, гіперактивність. З боку органів слуху та вестибулярного апарату: втрата слуху. З боку дихальної системи: диспное. З боку системи крові та лімфатичної системи: еозинофілія, гранулоцитопенія, лейкопенія, тромбоцитопенія, тромбоцитоз, нейтропенія, гемолітична анемія, гіпопротромбінемія (кровотечі та синці без видимих причин), тромбофлебіт, подовження тромбінового та протромбінового часу, агранулоцитоз. З боку травного тракту: спазми у шлунку та кишечнику, біль у животі, діарея*, нудота, блювання, кандидоз слизової оболонки рота, псевдомембранозний коліт, сухість у роті, диспепсія, метеоризм, дисбактеріоз, у поодиноких випадках – стоматит, глосит. З боку обміну речовин і харчування: анорексія. З боку гепатобіліарної системи: гепатит, холестаз, транзиторне підвищення активності трансаміназ печінки та лужної фосфатази, гіпербілірубінемія, холестатична жовтяниця, іктеричність склер, іктеричність шкіри. З боку нирок та сечовидільної системи: гостра ниркова недостатність, включаючи інтерстиціальний нефрит у якості основного патологічного стану, гематурія. З боку імунної системи та з боку шкіри та підшкірної клітковини: реакції гіперчутливості, включаючи: висипання, свербіж, ангіоневротичний набряк, анафілактичний шок, анафілактичні реакції; реакції, подібні до сироваткової хвороби; медикаментозний висип з еозинофілією та системними проявами (DRESS); набряк обличчя, гіперемія шкіри, кропив☒янка, мультиформна еритема або синдром Стівенса-Джонсона, сироваткова хвороба, пурпура, артралгія, гарячка, макулопапульозні та везикулобульозні висипання, грибковий дерматит, злущення епітелію, сухість шкіри, випадання волосся, сонячні опіки, токсичний епідермальний некроліз. Інфекції та інвазії: вагінальні кандидози (вагінальний свербіж або виділення). Випадки діареї після застосування цефіксиму можуть бути пов'язані із Clostridium difficile. Дані лабораторних показників: більшість лабораторних змін транзиторні та не мають клінічного значення. Можливі підвищення сечовини крові, підвищення сироваткового креатиніну, хибно-позитивні результати тесту Кумбса, також можлива позитивна реакція на кетони у сечі в тестах із застосуванням нітропрусиду, але не з нітрофериціанідом. Прийом цефіксиму може призводити до хибно-позитивних тестів на глюкозу в сечі, тому слід використовувати ферментні тести, зміни показників печінкових та ниркових проб. Загальні розлади: підвищене потовиділення, підвищена втомлюваність, слабкість, запалення слизових оболонок. * Діарея зазвичай пов'язана із застосуванням препарату у вищих дозах. Повідомляли про випадки діареї, від помірної до тяжкої; у такому випадку припинення терапії є виправданим. При виникненні тяжкої діареї застосування цефіксиму слід припинити.

Р.п.: UA/4151/02/01, UA/4151/01/01

МЕГАКОМ
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.

CX201602

Оспа Африкановна – история борьбы и победы

Часть 1

Оспа Африкановна – кто это? Точнее, не кто, а что. Так в Российской империи в XVIII ст. называлась болезнь, известная нам как натуральная, или черная, оспа (лат. Variola, Variola vera), – высококонтагиозная вирусная инфекция, давний враг человечества, побежденный лишь в XX веке.

Возвращаясь в те далекие времена, добавим, что оспа была тогда привычной болезнью не только в Российской империи или украинском Гетманате, но и во всем мире. Ею переболели десятки миллионов человек, и только лишь туземцы некоторых далеких от торговых путей островов сумели избежать объятий Африкановны.

История заболевания

Установить точно, когда именно возникла эта опаснейшая инфекция, на сегодня не представляется возможным. В последние годы появились гипотезы о том, что оспа намного моложе, чем представлялось ранее, и время ее появления – начало н. э. Однако некоторые ученые предполагают, что она намного старше известных каждому пятикласснику государств и цивилизаций Древнего мира. Речь идет о десятках тысячелетий до н. э. Найденные в пирамидах Египта мумии фараонов достоверно являются носителями штаммов этого вируса.

Так или иначе, но нельзя отрицать, что данное заболевание одно из старейших в мире.

Свидетельством того, насколько серьезно наши предки во все времена относились к оспе, является наличие большого количества языческих божеств, посвященных ей. К примеру, индийский вариант: молодая и красивая богиня посредством легенд передает страх людей перед последствиями оспы. Рассердившись на своего отца, она бросила ему в лицо золотое ожерелье. Там, где оно коснулось кожи, появились пустулы – гнойники, которые являются одной из самых характерных признаков этой болезни.

А сколько настоящих красавиц прошлого молили высшие силы о том, чтобы их миновала чаша сия?! Поскольку даже выздоровление несло в себе привкус горечи, ведь они навсегда утрачивали свою красоту, столь манящую древних философов, средневековых менестрелей и гуманистов Нового времени.

Но вернемся к нашей героине. Название Variola ей в VI веке подарил франкский епископ Марий Аваншский, живший на территории современной Швейцарии.

Нетрудно догадаться, что к началу Великих географических открытий XVI века Европа уже была полностью охвачена Африкановной. Кстати, почему Африкановна? У нас, вслед за европейцами, верили, что оспа возникла на Черном континенте, в Египте. Оттуда при помощи верблюдов и торговцев отправилась путешествовать по миру – в Индию, Китай и Европу. Так ли это на самом деле? Уверенности и единого мнения у современных ученых нет, ведь найденные в той же Индии свидетельства существования оспы старше своих египетских аналогов. При этом данный факт не может служить убедительным основанием для определения печального первенства – слишком велика вероятность того, что первые носители инфекции никогда не будут установлены.

Хотя в Европе оспа свирепствовала вовсю, собирая каждый год по несколько сотен тысяч жизней (и миллионы переболевших), настоящий фурор она произвела в Новом Свете. Можно сказать, что ацтеков, майя и подобные цивилизации погубили не сталь и мушкеты иберийских конкистадоров, а завезенная европейцами болезнь. Не сталкивающиеся ранее с оспой, не имевшие к ней иммунитета, американцы обоих континентов умирали в таких количествах и с такой скоростью, что вскоре не смогли противостоять небольшим отрядам заокеанских захватчиков. В Новом Свете оспа приобрела характер пандемии, сыграв роль не меньшую, чем печально знаменитая Юстинианова чума, расчистившая дорогу арабским завоевателям в VI-VII ст.

Вскоре оспа стала неизменным признаком любого общества, такой же частью мироздания, как дождь летом или снег зимой. К ней привыкли, как привыкают ко всему. Оспу воспринимали как простудное заболевание, только с более печальными последствиями. Кстати говоря, в наших палестинах это слово (оспа) появилось в середине VII века; оно зафиксировано в переписке немецкого врача, предлагавшего очередное чудолекарство для диковатых московитских бояр.

Этиология и патогенез заболевания

Возбудитель оспы относится к вирусам семейства *Poxviridae* подсемейства *Chordopoxviridae* рода *Orthopoxvirus*; содержит ДНК, имеет размеры 200-350 нм, размножается в цитоплазме с образованием включений (рис. 1). Вирус натуральной оспы имеет антигенное родство с эритроцитами группы А крови человека, что обусловливает слабую реакцию иммунитета, высокую заболеваемость и смертность. Вирус устойчив к воздействию внешней среды, особенно к высушиванию и низким температурам. Он может длительное время сохраняться в корочках и чешуйках, взятых с оспин на коже больных; в замороженном и лиофилизированном состоянии остается жизнеспособным несколько лет.

Натуральная оспа относится к антропонозам и представляет собой высококонтагиозную, особо опасную инфекцию. К оспе восприимчивы люди, не имеющие иммунитета, полученного в результате перенесенного ранее заболевания или иммунизации. Заболевание является воздушно-капельной инфекцией, однако возможно заражение вирусом при непосредственном соприкосновении с пораженной кожей больного или инфицированными им предметами. Высокая контагиозность наблюдается

Рис. 1. Вирионы натуральной оспы (×370 000)

от последних дней инкубационного периода до отторжения корочек. Трупы, скончавшихся от болезни, также длительное время высококонтагиозны.

При вдыхании зараженного воздуха вирусы попадают в респираторный тракт. Возможно инфицирование через кожу, при вариоляции (вакцинация ранней, небезопасной вакциной) и трансплацентарно. Далее вирус попадает в региональные лимфатические узлы и кровь, что приводит к виремии и перемещению вируса во внутренние органы. Затем поражаются кожа и слизистые оболочки, с чем связано появление энантемы и экзантемы с образованием везикулярной сыпи. Ослабление иммунитета ведет к активации вторичной флоры и превращению везикул в пустулы. Вследствие гибели росткового слоя эпидермиса, глубоких нагноительных и деструктивных процессов формируются рубцы. Может развиться инфекционно-токсический шок. Для тяжелых форм характерно развитие геморрагического синдрома.

При типичном течении оспы инкубационный период длится 8-14 суток. Начальная стадия характеризуется ознобом, повышением температуры тела, болью в пояснице, крестце и конечностях, полидипсией, вертиго, головной болью, рвотой. Часто симптомы заболевания нарастают постепенно.

На 2-4-й день на фоне лихорадки появляется инициальная сыпь на коже в виде участков гиперемии (кореподобная, розеолезная, эритематозная) либо геморрагическая сыпь по обеим сторонам грудной клетки в области грудных мышц и подмышечных впадин, а также ниже пупка в области паховых складок и внутренних поверхностей бедер (Симона треугольник). Геморрагии выглядят как пурпура или как экхимозы. Пятнистая сыпь держится несколько часов, геморрагическая – более продолжительное время (до недели).

На 4-е сутки наблюдается снижение температуры тела, ослабляются клинические симптомы начального периода, но появляются типичные оспины на коже головы, лица, туловища и конечностей, которые проходят последовательные стадии пятна, папулы, пузырька, пустулы, образования корочек, отторжения последних и образования рубца. Одновременно появляются оспины на слизистой оболочке носа, ротоглотки, гортани, трахеи, бронхов, конъюнктив, прямой кишки, женских половых органов, мочеиспускательного канала. Со временем они превращаются в эрозии.

На 8-9-й день болезни в стадии нагноения пузырьков вновь, как правило, ухудшается самочувствие больных, возникают признаки токсической энцефалопатии (нарушение сознания, бред, возбуждение, у детей – судороги). Период подсыхания корочек занимает около 2 нед. На лице и волосистой части головы образуются многочисленные рубцы. Изменение формулы крови характеризуется лейкоцитозом, при тяжелых формах наблюдается резкий сдвиг влево с выходом в кровь миелоцитов и юных нейтрофилов.

К тяжелым формам относятся: сливная (Variola confluens), пустулезно-геморрагическая (Variola haemorrhagica pustulesa, т. н. черная оспа) и оспенная пурпура (Purpura Variolosa), при которой развиваются массивные кровоизлияния в кожу. В особо тяжелых случаях смерть наступает еще до появления высыпаний.

У привитых противооспенной вакциной заболевание протекает легко (Varioloid) (рис. 2). Основными его особенностями являются продолжительный инкубационный период (15-17 дней), умеренные явления недомогания и других признаков интоксикации; истинная оспенная сыпь необильная, пустулы не образуются, рубцов на коже не остается, выздоровление наступает через 2 нед. Регистрируются также легкие формы с кратковременной лихорадкой без сыпи и выраженных расстройств самочувствия (Variola sine exanthemate) или только в виде необильной сыпи (Variola afebris).

К возможным осложнениям оспы относятся энцефалиты, менингоэнцефалиты, пневмонии, панофтальмиты, кератиты, сепсис.

Борьба с оспой

Аналогом военного соревнования «брони и снаряда» (т. е. оружия нападения и защиты) у врачей можно назвать противостояние «болезни и лекарства», с той лишь разницей, что до последних лет люди занимались только разработкой лекарственных средств, отдавая болезни на откуп природе. Впрочем, еще до современного бактериологического оружия существовала печальная практика сбрасывать трупы умерших в колодцы или бросать за стены осаждаемого города туши дохлых животных в ожидании того, что болезнь уничтожит стойкий вражеский гарнизон.

Рис. 2. Вакцинация коровьей оспой (Англия, 1802)

Попытки лечить оспу, вероятно, предпринимались вскоре после ее возникновения, но каких-либо успехов достичь не удавалось очень долгое время. Следует заметить, что «варварские» народы первыми добились ощутимых результатов в войне с жестокой Африкановной. В своих «Философских письмах» французский писатель и поэт Вольтер приводит характерный образчик: «У черкесских женщин с незапамятных времен существует обычай прививать оспу своим детям с шестимесячного возраста: им делается надрез на руке, в этот надрез вводится пустула, аккуратно снятая с тела другого ребенка. Пустула эта производит в руке, в которую она введена, такое же действие, как дрожжевая закваска в куске теста: она вызывает брожение и распространяет по всей крови свои характерные свойства; нарывчики ребенка, которому привили эту искусственную оспу, служат для прививки той же болезни другим детям; таков почти постоянный круговорот этой прививки в Черкессии».

Подробнее об истории борьбы человечества с оспой мы поговорим в следующей части статьи.

Продолжение следует.

Подготовил ***Роман Меркулов***

А.А. Мельник, к.б.н., г. Киев

Синдром хронической усталости: патогенез и диагностика

Синдром хронической усталости (СХУ) (Chronic fatigue syndrome – CFS), или миалгический энцефаломиелит, – заболевание, характеризующееся когнитивными и вегетативными расстройствами, миалгией, артралгией, головной болью, нарушением сна, который не восстановливает силы, болью в горле и лимфатических узлах, повышенной чувствительностью к шуму и свету, с длительностью симптомов как минимум 6 месяцев [1-3]. Наиболее частыми признаками СХУ являются бессонница, высокая тревожность, апатия, разнообразные фобии, быстрое утомление, склонность к рефлексии, диарея/запор, потеря мотивации и источников удовольствия, депрессия, раздражительность.

Еще в 1984 г. впервые было отмечено, что СХУ может быть отдельном заболеванием, однако только в 1988 г. Центр по контролю и профилактике заболеваний, США (Centers for Disease Control and Prevention – CDC), выделил его как самостоятельное заболевание с отдельной нозолической единицей (код МКБ 10-10D.86.9). Распространенность СХУ колеблется от 0,2 до 6,41% среди взрослого населения (60-85% из которых женщины) и составляет 1-3 случая на 1 тыс. человек, что уступает лишь сердечно-сосудистым и онкологическим патологиям [4]. Пик заболеваемости СХУ отмечается в возрасте 25-49 лет, т. е. приходится на наибоее активный, трудоспособный период жизнедеятельности человека. Поражения при этом синдроме характерны для людей, которые занимаются интеллектуальным трудом, где наобходим высокий уровень эмоциональной нагрузки, быстрота реагирования и сообразительность. К группе риска относятся врачи, менеджеры среднего и высшего звена, учителя, журналисты, преподаватели, студенты, диспетчеры, спасатели и др.

Диагноз СХУ ставится на основании малых (МП) и больших признаков (БП). Подтверждением этого синдрома является следующее: у пациента есть сочетание 6 МП и 2 БП или 8 МП и 2 БП, когда первых 3 МП отсутствуют либо есть всего 1 (табл. 1).

Патогенез СХУ

Причины возникновения данного синдрома до конца не изучены и носят дискуссионный характер. Предложено несколько различных теорий патогенеза СХУ: инфекционная, иммунная, эндокринная, неврологическая, психиатрическая.

1. Инфекционная, или вирусная, теория

В середине 90-х годов XX века наиболее убедительной считалась инфекционная, или вирусная, теория, которая основывалась на том, что вирусы Эпштейна-Барр (EBV), герпеса (HHV I, II, IV типов), Коксаки, гепатита С, энтеровирус, ретровирус, цитомегаловирус (CMV) могут служить триггерными факторами СХУ. Последователи этой теории предполагали, что высокие титры IgG-антител, направленных против данных вирусов, отражают хроническую, активную инфекцию. Однако исследования случай-контроль выявили повышенные титры антител также и у здоровых индивидуумов через несколько лет после первоначальной инфекции. Прямых доказательств хронической вирусной репликации и увеличения распространенности СХУ обнаружить не удалось. Полностью не исключается возможность существования еще не идентифицированного вируса (из группы вирусов герпеса), вызывающего СХУ. При этом другие известные вирусы (EBV, CMV, HHV-6 и др.) могут играть вторичную роль, реактивируясь на фоне нарушений иммунного статуса. Результаты исследований влияния различных инфекционных факторов на патофизиологию СХУ представлены в табл. 2

Таблица 1. **Малые и большие признаки СХУ**

	МП	БП
1	Повышение температуры тела до 38° С.	Усталость длится 6 месяцев и больше, периодически усиливается. Нет прилива сил после продолжительного отдыха или после сна. Работоспособность снижается в 2 раза
2	Слизистая глотки воспалена (есть фарингит), признаки першения и боли в горле	Исследования полностью исключают гормональные нарушения, инфекционные и мышечные болезни, а также психические расстройства
3	Шейные и подмышечные лимфоузлы увеличились до 0,3-0,5 см	
4	Миалгии	
5	Болезнь развилась неожиданно	
6	Появление сильной головной боли	
7	Слабость в руках и ногах	
8	После выполнения физической работы, с которой раньше пациент легко справлялся, возникает чувство разбитости, которое сохраняется в течение 2 дней	
9	Появление болезненности в суставах. При этом нет отечности, кожные покровы не изменены	
10	Расстройство сна	
11	Появление апатии, тревожности, рассеянности, заторможенности, нарушается мышление	

2. Иммунная теория

При СХУ наблюдаются количественные и функциональные нарушения иммунной системы. Отмечены повышение уровней эндорфина, интерлейкинов-1, 2, 6, интерферона, фактора некроза опухоли (TNF) и снижение уровня IgG [24]. Обнаружено нарушение функции Т-лимфоцитов в виде уменьшения ответа на стимуляцию митогенами in vitro и снижение цитологической активности естественных киллеров [25]. В случае длительной персистенции в организме вируса Эпштейна-Барр происходит продуцирование фермента дезоксиуридин-трифосфат-нуклеотидгидролазы (dUTPase), что способствует активации продукции TNF, IL-1β, IL-6, IL-8, IL-10. При этом наблюдается постоянное повышение температуры, снижается вес и физическая активность, что характерно для СХУ [26].

Клеточная цитотоксичность

Наиболее последовательные выводы об изменениях в компонентах иммунной системы у пациентов с СХУ сделаны из исследований функции клеток натуральных киллеров (NK-клетки). NK-клетки являются отдельным типом цитотоксических лимфоцитов и важнейшим компонентом врожденной иммунной системы. NK-клетки играют ключевую роль на самых ранних стадиях распознавания инфицированных вирусом клеток и отторжения трасформированных клеток. NK-клетки могут также секретировать цитокины, которые влияют на другие клетки адаптивной иммунной системы. Снижение количества и активности NK-клеток может служить подтверждением СХУ.

Таблица 2. **Оценка доказательств влияния различных инфекций на патофизиологию СХУ**

Инфекции (вирусные и невирусные)	Патофизиология СХУ
Неспецифические инфекции	Повышенные титры антител, направленных против обычных вирусов (например вирусы герпеса, энтеровирусы и др.) являются распространенными, но не имеют патофизиологического или диагностического значения [5, 6]. Распространенные неспецифические инфекции (например инфекции верхних дыхательных путей) не являются триггерами для СХУ [7]
Вирус Эпштейна-Барр	Инфекционный мононуклеоз может вызвать СХУ [8, 9]. Реактивация вируса EBV не является распространенной при СХУ [10]
Энтеровирусы	Ранние сообщения об энтеровирусных РНК-частицах в мышцах не были подтверждены позже [11]
Ретровирусы	Имеются убедительные доказательства роли ретровирусов при СХУ [12]
Герпес (тип 6) человека	Противоречивые доказательства [13, 14]
Вирус Росс-Ривер	Ретроспективные исследования демонстрируют, что данный вирус может служить причиной СХУ [15]
Вирус болезни Борна	Имеются противоречивые доказательства заражения вирусом болезни Борна и СХУ [16, 17]
Невирусные инфекции (Ку-лихорадка, болезнь Лайма, микоплазма)	Ретроспективные исследования подтверждают, что Ку-лихорадка, болезнь Лайма могут быть причиной СХУ [18, 19]. Увеличение колонизации непатогенными микоплазменными видами были обнаружены в крови методом полимеразной цепной реакции у некоторых пациентов с СХУ [20-22]

Снижение количества и цитотоксической активности NK-клеток in vitro (CD16+CD56+) были зарегестрированы несколькими группами исследователей у пациентов с СХУ [27-29]. Tirelli и соавт. [31] обнаружили, что, хотя и происходит снижение NK-клеток, при этом повышаются уровни маркеров адгезии (CD11b, CD11c и CD54) и CD38. Это было подтверждено и в недавней публикации E. Brenu и соавт. [32], где ученые зафиксировали значительное уменьшение уровня CD56 NK-клеток. У пациентов с СХУ уровни перфорина (цитотоксический белок, содержащийся в гранулах NK-клеток) увеличены в NK-клетках и снижена экспрессия гранзимов A и K (индукторы запрограммированной клеточной смерти) по сравнению с популяцией NK-клеток в контроле. Интересно, что снижение уровней гранзима и перфорина обычно связано с герпевирусными инфекциями [33].

Цитокины

В настоящее время большая роль в патогенезе СХУ отводится нарушениям в системе цитокинов. Последние, являясь медиаторами иммунной системы, не только оказывают иммунотропное действие, но и влияют на многие функции организма, участвуя в процессах кроветворения, репарации, гемостазе, деятельности эндокринной и центральной нервной систем. Цитокины представляют собой большую категорию маленьких белков, которые играют важную роль в передаче сигналов клетками, выступают как коммуникаторы между клетками иммунной системы и служат для модуляции баланса между гуморальным и прямым клеточно-опосредованным иммунными ответами. Дисрегуляция цитокинов наблюдается во время и/или после иммуносупрессии, особенно связанной с воспалением. Хотя провоспалительные цитокины, такие как IL-1, TNF, интерферон тип 1, способствуют системному воспалению, антивоспалительные цитокины, к которым относятся IL-4, IL-10 и трансформирующий фактор роста-β (TGF-β), могут ингибировать синтез провоспалительных цитокинов.

В последние годы несколько исследовательских групп изучали уровни цитокинов в сыворотке и спинномозговой жидкости у пациентов с СХУ и здоровых пациентов. Выяснилось, что исследования этих групп не согласуются друг с другом [34-38]. Вероятно, это связано с отличием в выборе методологических подходов в лабораториях, выборе пациентов и контрольной группы, фазы болезни, сроках отбора образцов. Также недостаточное внимание уделено таким важным переменным, как влияние сна, суточные вариации, действие лекарственных препаратов и др. На сегодня согласованность данных при исследовании цитокинов отсутсвует, поэтому их трудно отнести к главным причинам развития СХУ.

Аллергические проявления

Отмечено, что у большинства пациентов с СХУ заболевание сопровождается аллергическими проявлениями, включая повышенную кожную реакцию к целому ряду аллергенов и увеличение уровня циркулирующего Ig E. Механизмы данной патологии пока не выявлены.

3. Эндокринная теория

В начале 2018 г. опубликовано исследование B. Ruiz-Núñez и соавт. [30], в котором продемонстрирована связь между СХУ и параметрами щитовидной железы (ЩЖ). У 98 пациентов с СХУ (21-69 лет, 21 мужчина) и 99 пациентов контрольной группы (19-65 лет, 23 мужчины) измеряли параметры функционирования ЩЖ, маркеры воспаления и питание, влияющее на эти параметры. У пациентов с СХУ наблюдался нормальный уровень тиреотропного гормона (TSH), но низкие уровни свободного трийодтиронина (FT_3) (разница в среднем 0,1%), общего тироксина (TT_4) (11,9%), общего трийодтиронина (TT_3) (12,5%), общего трийодтиронина TT_3 (4,7%). FT_3 ниже референтного интервала был обнаружен у 16 из 98 пациентов с СХУ и у 7 из 99 пациентов контрольной группы. FT_3, TT_3, TT_4 и rT_3 (reverse T_3) положительно коррелировал с hsCRP (высокочувствительный С-реактивный белок) у пациентов с СХУ. Дополнительные анализы показали, что у больных с СХУ был низкий уровень йода в моче и неспецифическое воспаление, что отражает симптомы пациентов с гипотиреозом. У пациентов с СХУ были относительно более высокие уровни другого гормона ЩЖ, так называемого обратного трийодтиронина.

Это, по-видимому, связано с изменением выработки гормонов, когда организм превращает T_4 в rT_3 вместо продуцирования T_3. Низкие уровни T_3, обнаруженные у пациентов с СХУ в сочетании с этим переключением на rT_3, могут означать, что уровни T_3 сильно снижаются в тканях.

Возможно, что устранение этого гормонального дисбаланса поможет улучшить состояние пациентов с СХУ.

Лабораторные тесты

Исследования лабораторных тестов, которые бы указывали на наличие или отсутствие СХУ, имеют разнонаправленный характер. Так, например, по данным одних исследователей, у пациентов с СХУ наблюдается лейкоцитоз, а по другим – лейкопения. Это касается и таких показателей, как измение формулы крови (лимфоцитоз и лимфопения), а также повышение и снижение иммуноглобулинов классов G, A, M и D. Так как на сегодняшний день нет лабораторных тестов для подтверждения СХУ, оценки его тяжести и течения, используют рекомендуемые тесты только с целью исключения других причин усталости. Центр по контролю и профилактике заболеваний (США) предлагает минимальный набор тестов для пациентов с СХУ [40].

Рекомендуемые лабораторные тесты при СХУ:

- общий анализ крови и скорость оседания эритроцитов;
- уровни электролитов в сыворотке (калий, натрий, магний, кальций, фосфор);
- биохимические тесты для диагностики функционирования печени;
- тесты для оценки функции ЩЗ (T_3, T_4, FT_3, FT_4, TSH);
- мочевина, креатинин;
- С-реактивный белок;
- общий анализ мочи.

Нерекомендуемые лабораторные тесты при СХУ:

- серологические тесты (вирус Эпштейна-Барр, энтеровирусы, болезнь Лайма);
- рутинный анализ функционирования иммунной системы (субтипы лимфоцитов, уровни иммуноглобулинов и др.);
- токсины;
- метаболиты белков мочи.

Дополнительные исследования выполняют в том случае, когда история болезни достоверно указывет на другой диагноз (например аутоиммунная болезнь соединительной ткани, целлиакия) или патологию, обнаруженную при скрининговом исследовании. Нерекомендуемые диагностические тесты должны выполняться только в контексте с надлежащим образом разработанными и одобренными с этической точки зрения клиническими исследованиями.

Активин В и СХУ

Активины идентифицированы в 1986 г. Они участвуют в биосинтезе и секреции фолликулостимулирующего гормона, регуляции менструального цикла. Имеют множество физиологических функций и играют роль в пролиферации и дифференциации клеток, апоптозе, метаболизме, гомеостазе, иммунном ответе и эндокринной системе. Обнаружены в экстрагонадных тканях, в том числе в трофобласте и децидуальной оболочке плаценты, яичках, надпочечниках, головном и спинном мозге, передней доле гипофиза. Активины являются димерами с массой ~25 кДа, которые состоят из 2 идентичных β-субъединиц и относятся к суперсемейству белков TGF-β. Димеризуются в следующие формы: активин А (βAβA) и активин В (βBβB) [41].

В 2107 г. было опубликовано исследование B. Lidbury и соавт. [42], в котором авторы изучали потенциал активина А, активина В и их связывающего белка фоллистатина как сывороточных маркеров при СХУ. В исследование включены 45 пациентов (40 женщин и 5 мужчин в возрасте 19-66 лет) с диагнозом СХУ при продолжительности болезни от 2 до 40 лет. Группа контроля состояла из 17 здоровых участников (13 женщин и 4 мужчин в возрасте 24-60 лет). Концентрацию активина А и активина В в сыворотке определяли использованием иммуноферментного анализа [43, 44]. Было обнаружено значительное повышение (p=0,002) уровней активина В в отличие от активина А и фоллистататина в образцах пациентов с СХУ по сранению с контрольной группой (рис.).

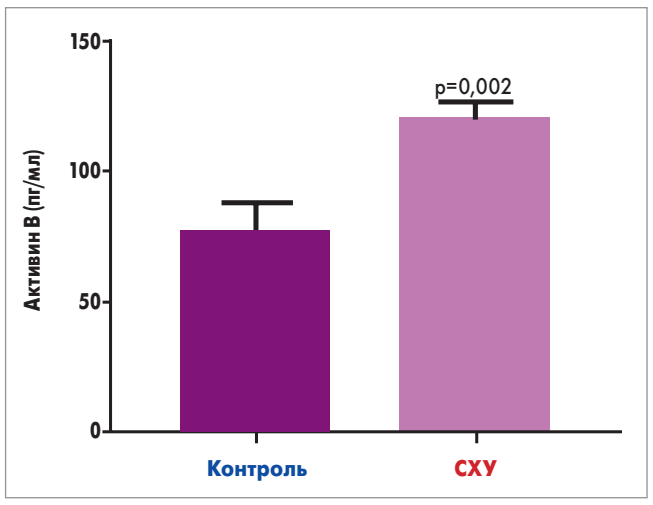


Рис. Повышение уровней активина В у пациентов с СХУ

Повышение уровней активина В при СХУ является уникальным по сравнению с Активином А и другими цитокинами, такими как IL-2 IL-4, IL-6, IL-10, IL-17A, TNF, IFN-γ, которые не были статистически значимыми.

Результаты данного исследования позволяют сделать вывод о том, что у пациентов с симптомами СХУ уровни активина В в сыворотке значительно повышены по сравнению с референтными интервалами.

Выводы

1. СХУ является достаточно распространенной патологией, развитие которой связано с санитарно-экологическими особенностями проживания населения, частыми и длительными стрессами, гиподинамией, монотонной и напряженной работой, эмоциональной и психической нагрузкой, отсутствием жизненных перспектив.

2. Для установления диагноза СХУ врач-клиницист должен исключить инфекционные, вирусные, паразитарные заболевания, дисфункцию ЩЖ, аутоиммунные, онкологические, гематологические, неврологические, психические заболевания, отравление тяжелыми металлами, лекарственными препаратами.

3. Диагноз СХУ подтверждается, когда исключены другие болезни и не найдены другие причины систематической усталости.

4. При СХУ не отмечается изменений в стандартных лабораторных тестах.

5. Одним из объективных лабораторных показателей, который применяется в последнее время для подтверждения СХУ, является исследование гормонов ЩЖ. Отмечено снижение FT3, TT3 и TT4 при нормальном TSH.

6. Считается, что перспективным биомаркером может стать определение сывороточной концентрации активина В, который увеличивается у пациентов с СХУ.

7. СХУ отличается доброкачественным течением и полностью обратим.

Список литературы находится в редакции.

Здоров'я України
МЕДИЧНА ГАЗЕТА

На нашому сайті
www.health-ua.com

повна версія всіх номерів
Медичної газети
«Здоров'я України»:
загальнотерапевтичні
та всі тематичні номери

Гентасепт – комплексний вплив на всі фази раневого процесу

Лікарі багатьох спеціальностей (терапевти, ендокринологи, хірурги, комбустіологи, геронтологи, лікарі загальної практики – сімейної медицини) часто зустрічаються у своїй рутинній практиці з пролежнями, виразками внаслідок цукрового діабету, трофічними виразками іншого генезу (варикозна хвороба вен нижніх кінцівок, тромбофлебіт, облітеруючий ендартеріїт), опіками, травмами, хірургічними ранами тощо. Пришвидшення реепітелізації цих ран в амбулаторних умовах та зменшення ризику їх інфікування є дуже важливою задачею лікаря.

Середній термін загоєння ран у більшості хворих складає близько 2-3 міс, а у певної низки хворих (передусім особи з цукровим діабетом, хронічною венозною недостатністю, імунодефіцитом) трофічні виразки можуть не заживати роками або часто рецидивувати. Причинами відсутності успіху лікування є неможливість подолати основну причину виразкоутворення (наприклад хронічне фонове захворювання), використання застарілих засобів, одночасне призначення багатьох препаратів зі складним режимом застосування.

На швидкість загоєння ран впливає багато чинників, зокрема вік хворого, стан його харчування, маса тіла, стан кровообігу у зоні ураження та в організмі у цілому, наявність порушень водно-електролітного балансу, імунний статус організму, хронічні супутні захворювання (цукровий діабет, захворювання серцево-судинної та дихальної систем, злоякісні пухлини), прийом медикаментів (наприклад вживання стероїдних гормонів та нестероїдних протизапальних препаратів сповільнює загоєння ран). Значно перешкоджає реепітелізації наявність вторинного інфікування. Своєчасна профілактика інфекційних ускладнень забезпечує легший перебіг раневого процесу, меншу ймовірність розвитку важких гнійно-септичних процесів та формування шрамів і гриж післяопераційного розрізу, зменшення потреби в медсестринському догляді, здешевлення вартості лікування. У наш час для запобігання бактеріальним інфекціям шкіри та слизових оболонок використовуються топічні антибіотики (АБ): бацитрацин, мупіроцин, граміцидин, гентаміцин (Banerjee S., Argaez C., 2017).

За класифікацією М.І. Кузіна існує три фази раневого процесу: запалення, регенерація та організація рубця. Під час кожної фази необхідне спеціалізоване лікування. Зокрема під час фази запалення завданнями топічних препаратів є ліквідація надлишкового ексудату, очищення від гною та некротизованих тканин, пригнічення бактеріального росту, активація відновних процесів. Зі свого боку у фазі регенерації та організації рубця потрібні захист поверхні рани від вторинного інфікування та активна стимуляція репарації тканин.

Хоча протягом останніх кількох декад у вітчизняну та світову медицину було впроваджено немало препаратів для лікування раневих процесів, більшість із них характеризується однонаправленою дією, наприклад гіпертонічний розчин лише сприяє відтоку ексудату, ферменти (трипсин, хімотрипсин та ін.) забезпечують некролітичну дію, а левомеколь – протимікробний та осмолярний вплив. Тому застосування тільки одного засобу може виявитися неефективним.

Крім того, слід зазначити, що не всі місцеві препарати для лікування ран є однаково ефективними та безпечними, зокрема спиртові розчини викликають опіки молодої грануляючої тканини, 3% перекис водню агресивно впливає на вогнища епітелізації, перманганат калію володіє надмірною підсушувальною дією аж до некрозу епітелію, а екстракт хлорофіліпту не має достатньої кількості доказових даних (Привольнев В.В., 2015; Tsyganenko A.I., Kon' E.V., 2007). Вимоги до оптимальних топічних засобів для терапії ран включають активність стосовно провідних збудників раневої інфекції, відсутність шкідливого впливу на грануляції та молодий епітелій, відсутність больових відчуттів при нанесенні препарату, відсутність забарвлення тканин (це перешкоджає клінічній оцінці раневого процесу) (Голуб А.В., Привольнев В.В., 2014).

Для лікування різноманітних ран (побутових, травматичних, хірургічних), трофічних виразок, пролежнів, виразок унаслідок цукрового діабету, варикозної хвороби вен нижніх кінцівок, облітеруючого ендартеріїту, опіків відмінно себе зарекомендував комбінований антимікробний препарат Гентасепт (ПАТ НВЦ «Борщагівський ХФЗ»), який містить гентаміцин, L-триптофан, цинку сульфат та метоксан. Гентасепт відповідає усім вимогам до подібних топічних препаратів, а його складники всебічно впливають на перебіг раневого процесу.

Основна діюча речовина – бактерицидний АБ гентаміцин – незворотно зв'язується з частиною субодиниці 30S бактеріальної рибосоми, перешкоджаючи синтезу білка (Anderson R.J. et al., 2012). Крім того, бактерицидний механізм дії гентаміцину передбачає швидке механічне руйнування мембрани бактеріальної клітини незалежно від метаболічної активності чи етапу росту мікроорганізму (Yeaman M.R., Yount N.Y., 2003; Nguyen L.T. et al., 2011; Zhang L., Gallo R.L., 2016). Спектр дії гентаміцину включає *Staphylococcus aureus, Streptococcus, Mycobacterium spp.* та грамнегативні мікроорганізми (*Pseudomonas aeruginosa, Aerobacter aeruginosa, Escherichia coli, Proteus spp., Klebsiella spp., Serratia spp., Shigella spp., Salmonella spp., Citrobacter spp., Providenta spp., Yersinia spp.*). *S. aureus* – головний збудник інфекцій шкіри та м'яких тканин – останнім часом часто демонструє стійкість до оксациліну/метициліну, а одночасно і до бета-лактамних препаратів, аміноглікозидів, лінкозамідів, фторхінолонів, у той самий час виявляючись чутливим до гентаміцину (Блатун Л.А. і співавт., 2014; Bessa G.R. et al., 2016; Белькова Ю.А. і співавт., 2013). Більшість топічних АБ діють у межах 1,5-3 год, у той час як Гентасепт здатен підтримувати лікувальну концентрацію гентаміцину у рані впродовж 8 діб.

Дуже часті причини незаживаючих ран у пацієнтів – це цукровий діабет і пов'язані з ним порушення трофіки, хвороби вен нижніх кінцівок та пролежні. Не слід вважати, що трофічні виразки є асептичними і не потребують лікування АБ. Для профілактики інфекційних ускладнень хронічні виразки шкіри при цукровому діабеті, недостатності кровопостачання та пролежнях обов'язково повинні підлягати місцевій антибіотикотерапії (Lipsky B.A., Hoey C., 2009). Наявність у складі Гентасепту таких компонентів, як L-триптофан, цинк та метоксан, забезпечує препарату ефективність у другій та третій фазі перебігу раневого процесу, а саме: стимуляцію реепітелізації, гальмування запалення та сорбцію продуктів некрозу тканин.

Топічні препарати цинку здавна застосовуються при лікуванні різноманітних ран та дефектів шкіри, оскільки сполуки цього елемента (оксид та сульфат) прискорюють реепітелізацію, знижують інтенсивність запалення та мінімізують бактеріальний ріст (Agren M.S., 1990). Зі свого боку незамінна амінокислота L-триптофан розглядається як інноваційний засіб, здатний прискорювати загоєння ран та дефектів шкіри. Вважається, що механізмом цього є вплив на каскад реакцій за участю аріл-гідрокарбонових рецепторів. У експериментальних та клінічних дослідженнях було показано, що топічні препарати триптофану покращують загоєння дефектів шкіри, мають певний знеболюючий ефект (Barouti N. et al., 2015).

Ще один складник Гентасепту – метоксан (полідиметилсилоксан) – характеризується протекторною дією на шкіру, перешкоджаючи втраті вологи шляхом утворення своєрідного бар'єра. Ця речовина має також антиоксидантні властивості (Yawata M. et al., 2015). Сорбційні ефекти метоксану дозволяють Гентасепту поглинати токсичні продукти життєдіяльності мікроорганізмів і шкідливі метаболіти зруйнованих тканин. Цікаво, що метоксану властивий подвійний ефект: сорбція токсинів та продуктів некрозу й одночасно десорбція (віддавання у рану) розміщених у порах цього сорбенту речовин (гентаміцину та координаційного комплексу цинк-триптофан). Поступова десорбція активних речовин з пористого метоксану забезпечує пролонгацію дії препарату та підтримку сталої високої місцевої концентрації цих речовин у рані на тлі активної місцевої детоксикації.

Таким чином, Гентасепт чинить швидку і тривалу антибактеріальну, сорбційну та детоксикаційну дії. Нанесення Гентасепту на рану вже на 3-4 добу зменшує кількість мікробів у рані до найменшого рівня та прискорює перехід фази гідратації у фазу дегідратації, чим запобігає розвитку гнійно-септичних ускладнень.

Застосування Гентасепту при різноманітних гнійно-септичних процесах (нагноєння післяопераційної рани, трофічні виразки, флегмони та абсцеси) сприяє швидкому очищенню рани від фібринозно-некротичних нашарувань, зменшенню ексудації протягом найближчих 3-4 год, мінімізації проявів інтоксикації (як місцевої, так і загальної), олужненню середовища рани, що сприяє загоєнню дефекту, росту грануляційної тканини. Включення Гентасепту в комплексну терапію ран у середньому на 3-5 діб прискорює очищення рани та перехід дегенеративно-запального процесу в репаративний. Гентасепт запобігає утворенню келоїдних рубців, зменшуючи ризик розвитку значущих косметичних дефектів.

Застосування Гентасепту в терапії поверхневих опіків II-IIIA ступенів на 3-4 дні пришвидшує епітелізацію рани, у 1,5-2 рази зменшує протеолітичну активність виділень з рани, запобігає нагноєнню, на третину скорочує тривалість лікування.

Переваги Гентасепту включають:

- тривалу підтримку концентрації активних речовин у рані (до 8-10 діб);
- швидке (за 2 год) зниження обсіменіння ран будь-якими видами мікрофлори;
- руйнування клітинних мембран бактерій, що робить бактеріальні клітини чутливими до впливу АБ навіть у разі медикаментозної резистентності;
- виражений місцевий детоксикаційний ефект;
- сорбцію із рани токсичних метаболітів, продуктів деградації фібрину, білків;
- сприяння достатньому рівню мікроциркуляції;
- стимуляцію росту грануляційної тканини;
- профілактику утворення келоїдних рубців;
- підсушення поверхні рани та запобігання приліпанню пов'язок;
- високоефективну профілактику гнійно-септичних ускладнень та сепсису;
- зниження тривалості лікування;
- зручність і простоту у застосуванні;
- можливість тривалого зберігання;
- зменшення фінансових витрат та медикаментозного навантаження.

Показаннями до застосування Гентасепту є інфіковані хірургічні рани, травматичні (побутові) інфіковані рани, трофічні виразки різної етіології, опіки II-IIIA-IIIБ ступенів, різноманітні форми бешихи, пролежні. Гентасепт також використовується для профілактики сепсису у разі поширення гнійних процесів та для запобігання утворенню келоїдних рубців.

Отже, препарат Гентасепт являє собою оптимальне сполучення компонентів, яке дозволяє блокувати ріст та розмноження бактерій, пришвидшувати епітелізацію, зменшувати запальну активність. Гентасепт є принципово новим словом у топічному лікуванні ран різноманітного генезу, оскільки забезпечує комплексний вплив на всі фази раневого процесу. Застосування Гентасепту клінічно обґрунтоване при будь-яких хронічних, рецидивуючих чи тривало персистуючих дефектах шкіри, які зустрічаються у практиці лікаря.

Підготувала ***Лариса Стрільчук***

НАУКА ЛІКУВАННЯ РАН РІЗНОГО ГЕНЕЗУ

- ТРАВМАТИЧНІ РАНИ (ПОБУТОВІ)
- ХІРУРГІЧНІ РАНИ
- ТРОФІЧНІ ВИРАЗКИ
- ОПІКИ II ТА III А – III Б СТУПЕНІВ
- БЕШИХОВЕ ЗАПАЛЕННЯ ШКІРИ (РОЖА)
- ПРОЛЕЖНІ

КОМБІНОВАНИЙ АНТИМІКРОБНИЙ ПРЕПАРАТ ПРОЛОНГОВАНОЇ ДІЇ ДЛЯ МІСЦЕВОГО ЗАСТОСУВАННЯ

- Виявляє активність до багатьох Гр+ і Гр- бактерій, зокрема Staphylococcus aureus, Pseudomonas aeruginosa
- Справляє пролонговану антимікробну та сорбційно-дезінтоксикаційну дію
- Має комплексний вплив на всі фази ранового процесу
- Забезпечує швидке загоєння ранової поверхні

ЗАСТОСОВУЄТЬСЯ ПРИ ЛІКУВАННІ ДІТЕЙ ВСІХ ВІКОВИХ КАТЕГОРІЙ

БХФЗ bcpp
www.bcpp.com.ua

Коротка інформація про лікарський засіб ГЕНТАСЕПТ. Склад: 1 флакон 2 г містить: гентаміцину сульфату - 48 мг, L-триптофану - 28 мг, цинку сульфату - 20 мг, метоксану - кількість для одержання маси вмісту флакона 2 г; **1 флакон 5 г містить**: гентаміцину сульфату 120 мг, L-триптофану - 70 мг, цинку сульфату 50 мг, метоксану - кількість для одержання маси вмісту флакона 5 г. **Лікарська форма.** Порошок для зовнішнього застосування. **Фармакотерапевтична група.** Антибіотики в комбінації з хіміотерапевтичними препаратами. Код АТХ D 06 С. **Фармакологічні властивості**. Гентасепт - комбінований антимікробний препарат пролонгованої дії для місцевого застосування. **Показання.** Лікування ран, інфікованих збудниками, чутливими до препарату. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до гентаміцину сульфату та інших компонентів, які входять до складу препарату. **Побічні реакції.** Можливе виникнення побічних реакцій, зумовлених наявністю гентаміцину сульфату у складі препарату: алергічні реакції, включаючи еритему, кропив'янку, контактний дерматит, свербіж. **Упаковка.** По 2 г або 5 г у пластиковому флаконі. **Категорія відпуску.** Без рецепта. **Повна інформація про лікарський засіб в інструкції для медичного застосування. Р.П.МОЗ України № UA/1279/01/01 від 03.07.2014. Інформація для професійної діяльності медичних та фармацевтичних працівників.**

Виробник: ПАТ НВЦ «Борщагівський ХФЗ» 03134, Київ, вул. Миру, 17 (044) 205-41-23

Сіофор®

МЕТФОРМІНУ ГІДРОХЛОРИД

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

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

Склад: 1 таблетка, вкрита плівковою оболонкою, містить метформіну гідрохлориду 500 мг або 850 мг або 1000 мг. **Лікарська форма.** Таблетки, вкриті плівковою оболонкою. **Фармакотерапевтична група.** Засоби, що впливають на травну систему і метаболізм. Антидіабетичні препарати. Гіпоглікемізуючі препарати за винятком інсулінів. Бігуаніди. Метформін. Код АТХ А10В А02.
Механізм дії. Дія метформіну зумовлена трьома механізмами:
1) зменшення продукування глюкози у печінці за рахунок пригнічення глюконеогенезу та глікогенолізу;
2) підвищення чутливості м'язів до інсуліну, покращання захоплення глюкози периферичними тканинами та її утилізації;
3) уповільнення всмоктування глюкози в кишечнику.
Метформін стимулює внутрішньоклітинний синтез глікогену за рахунок впливу на глікогенсинтетазу. Метформін покращує функціональну активність усіх відомих на даний час видів транспортерів глюкози (GLUT).
Метформін належить до групи бігуанідів, що володіють антигіперглікемічною активністю та сприяють зниженню рівня глюкози у крові як натще, так і після вживання їжі. Препарат не стимулює продукування інсуліну, тому не спричиняє гіперглікемію.
Метформін чинить сприятливу дію на обмін жирів, а саме – його застосування у терапевтичних дозах понижує рівень загального холестерину, холестерину ліпопротеїдів низької щільності та тригліцеридів.
Показання для Сіофору® 500 та 850: Лікування цукрового діабету II типу у дорослих та дітей віком старше 10 років, особливо при наявності надлишкової маси тіла, при неефективності дієтотерапії та фізичного навантаження.
Для дітей віком старше 10 років Сіофор® 500 можна застосовувати у якості монотерапії або у комбінації з інсуліном.
Показання для Сіофору® 1000. Цукровий діабет II типу при неефективності дієтотерапії та режиму фізичних навантажень, особливо у пацієнтів з надлишковою масою тіла;
- як монотерапія або комбінована терапія сумісно з іншими пероральними гіпоглікемічними засобами, або сумісно з інсуліном для лікування дорослих.
- як монотерапія або комбінована терапія з інсуліном для лікування дітей віком від 10 років та підлітків.
Для зменшення ускладнень діабету у дорослих пацієнтів з цукровим діабетом II типу і надлишковою масою тіла як препарат першої лінії після неефективної дієтотерапії.
Протипоказання. Підвищена чутливість до діючої речовини або до будь-якої допоміжної речовини. Будь-який тип гострого метаболічного ацидозу (лактацидоз, діабетичний кетоацидоз), діабетична прекома. Ниркова недостатність тяжкого ступеня (швидкість клубочкової фільтрації (ШКФ) < 30 мл/хв). Гострі стани, здатні негативно вплинути на функцію нирок, наприклад, дегідратація, тяжке інфекційне захворювання, шок. Гострі або хронічні захворювання, здатні спричинити гіпоксію тканин, наприклад, декомпенсована серцева недостатність, дихальна недостатність, нещодавно перенесений інфаркт міокарда, шок. Печінкова недостатність, гостра алкогольна інтоксикація, алкоголізм.
Побічні реакції. Порушення з боку травного тракту. Дуже часто: нудота, блювання, діарея, біль у животі, втрата апетиту, металевий присмак у роті, метеоризм. Ці явища найчастіше виникають на початку лікування та у більшості випадків минають самовільно. З метою їх профілактики дозу метформіну слід розподіляти на 2-3 прийоми і застосовувати під час або після їди. Повільне збільшення дози покращує переносимість препарату з боку травного тракту.
Виробник. Сіофор® 1000 - Берлін-Хемі АГ/Менаріні-Фон Хейден ГмбХ. *Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності.* Глінікер Вег 125, 12489 Берлін, Німеччина/Лейпцігер штрасе 7-13, 01097 Дрезден, Німеччина.
Виробник. Сіофор® 500 та Сіофор® 850 – Берлін-Хемі АГ. *Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності.* Глінікер Вег 125, 12489 Берлін, Німеччина.
За детальною інформацією звертайтесь до інструкцій для медичного застосування препарату Сіофор, затверджених наказом МОЗ України №853 від 14.12.15. зі змінами, затвердженими Наказом МОЗ України 11.05.2018 №907 Р.П. №UA/3734/01/03, Р.П. №UA/3734/01/02, Р.П. №UA/3734/01/01

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

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

UA_Siof_01_2018_V1_Print. Затверджено до друку: 18.06.2018

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

BERLIN-CHEMIE MENARINI