



Здоров'я України

М Е Д И Ч Н А Г А З Е Т А

ISSN 2412-4451

№ 7-8 (524-525) 2022 р.
Передплатний індекс 35272

Health-ua.com
СПЕЦІАЛІЗОВАНИЙ МЕДИЧНИЙ ПОРТАЛ



Доктор медичних наук, професор
Тетяна Святенко

Параінфекційні екзантеми.
Що? Де? Коли?

Читайте на сторінці **18**



Доктор медичних наук, професор
Володимир Паньків

Коморбідність
цукрового діабету та ССЗ:
сучасний стан проблеми

Читайте на сторінці **15**



Кандидат медичних наук
Анастасія Морозик

Тахікардія в дітей: аналіз причин
та алгоритм діагностики
на первинній ланці

Читайте на сторінці **21**



НИКСАР®

Біластин — неседативний антигістамінний препарат для усунення симптомів сезонного та цілорічного алергічного ринокон'юнктивіту та кропив'янки^{1,+,2,++}

Тепер доступний
у таблетках,
що диспергуються
в ротовій порожнині¹



6 – 11 років^{1, +}

10
МГ
НА ДОБУ¹

20
МГ
НА ДОБУ²

Біластин однократно на добу
для дітей (10 мг^{1, +}), підлітків та дорослих (20 мг^{2, ++})

Інформація про рецептурний лікарський засіб для професійної діяльності спеціалістів в галузі охорони здоров'я. Ніксар®. Склад. 1 таблетка містить біластину 20 мг. **Фармакотерапевтична група.** Антигістамінні засоби для системного застосування. Біластин. Код АТХ R06A X29. **Показання.** Симптоматичне лікування алергічного ринокон'юнктивіту (сезонного та цілорічного) та кропив'янки. Дорослі та діти (віком від 12 років). **Протипоказання.** Підвищена чутливість до діючої речовини (біластину) або до будь-якої з допоміжних речовин. **Побічні реакції.** У ході клінічних досліджень у пацієнтів, які страждали від алергічного ринокон'юнктивіту або хронічної ідіопатичної кропив'янки, побічні дії на тлі застосування біластину в дозі 20 мг виникали приблизно з тією ж частотою, що й на тлі застосування плацебо (12,7 % та 12,8 %). Повний перелік можливих побічних ефектів зазначений в інструкції для медичного застосування препарату. **Спосіб застосування та дози.** Дорослі та діти (віком від 12 років). 20 мг біластину (1 таблетка) 1 раз на добу. Особливості застосування. Пацієнтам із середніми або тяжкими порушеннями функції нирок біластин одночасно з інгібіторами Р-глікопротеїну застосовувати не слід. Будь ласка, прочитайте повну інструкцію про лікарський засіб та ознайомтеся з повним переліком протипоказань, побічних реакцій, способів та особливостей застосування препарату. **Виробник.** Менаріні Мануфактурінг Логістікс енд Сервісес С.р.Л. **Місцезаходження.** Лейпцігер штрассе 7-13, 01097 Дрезден, Німеччина. В'яз Кампо ді Піле, 67100 Л'Аква (АК), Італія. Повна інформація про лікарський засіб міститься в інструкції для медичного застосування препарату НІКСАР® від 21.08.2019 № 1860 Р.П. № UA/13866/01/01. **Ніксар® 10 мг. Склад.** 1 таблетка, що диспергується в ротовій порожнині, містить біластину 10 мг. **Фармакотерапевтична група.** Антигістамінні засоби для системного застосування. Біластин. Код АТХ R06A X29. **Показання.** Симптоматичне лікування алергічного ринокон'юнктивіту (сезонного та цілорічного) і кропив'янки. Діти віком від 6 до 11 років із масою тіла не менше 20 кг. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до діючої речовини або до будь-якої з допоміжних речовин, зазначених у розділі «Склад». **Побічні реакції.** Відсоток дітей (2–11 років), у яких спостерігалися побічні реакції після лікування алергічного ринокон'юнктивіту або хронічної ідіопатичної кропив'янки біластином у дозі 10 мг протягом 12-тижневого контрольованого клінічного дослідження, був порівнянний з відсотком пацієнтів, які отримували плацебо (68,5 % проти 67,5 %). Повний перелік можливих побічних ефектів зазначений в інструкції для медичного застосування препарату. **Спосіб застосування та дози.** Діти віком від 6 до 11 років з масою тіла не менше 20 кг. 10 мг біластину (1 таблетка, що диспергується в ротовій порожнині) 1 раз на добу. Особливості застосування. Пацієнтам із помірним або тяжким порушенням функції нирок слід уникати одночасного застосування біластину та інгібіторів Р-глікопротеїну. Будь ласка, прочитайте повну інструкцію про лікарський засіб та ознайомтеся з повним переліком протипоказань, побічних реакцій, способів та особливостей застосування препарату. **Виробник.** А. Менаріні Мануфактурінг Логістікс енд Сервісес С.р.Л. **Місцезаходження.** В'яз Кампо ді Піле, 67100 Л'Аква (АК), Італія. Повна інформація про лікарський засіб міститься в інструкції для медичного застосування препарату НІКСАР® 10 мг від 16.05.2022 №814 Р.П. UA/13866/02/01.

1. Інструкція для медичного застосування препарату НІКСАР® 10 мг від 16.05.2022 №814 Р.П. UA/13866/02/01. 2. Інструкція для медичного застосування препарату НІКСАР® від 21.08.2019 №1860 Р.П. UA/13866/01/01.

+ для дітей віком від 6 до 11 років та з масою тіла не менше 20 кг застосовувати 10 мг біластину однократно на добу¹. ++ для дітей віком від 12 років та дорослих застосовувати 20 мг біластину однократно на добу².

UA_NIX-003-2022_Print. Затверджено 21.05.2022.

Представництво «Берлін-Хемі/А.Менаріні Україна ГмбХ» в Україні: м. Київ, вул. Березняківська, 29. Тел: (044) 494 33 88. Факс: (044) 494 33 89

BERLIN-CHEMIE
MENARINI



60 РОКІВ
ДОВІРИ¹

Солу
Медрол

метилпреднізолону
натрію сукцинат
40/125/500/1000 мг



40 мг, 125 мг, 500 мг, 1 000 мг



Глюкокортикоїд вибору при патології легень²

Література:

1. FDA Approved products. Доступно <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm?event=overview.process&ApplNo=011856> станом на 09.06. 2022.

2. Li H., He G., Chu H. at all. A stepwise application of methylprednisolone versus dexamethasone in the treatment of acute exacerbations of COPD. *Respirology*.2003; 8:199-204.

СОЛУ-МЕДРОЛ (метилпреднізолон), порошок та розчинник для розчину для ін'єкцій, по 40 мг, 125 мг у двоємнісних флаконах; 500 мг, 1000 мг у флаконах + 1 флакон із розчинником; по 1 флакону у картонній коробці.

Коротка інструкція для медичного застосування препарату.

Показання. Ревматичні захворювання, колагенози (системні хвороби сполучної тканини), дерматологічні захворювання, алергічні стани, офтальмологічні захворювання, захворювання шлунково-кишкового тракту, респіраторні захворювання; стани, які супроводжуються набряками; імуносупресивне лікування, гематологічні та онкологічні захворювання, захворювання нервової системи та ін. (більш детально – див. інструкцію для застосування). **Спосіб застосування та дози.** Солу-Медрол можна призначати у вигляді в/вабо в/м ін'єкції, або у вигляді в/в інфузій. Допоміжна терапія при станах, що загрожують життю, СолуМедрол рекомендовано вводити 30 мг/кг в/в впродовж щонайменше 30 хвилин. Введення можна повторювати кожні 4-6 годин протягом 48 годин залежно від клінічної необхідності. Пульс-терапія при лікуванні ревматоїдних захворювань: 1 г/добу в/в протягом 1-4 днів або 1 г/місяць протягом 6 місяців в/в. (більш детально – див. інструкцію для застосування). **Протипоказання:** системні грибкові інфекції. Гіперчутливість до метилпреднізолону або до будь-якої з допоміжних речовин, зазначених у розділі «Склад». Солу-Медрол у дозуванні 40мг протипоказаний пацієнтам з відомою або підозрюваною алергією на коров'яче молоко. Інtrateкальне введення. Епідуральне введення. **Побічні реакції.** Опортуністичні інфекції, інфекції перитоніт, реакції гіперчутливості (включаючи анафілактичні й анафілактоїдні реакції). синдром Кушинга, гіполітітаризм, синдром відміни стероїдів, метаболічний ацидоз, ліпоматоз, затримка натрію, затримка рідини, гіпокаліємічний алкалоз, дисліпідемія, порушення толерантності до глюкози, підвищена потреба в інсуліні або пероральних гіпоглікемічних засобах у хворих на цукровий діабет, підвищення апетиту, епідуральний ліпоматоз, підвищений внутрішньочерепний тиск, застійна серцева недостатність (у схильних до цього пацієнтів), аритмія, розрив міокарда після інфаркту міокарда. пептична виразка, ангіоневротичний набряк, гірсутизм, петехії, екхімоз, атрофія шкіри, еритема, гіпергідроз, стрії шкіри, висип, свербіж, кропив'янка, акне, гіполігментація шкіри. (більш детально – див. інструкцію для застосування). **Взаємодія з іншими лікарськими засобами.** Інгібітор СYP3A4 потенційним ефектом метилпреднізолону є підвищення рівня ацетилювання та кліренсу ізоніазиду. Вплив метилпреднізолону на пероральні антикоагулянти є мінливим. Повідомлялося як про посилення, так і про послаблення дії антикоагулянтів у разі одночасного застосування з кортикостероїдами. Тому слід контролювати показники коагуляції для підтримання бажаного антикоагуляційного ефекту. Кортикостероїди можуть впливати на дію антихолінергічних препаратів. – Повідомлялося про випадки гострої міопатії на фоні одночасного застосування високих доз кортикостероїдів та антихолінергічних препаратів, зокрема нейром'язових блокаторів. Стероїди можуть послаблювати дію антихолінергічних засобів у пацієнтів з міастенією гравіс. (більш детально – див. інструкцію для застосування). **Особливості застосування.** Глюкокортикостероїди можуть підвищувати вразливість до інфекцій, маскувати деякі ознаки інфекції, а під час їх застосування можуть виникати нові інфекції. Під час застосування кортикостероїдів може знижуватись опірність організму та його здатність локалізувати інфекцію. Пацієнти, які отримують імуносупресивні лікарські засоби, більш уразливі до інфекцій, ніж здорові люди. Наприклад, вітряна віспа й кір можуть мати більш серйозний перебіг або навіть летальні наслідки в дітей, які не мають імунітету, або в дорослих, які отримують кортикостероїди.. (більш детально – див. інструкцію для застосування). **Фармакологічні властивості.** Ін'єкційна форма метилпреднізолону (синтетичний глюкокортикостероїд) для внутрішньом'язового та внутрішньовенного введення. Даний висококонцентрований розчин підходить для лікування патологічних станів, при яких необхідна ефективна та швидка дія гормону. Метилпреднізолон чинить сильну протизапальну, імуносупресивну та антиалергічну дію. **Категорія відпуску.** За рецептом. Перед застосуванням препарату необхідно ознайомитись з інструкцією для застосування. Інформація для лікарів та фармацевтів. Призначено для розповсюдження на семінарах, симпозиумах, конференціях з медичної тематики. Реєстраційне посвідчення в Україні: № UA/2047/01/01, UA/2047/01/02, UA/2047/01/03, UA/2047/01/04 від 22.07.2019 р., затверджено Наказом МОЗУ № 1655. Зміни внесено Наказом МОЗУ № 814 від 16.05.2022 р.



За додатковою інформацією звертайтеся у Представництво «Пфайзер Експорт Бі. Ві.» в Україні:
03680, м. Київ, вул. Амосова, 12. Тел. (044) 391-60-50.

Роль кортикостероїдів у лікуванні пацієнтів із COVID-19

Одним із провідних чинників патогенезу коронавірусної хвороби (COVID-19) є розвиток надмірної запальної реакції, відомої як цитокіновий шторм, що вважається основною причиною розвитку легеневої недостатності й інших тяжких ускладнень. Запобігання цитокіновому шторму сьогодні розглядають як важливий засіб профілактики тяжких ускладнень COVID-19 і порятунку життя пацієнтів. До препаратів, що здатні ефективно інгібувати надмірну запальну відповідь, належать кортикостероїди, тому вони викликають неабиякий інтерес науковців як потенційно ефективний засіб лікування нової коронавірусної інфекції. У цій статті розглянемо основні положення протоколів Альянсу боротьби з COVID-19 (Front Line COVID-19 Critical Care Alliance, FLCCC), оновлених у червні цього року. В цих протоколах системним кортикостероїдам відведено ключову роль у лікуванні пацієнтів із тяжким перебігом інфекції.

В основі патогенезу COVID-19 лежить ураження клітин організму людини головним чином унаслідок безпосередньої цитопатогенної дії SARS-CoV-2, а також надмірної реакції імунної системи на репродукцію вірусу (рис. 1). Основним проявом COVID-19 є ураження різних структур дихальної системи з розвитком первинної вірусної пневмонії. Загалом ураження легень є головною причиною як тяжкого перебігу COVID-19, так і летальних випадків унаслідок розвитку дихальної недостатності.

Слід зазначити, що це захворювання може мати хвилеподібний перебіг. Приблизно у 80% пацієнтів перша хвиля COVID-19 завершується покращенням та одужанням. У 20% хворих після першої хвилі та періоду тимчасового покращення настає друга хвиля розвитку симптомів (так звана легенева фаза), перебіг якої є значно тяжчим і часто супроводжується серйозними ускладненнями (рис. 2).

У ранній легеневій фазі, що відповідає зазвичай легкому ступеню тяжкості коронавірусної інфекції, активуються неспецифічні механізми захисту та специфічна адаптивна імунна відповідь. Описані процеси спрямовані

на елімінацію вірусу SARS-CoV-2 з організму. У разі неефективності імунної відповіді розвивається пізня легенева фаза COVID-19, за якої спостерігаються надмірна реплікація вірусу SARS-CoV-2 та розвиток гіперзапальної реакції (цитокінового шторму).

SARS-CoV-2 порівняно з усіма іншими респіраторними вірусами підвищує рівень цитокінів і хемокінів, одночасно знижуючи експресію інтерферону-α – основного противірусного механізму захисту (Vogel-Gonzalez M. et al., 2021). Низький уроджений противірусний захист і висока концентрація прозапальних медіаторів спричиняють тривале та прогресивне ураження легень.

У пізню легеневу фазу надзвичайно високий рівень прозапальних цитокінів (інтерлейкіну-6, -1β, фактора некрозу пухлини та ін.) забезпечує приплив великої кількості моноцитів і нейтрофілів, які посилюють явища запалення та спричиняють набряк легеневої тканини у хворих на COVID-19 (Ackermann M. et al., 2020). Також ця фаза характеризується порушенням імунної регуляції, мікросудинними ураженнями легень (васкулопатією) з активацією зсідання та прокоагулянтним станом.

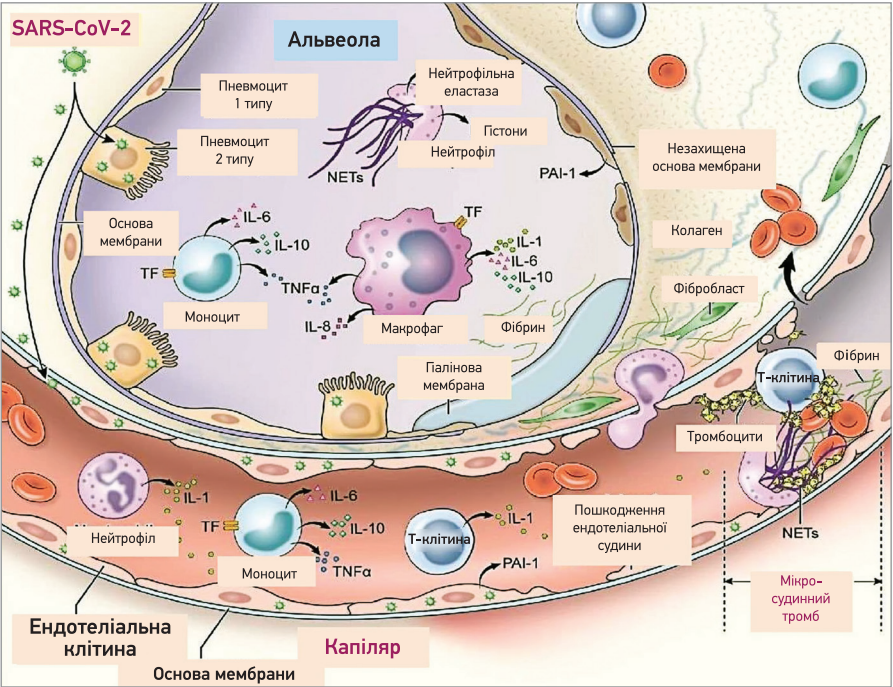


Рис. 1. Механізми коагулопатії й імунної активації при COVID-19

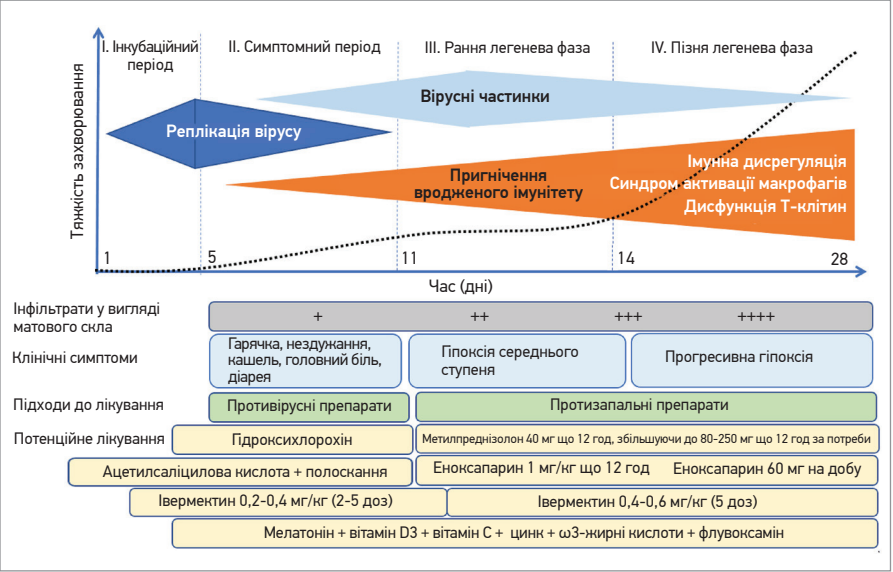


Рис. 2. Перебіг COVID-19 та основний підхід у лікуванні

У міру того, як хвороба прогресує вниз легеним каскадом, її стає дедалі важче контролювати. У пацієнтів, які перебувають у пізній легеневій фазі, часто розвиваються незворотні фібропроліферативні зміни в легенях. Тому дуже важливо вчасно призначити

лікування, що дасть змогу запобігти прогресуванню легеневої фази на самому початку її розвитку. Така лікувальна стратегія допоможе полегшити перебіг захворювання, уникнути тяжких ускладнень і покращити віддалений прогноз.

Для підвищення ефективності лікування доцільно використовувати декілька препаратів із різними механізмами дії на різних стадіях перебігу COVID-19 (рис. 2).

Така лікувальна стратегія була розроблена фахівцями Альянсу боротьби з COVID-19 (Front Line COVID-19 Critical Care Alliance, FLCCC). Спочатку в березні 2020 року було створено протокол MATH+, призначений для госпіталізованих пацієнтів. Протокол містить рекомендації щодо лікування легеневої фази COVID-19 із метою зниження госпітальної смертності. Проте незабаром стало очевидно, що акцент потрібно змістити на профілактику тяжких форм захворювання та його прогресування в легеневу фазу. Згодом ця концепція знайшла своє відображення в протоколі I-CARE (протокол раннього амбулаторного лікування COVID-19).

Таблиця. Порівняння метилпреднізолону, дексаметазону та гідрокортизону в пацієнтів із COVID-19

Опубліковані спостережні та рандомізовані контрольовані дослідження з лікування кортикостероїдами хворих на COVID-19		Абсолютна різниця показників смертності	Показник NNT (кількість пацієнтів, яких потрібно пролікувати, щоби врятувати одне життя)
Метилпреднізолон у госпіталізованих пацієнтів: 250 мг на добу протягом 3 днів (Edalatifard et al., Італія)		5,9% проти 42,9%	2,7
Метилпреднізолон у пацієнтів відділення реанімації й інтенсивної терапії: 80 мг на добу протягом 3 днів (Confalonieri et al., Італія)		7,2% проти 23,3%	6,2
Метилпреднізолон у пацієнтів із гострим респіраторним дистрес-синдромом: 1-2 мг/кг на добу протягом 3-5 днів (Wu C. et al., Китай)		46% проти 61,8%	6,3
Метилпреднізолон у госпіталізованих пацієнтів: 0,5-1 мг/кг на добу протягом 3 днів (Fadel et al., США)		13,6% проти 26,3%	7,8
Метилпреднізолон у пацієнтів на кисневій підтримці: 1 мг/кг на добу (Fernandez-Cruz et al., Іспанія)		13,9% проти 23,9%	10,0
Метилпреднізолон vs дексаметазон: 1 мг/кг на добу vs 6 мг на добу (Ranjbar et al., Іран)		18,6% проти 35,7%	5,3
Метилпреднізолон vs дексаметазон: 1 мг/кг на добу не менш як 3 дні vs 6 мг на добу не менш як 7 днів (Ko et al.)	Загалом	16,4% проти 26,5%	10,0
	Механічна вентиляція	31% проти 54%	4,3
Гідрокортизон у пацієнтів відділення реанімації й інтенсивної терапії: 200 мг/кг на добу до 14 днів (Dequin et al., Франція)		14,7% проти 27,4%	7,9
Гідрокортизон у пацієнтів відділення реанімації й інтенсивної терапії: 200-400 мг/кг на добу протягом 7 днів (Angus et al.)		28% проти 33%	20,0
Дексаметазон у пацієнтів відділення реанімації й інтенсивної терапії: 20 мг на добу 5 днів, 10 мг на добу 5 днів (Tomazini et al.)		56,3% проти 61,5%	19,2
Дексаметазон 6 мг на добу 10 днів (Hornsby et al.)	Оксигенотерапія	23,3% проти 26,2%	28,6
	Механічна вентиляція	29,3% проти 41,4%	8,4%

Продовження на стор. 9.

Бетадин®

ПОВІДОН-ЙОД

Зупиняється немає причин!

ВІРУСИ

- ШИРОКИЙ СПЕКТР ПРОТИМІКРОБНОЇ ДІЇ
- МОЖНА ЗАСТОСОВУВАТИ НА СЛИЗОВІ
- БЕЗ РОЗВИТКУ РЕЗИСТЕНТНОСТІ
- ДОБРЕ ПЕРЕНОСИТЬСЯ
- ЛЕГКО ЗМИВАЄТЬСЯ*

БАКТЕРІЇ

ГРИБКИ

Детальніше на сайті



*Інструкція для медичного застосування препарату. Зберігається при кімнатній температурі. Побічні ефекти. Місцеві шкірні реакції гіперчутливості, алергічні реакції, свербіж, почервоніння, висипання, ангіоневротичний набряк, анафілактичні реакції та інші. Особливі застереження. У новонароджених і дітей до 1 року повідон-йод слід використовувати тільки за суворими показаннями. Лікарська форма. Розчин для зовнішнього та місцевого застосування. 1 мл розчину містить: 100 мг повідон-йоду. Умови відпуску. Без рецепта. D08A G02. Виробник. ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ ЗАВОД ЕГІС. Бетадин розчин Р.П. № UA/6807/03/01. Інформація для професійної діяльності лікарів та фармацевтів, а також для розповсюдження на конференціях, семінарах, симпозиумах з медичної тематики. Детальна інформація міститься в інструкції для медичного застосування. Контакти представника виробника в Україні: 04119, Київ, вул. Дегтярівська, 27-Т. Тел.: +38 (044) 496 05 39, факс: +38 (044) 496 05 38.



Антисептики у веденні пролежнів

У пацієнтів, котрі перебувають на тривалій іммобілізації, часто спостерігають розвиток пролежнів, основною причиною появи яких є механічне здавлювання шкіри між поверхнею ліжка та кістковими виступами. Загальна стратегія боротьби з пролежнями передбачає патогенетичну терапію – усунення інфекційних агентів. Для профілактики виникнення та розвитку пролежнів потрібне своєчасне оброблення пошкоджених ділянок шкіри за допомогою антисептичних засобів, як-от повідон-йод (Бетадин®) [1].

Епідеміологія

Хоча пролежні в більшості випадків можливо попередити, вони все ще становлять глобальну проблему охорони здоров'я. Протягом останніх років частота пролежнів залишалася майже незмінною, проте витрати на їх ведення значно зросли. У США цю патологію мають 0,4-38% пацієнтів із гострими станами та до 24% хворих із хронічними станами [2]. У Європі поширеність пролежнів є також високою і становить від 8,3% в Італії до 22,8% у Швеції [3].

Клінічні прояви

На рисунку 1 наведені основні локалізації пролежнів залежно від розташування пацієнта.

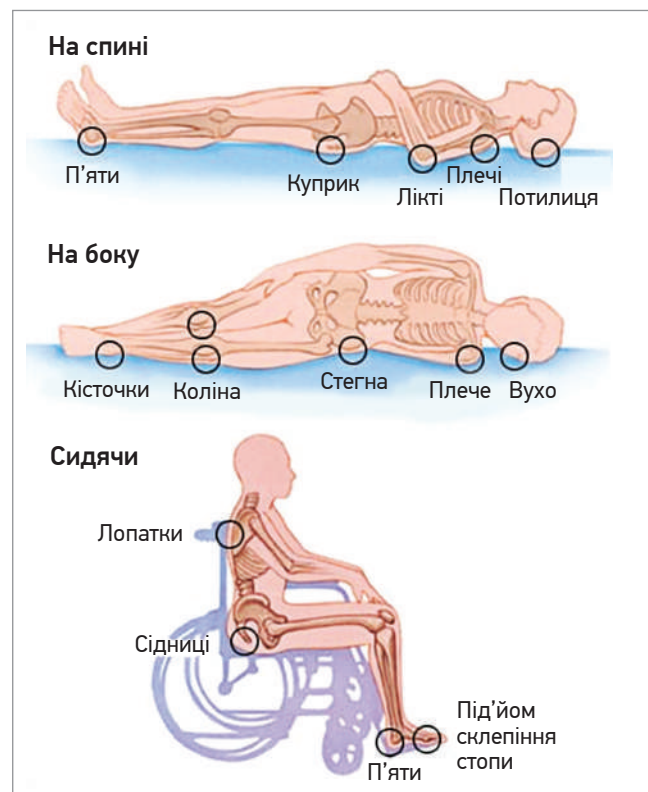


Рис. 1. Типові локалізації пролежнів [4]

За тяжкістю ураження пролежні класифікують на 4 стадії (рис. 2).

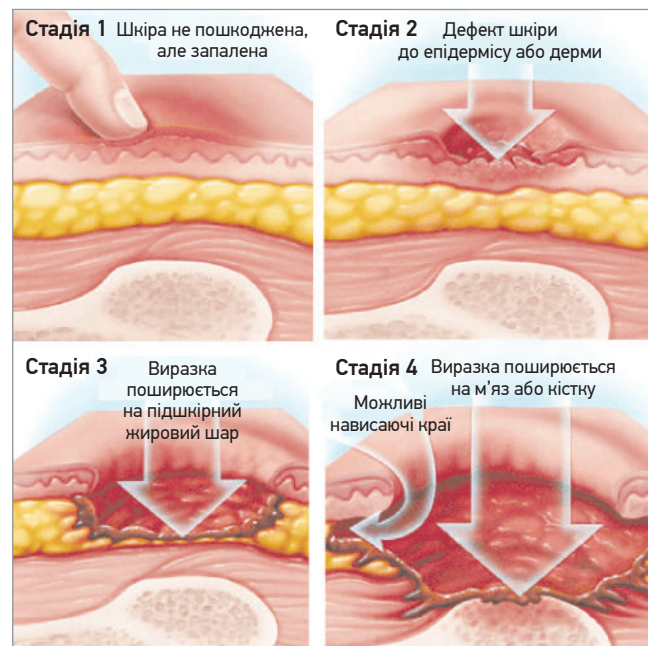


Рис. 2. Стадії пролежнів [4]

✓ Стадія 1 (ранні ознаки пошкодження шкіри) – стійке почервоніння ділянки шкіри, яка не блідне при натисканні. Ця ділянка може бути болючою або свербіти, може відчуватися теплою або холодною й ущільненою.

✓ Стадія 2 – на травмованій шкірі з'являються пухирі або утворюється відкрита рана, яка не поширюється на всю товщу

шкіри. Навколишня ділянка шкіри може мати червоне або фіолетове забарвлення і легкий набряк.

✓ Стадія 3 – виразка поширюється на підшкірну жирову тканину.

✓ Стадія 4 – виразка досягає м'яза, кістки, сухожилля або суглоба.

Етіологія та патогенез

Ініціювальним моментом у утворенні пролежнів є зовнішній тиск на ділянку тіла впродовж тривалого періоду часу. Якщо пацієнт не може рухатися через медичну іммобілізацію, параліч, загальну анестезію, фізичні порушення чи вимушену скутість зовнішніми факторами, тривалий зовнішній тиск на частини тіла, які виступають, може перевищувати капілярний тиск у м'яких тканинах із порушенням гемоциркуляції, гіпоксичним пошкодженням і в кінцевому підсумку з некрозом тканин. Критична тривалість ішемії, зумовленої тривалим тиском на ділянку, варіює від 30 до 240 хв; найчутливішою до ішемії є м'язова тканина. Іншими важливими фізичними чинниками, які сприяють появі пролежнів, є тертя поверхні шкіри, її бокове зміщення і надмірна волога [5].

Загалом відомо понад 100 факторів ризику пролежнів. Крім іммобілізації, до них належать цукровий діабет, хвороба периферичних судин, погане харчування, інсульт, гіпотензія, вік понад 70 років, куріння, суха шкіра, низький індекс маси тіла, злоякісні новоутворення, деменція тощо [6].

Важливою ланкою патогенезу пролежнів є мікробна контамінація пролежневого дефекту, яка суттєво сповільнює загоєння. Колонії мікроорганізмів отримують поживні речовини з навколишніх ішемізованих тканин і перебувають в ідеальних умовах для формування біоплівки. Бактеріальні токсини спричиняють загибель тканин на поверхні рани і тромбоз мікроциркуляторного русла, а біомаса, утворена в результаті некрозу тканин, формує поживне середовище для подальшої колонізації, замикаючи хибне коло [1].

За спільними рекомендаціями Європейської консультативної групи з пролежневих виразок, Американської національної консультативної групи з пролежнів та Пантхоокеанського альянсу з пролежнів (EPUAP/NPIAP/PPPIA, 2019), топічні антисептики використовують для контролю мікробного навантаження і сприяння загоєнню пролежневих виразок. Крім того, топічні антисептики з активністю проти біоплівок застосовують у поєднанні з регулярним дебридментом для контролю й ерадикації підозрюваних або підтверджених біоплівок при пролежневих виразках, які погано загоюються [33].

Повідон-йод як антисептик

Йод широко застосовується як антисептик протягом багатьох десятиліть [7]. Повідон-йод – найкраще вивчений йодофор, який є комплексом полівінілпіролідону (повідону) та молекулярного йоду [8, 9]. Полівінілпіролідоновий компонент забезпечує доставку вільного йоду (бактерицидного компонента) безпосередньо на клітинну поверхню мікроорганізмів; йод проникає через клітинну стінку і діє на білки, нуклеотиди й жирні кислоти, що зрештою викликає загибель мікроорганізмів [7, 9, 10]. Концентрація вільного йоду зростає зі збільшенням розведення повідон-йоду, оскільки розведення ослаблює зв'язок йоду з носієм [10]. Це пояснює парадоксальне підвищення антибактеріальної дії повідон-йоду зі збільшенням розведення (повідомлялось, що 0,1-1% розчин чинить швидшу бактерицидну дію, ніж 10% розчин) [10].

За даними численних досліджень, повідон-йод має широкий спектр активності проти грампозитивних (включно з метицилінрезистентним золотистим стафілококом – MRSA) і грамнегативних бактерій, грибів, вірусів, найпростіших і бактеріальних спор [8, 9, 11-13]. Крім того, повідон-йод демонструє високу бактерицидну активність проти штамів нозокоміальних збудників (MRSA, *Serratia marcescens*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Burkholderia ceracia*) вже після 30 с експозиції [14]. Також доведено, що повідон-йод є єдиним антисептиком, до якого не розвивається перехресна резистентність [15].

Біоплівки – конгломерати мікроорганізмів, розташованих у захисній позаклітинній матриці, – часто є резистентними до традиційних антимікробних засобів і можуть заважати загоєнню [12, 16]. У низці досліджень підтверджено стабільну ефективність повідон-йоду за наявності біоплівок *Pseudomonas*, *Staphylococcus*, *Candida* й інших мікроорганізмів [12, 16, 17].

Надважливою медичною проблемою є бактеріальна резистентність до топічних антибіотиків, зокрема до ванкоміцину, мупіроцину, фузидієвої кислоти й гентаміцину, а також до антисептиків, як-от хлоргексидин, четвертинні амонієві сполуки, триклозан і сполуки срібла [11, 18-23]. При цьому при застосуванні хлоргексидину й триклозану можлива перехресна резистентність до інших антисептиків та антибіотиків [24]. Водночас для сполук йоду, попри широке використання, набула чи перехресна резистентність дотепер не встановлена [11, 20, 21, 24].

Безпека

Алергенний і подразнювальний потенціал повідон-йоду залишається дискусійним питанням. Насправді всі антисептики можуть подразнювати шкіру в разі неналежного використання. Водночас контактний дерматит ніколи не вважався частою небажаною реакцією на повідон-йод, особливо з огляду на широке застосування останнього [25].

Щодо цитотоксичної дії, то концентрації повідон-йоду 10% або нижчі не пригнічують процеси грануляції та епітелізації [26], а в дослідженнях *in vivo* повідон-йод забезпечував більш швидку та повну неоваскуляризацію порівняно з іншими антисептиками [27].

Системна токсичність топічного повідон-йоду зустрічається рідко, зазвичай при застосуванні на великих поверхнях й упродовж тривалого часу [15].

Повідон-йод у веденні пролежнів

У Кокранівському огляді зазначено, що повідон-йод є антисептиком, який найчастіше оцінювався в клінічних дослідженнях у пацієнтів із пролежнями [28].

У нещодавно оновлених європейських консенсусних настановах із застосування антисептиків для догляду за ранами наголошується, що повідон-йод клінічно не сповільнює загоєння, може покращувати загоєння асептичних ран завдяки пригніченню вивільнення медіаторів запалення та, з огляду на відмінне проникнення в тканини (розчини на водній основі), може мати переваги при ранах зі значним руйнуванням тканин [29]. Механізм дії повідон-йоду забезпечує патофізіологічний підхід до запобігання руйнуванню тканин шляхом боротьби з інфекцією «низького ступеня». На думку експертів, особливий інтерес становить застосування повідон-йоду в разі патологічних грануляцій; так, упродовж 2-3 тиж лікування пов'язками з Бетадином крихка кровотоочива гіпергрануляційна тканина перетворюється на стабільну здорову життєздатну грануляційну тканину [29].

Систематичний огляд користі та шкоди від застосування йодовмісних засобів у догляді за ранами (включно з пролежнями) охопив 27 рандомізованих клінічних досліджень [30]. Було встановлено, що йод не сповільнює загоєння порівняно з іншими антисептиками. Водночас в окремих дослідженнях стосовно зменшення бактеріального числа та/або розміру рани йод значно перевершував інші антисептичні агенти (як-от сульфадіазин срібла) та пов'язки без антисептиків. Частота побічних ефектів, зокрема дисфункції щитоподібної залози, при застосуванні йоду не підвищувалася.

У дослідженні Lee та співавт. вивчали ефективність топічних аплікацій повідон-йоду (Бетадин® розчин і мазь) для контролю асоційованої з пролежнями інфекції в амбулаторних пацієнтів віком від 18 до 68 років [31]. Пов'язки змінювали двічі на день протягом 42 днів. Було продемонстровано статистично значиме покращення таких ознак і симптомів, як набряк, біль, еритема, розмір і глибина виразки. В усіх пацієнтів спостерігали симптоматичне й клінічне покращення упродовж 2 тиж від початку лікування. У кінці дослідження для 67% виразок досягли клінічного зцілення та для 33% – покращення. Пацієнти сприймали лікування дуже добре, жодних побічних ефектів чи реакцій гіперчутливості не реєстрували. Автори дійшли висновку, що повідон-йод, застосовуваний у щоденному режимі для догляду за пролежнями, може зменшувати рівень інфекції та сприяти загоєнню.

Використання Бетадину у веденні пролежнів добре поєднується із сучасними хірургічними техніками. Приміром, Нсу та співавт. успішно використовували вологі пов'язки з розчином Бетадину перед хірургічною реконструкцією пролежневих виразок за методом NPWP (терапія ран негативним тиском) [32].

Таким чином, повідон-йод є ефективним і безпечним антисептиком для профілактики та лікування пролежнів. Широкий спектр активності, низька системна абсорбція, здатність проникати в біоплівки, відсутність розвитку мікробної резистентності, а також економічна доступність дозволяють розглядати повідон-йод як антисептик першого вибору в пацієнтів із пролежнями.

Список літератури знаходиться в редакції.

Підготував Олексій Терещенко

Неочікувані проблеми, пов'язані з клінічним застосуванням антисептиків, і шляхи їх вирішення

Сьогодні, коли зростання резистентності до антибіотиків сягає загрозливих масштабів, дедалі більшого значення набувають антисептичні препарати. Але чи всі з них є безпечними та не несуть додаткових загроз щодо виникнення резистентних штамів мікроорганізмів? Увагу в цьому аспекті привертає хлоргексидин, який лікарі зазвичай вважають ефективним і безпечним препаратом. Чи дійсно це так? Які антисептики можуть використовуватися активніше, оскільки резистентність мікроорганізмів до них відсутня?

Хлоргексидину глюконат широко використовують як антисептик у складі безрецептурних продуктів, призначених для очищення та підготовки шкіри до оперативних втручань або виконання ін'єкцій із метою зниження ризику бактеріального зараження й розвитку інфекційних захворювань шкіри та слизових. Продукти, що його містять, доступні у вигляді розчинів, примочок, а також в інших формах і продаються під різними торговими найменуваннями. Хлоргексидин часто входить до складу ополіскувачів для порожнини рота, призначених для лікування гінгівіту та пародонтозу.

Механізм бактерицидної дії хлоргексидину ґрунтується на його взаємодії з фосфатовісними білковими структурами в клітинній стінці бактерій, що сприяє зниженню текучості мембрани й осморегуляції, зміні метаболічної здатності пов'язаних із клітинною мембраною ферментів, зміщенню осмотичної рівноваги, а також пошкодженню цитоплазматичної мембрани. У високих концентраціях хлоргексидин проникає всередину клітини та створює стійкі преципітати з аденозинтрифосфатом і нуклеїновими кислотами, що призводить до загибелі клітини [1].

У зв'язку з тим що хлоргексидин має вищий афінитет до клітинної стінки грам-позитивних мікроорганізмів, мінімальна інгібувальна концентрація (МІК) для грам-позитивних бактерій є нижчою, ніж для грамнегативних [1].

Наразі в клінічній практиці використовують чимало засобів на основі хлоргексидину з широким діапазоном його активних концентрацій – від 0,02% (розчини для обробки катетерів) до 0,2% (розчини для полоскання ротової порожнини), 0,5% (розчини для просочування ранових пов'язок), 2 і 4% (розчини для обробки шкіри). Це дає можливість певним видам бактерій виживати в розчинах низької концентрації та створює потенційну можливість для розвитку їх резистентності до хлоргексидину.

Резистентність до хлоргексидину

Серед лікарів досить поширеною є думка, що до таких антисептиків, як хлоргексидин, у мікроорганізмів не формується резистентність, але це не так. Іще в 1960-80-х роках минулого століття було зареєстровано спалахи госпітальних інфекцій, пов'язаних із контамінацією розчинів хлоргексидину різними мікроорганізмами, зокрема *Pseudomonas spp.*, *Burkholderia ceracia*, що дало змогу запідозрити можливе формування резистентності до хлоргексидину [14-17]. У більшості випадків інфікування відбувалося при використанні розчинів із низькою концентрацією

хлоргексидину (менш як 2%), однак є поодинокі повідомлення про контамінацію 2-4% водних розчинів хлоргексидину мікроорганізмами [2].

У 2002 році S.E. Brooks і співавт. виявили контамінацію поверхні диспенсерів мила з хлоргексидином панрезистентними штамми *Acinetobacter* і *Klebsiella*, полірезистентними *Pseudomonas* і метицилінорезистентними *Staphylococcus aureus* (MRSA). І якщо ріст виділених із диспенсерів штамів MRSA пригнічувався хлоргексидином у концентрації до 0,0019%, то грамнегативні ізоляти зберігали здатність до розмноження в присутності 1% хлоргексидину [3].

У 2016 році L.J. Bock і співавт. оцінили активність декількох дезінфікувальних засобів на основі хлоргексидину щодо 14 клінічних штамів *Klebsiella pneumoniae*. Дослідники встановили, що не всі препарати хлоргексидину знищують *K. pneumoniae* після рекомендованої експозиції. Активність препаратів залежала не лише від концентрації хлоргексидину та часу експозиції, а й від допоміжних компонентів, які могли б підвищувати й у деяких випадках навіть знижувати активність хлоргексидину. Також було виявлено, що для шести штамів після впливу сублетальних концентрацій хлоргексидину МІК зросла в декілька разів. Це підтвердило адаптацію *K. pneumoniae* до цього антисептика [4].

Нині докладно вивчено механізми формування резистентності *K. pneumoniae* до хлоргексидину. Основний із них зумовлений мутацією регуляторного гена *phoPQ* та репресорного гена *smvR*, відповідальних за роботу ефлюксної помпи [5].

Адаптація мікроорганізмів до хлоргексидину призводить до порушення синтезу білка *smvR* або його урізаної версії. Відомо, що білок *smvR* чинить репресорну дію на *smvA*, тому його відсутність зумовлює підвищення експресії *smvA* та посилення його регуляції (від 10 до 27 разів), що супроводжується зростанням стійкості до хлоргексидину.

Мікроорганізми, які не мають гомологів *smvA* та *smvR*, є високочутливими до хлоргексидину. Наприклад, *Escherichia coli* не має гомолога *smvA* та значно чутливіша до хлоргексидину, ніж *Klebsiella* [20]. Проте потенційні гомологи *smvA* та *smvR* виявлено в більшості видів *Enterobacteriaceae*, а також інших грамнегативних збудників MDR, зокрема *Pseudomonas aeruginosa* й *Acinetobacter baumannii*. Це потенційно означає, що гомологи *smvA* опосередковують знижену чутливість до полікатіонних антисептиків у інших бактерій і що подібний механізм адаптації, пов'язаний із відсутністю *smvR*, можуть мати й інші клінічно важливі патогени. Останніми роками досить часто виявляють стійкі до хлоргексидину штамми *Enterobacter spp.*,

Pseudomonas spp., *Proteus spp.*, *Providencia spp.*, *Enterococcus spp.* [6].

Проблема перехресної резистентності до антибіотиків

Утім, формування стійкості до хлоргексидину не є найбільшою проблемою. Небезпечною вважається його здатність спричиняти перехресну резистентність бактерій до інших антибіотиків, у тому числі в проблемних мультирезистентних патогенів, що належать до групи ESKAPE.

М.Е. Wand і співавт. продемонстрували, що штам *K. pneumoniae* після адаптації до хлоргексидину формують виражену стійкість до антибактеріального препарату колістин. Зокрема, було показано, що значення МІК колістину для п'яти з шести досліджуваних штамів *K. pneumoniae* зросли з 2-4 до >64 мг/л. Єдиним штамом, який не продемонстрував підвищеної стійкості до колістину після адаптації хлоргексидину, був M109 SA. Проте цей штам був найчутливішим до хлоргексидину: МІК для антисептика становила 32 мг/л порівняно з діапазоном від 128 до 512 мг/л для інших штамів. Дослідження засвідчило, що адаптація клінічних ізолятів *K. pneumoniae* до впливу хлоргексидину може супроводжуватися не лише розвитком стійкості до цього антисептика, а й формуванням перехресної резистентності до колістину. Це має важливе клінічне значення з огляду на труднощі лікування спалахів інфекцій, спричинених мультирезистентними ізолятами *K. pneumoniae*, особливо резистентних до карбапенів [6].

Відомо, що резистентні до карбапенів ізоляти *K. pneumoniae* зберігають чутливість до дуже небагатьох антибіотиків, зокрема до колістину, тому їх лікування часто передбачає застосування комбінованої антибіотикотерапії, що включає колістин [7]. Отже, будь-яка потенційна втрата ефективності колістину матиме серйозні наслідки щодо прогнозу цих інфекцій.

Наразі чимало фахівців вважають, що з метою мінімізації ризику селекції стійких штамів нозокоміальних патогенів потрібно визначити чіткіші показання для профілактичного застосування хлоргексидину й обмежити його надмірне використання.

Загроза тяжких алергічних реакцій на хлоргексидин

Алергія на хлоргексидин є нечастим явищем, тому справжня її поширеність точно не вивчена. Наприклад, метааналіз J. О'Ного та співавт. (2012), що включив пацієнтів, яким щоденно обробляли шкіру

2% розчином хлоргексидину, виявив лише 6 випадків шкірного висипу [8]. Відповідно до даних С. Abdallah і співавт. частота гіперчутливості до хлоргексидину під час проведення алергологічних тестів становить приблизно 2%, а в осіб з atopічним дерматитом може досягати 5% [9].

Є повідомлення про підвищення частоти анафілактичних реакцій на хлоргексидин, які до того ж погано розпізнаються, оскільки пов'язані з використанням різноманітних імпрегнованих медикаментами пристроїв, пов'язок і антисептичних розчинів [10]. У дослідженні J. Antunes і співавт. (2014) показано, що анафілаксія на хлоргексидин трапляється в 5,2% випадків із-поміж усіх періопераційних алергічних реакцій і посідає четверте місце після алергічних реакцій на міорелаксанти, антибіотики та латекс (причинами IgE-опосередкованих реакцій у 61,8% випадків були міорелаксанти, в 14,5% – антибіотики, в 9,2% – латекс, у 5,2% – хлоргексидин) [11].

Останніми роками відзначають істотне збільшення частоти серйозних алергічних реакцій (тяжкої кропив'янки, набряку Квінке, анафілактичного шоку) при використанні хлоргексидину, про що повідомляє Управління з контролю якості харчових продуктів і лікарських засобів США (FDA). У період із січня 1969-го по червень 2015 року до FDA надійшло 43 повідомлення про випадки анафілаксії при застосуванні хлоргексидину, при цьому понад половина з них були зареєстровані після 2010 року. У двох випадках тяжка алергічна реакція на хлоргексидин завершилася летально. Експерти FDA припускають, що таких випадків могло бути набагато більше, оскільки не про всі з них повідомлялося та не всі з них пов'язують із застосуванням хлоргексидину.

Сьогодні FDA вимагає від виробників безрецептурних антисептичних засобів, що містять хлоргексидину глюконат, указувати на небезпеку розвитку тяжких алергічних реакцій на упаковці таких продуктів. Окрім того, FDA рекомендує спеціалістам охорони здоров'я перед призначенням або використанням продуктів, що містять хлоргексидин, ретельно зібрати алергологічний анамнез. За підозри або наявності алергічних реакцій на хлоргексидин в анамнезі слід використовувати альтернативні антисептики. Потрібно інструктувати пацієнтів про негайне припинення використання хлоргексидину та звернення до лікаря при появі алергічної реакції.

Окремою проблемою є висока поширеність непереносимості хлоргексидину в медичних працівників. Останнім часом кількість повідомлень про алергічні реакції, дерматити та гіперчутливість до хлоргексидину в медпрацівників зростає [12]. В одному з досліджень серед працівників охорони здоров'я частота розвитку контактного дерматиту, пов'язаного із застосуванням хлоргексидину, становила 2% [13].

Отже, хлоргексидин є не настільки безпечним антисептиком, щоб легковажно ставитися до його застосування. З одного боку, він спричиняє індукування резистентності мікроорганізмів до антибіотиків резерву, може мати серйозні віддалені наслідки, а з іншого – характеризується чималим ризиком розвитку серйозних алергічних реакцій, включаючи анафілаксію.

Повідон-йод – антисептик,
до якого не очікується
резистентності

Відповідно, дедалі більше фахівців вказують на необхідність ширшого застосування інших ефективних дезінфікувальних засобів. Достойною альтернативою хлоргексидину є повідон-йод, представлений на фармацевтичному ринку добре відомим препаратом Бетадин®.

Повідон-йод є комплексом йоду та полімеру полівінілпіролідону, який виконує роль депо йоду та виділяє його протягом певного часу після нанесення на шкіру. Йод реагує з окислювальними сульфідними (SH) та гідроксильними (ОН) групами амінокислот, котрі входять до складу ферментів і структурних білків мікроорганізмів, інактивуючи або руйнуючи ці білки. Більшість мікроорганізмів знищуються при дії *in vitro* менш ніж за хвилину, а основний руйнівний ефект відбувається в перші 15-30 с. Завдяки такому механізму дії випадків резистентності мікроорганізмів до Бетадину, враховуючи вторинну резистентність при його довготривалому застосуванні, дотепер не було зафіксовано й не очікується надалі.

Бетадин® показаний для антисептичної обробки слизових оболонок перед хірургічними операціями (особливо в оториноларингології та стоматології), антисептичної обробки ран і опіків, гігієнічної та хірургічної дезінфекції рук. Йод у комплексі з полівінілпіролідонем значною мірою втрачає місцевоподразнювальну дію, яка притаманна спиртовим розчинам йоду, тому добре переноситься шкірою, слизовими оболонками й ураженими поверхнями.

Список літератури знаходиться в редакції.

Підготував **В'ячеслав Килимчук**



Заслуговує на увагу практичний досвід застосування препарату Бетадин® вітчизняними
фахівцями у сфері оториноларингології та стоматології.



Юрій Володимирович Гавриленко,
доктор медичних наук, доцент кафедри дитячої
оториноларингології, аудіології та фоніатрії
Національного університету охорони здоров'я
України ім. П.Л. Шупика (м. Київ)

Нині для місцевого лікування запальних захворювань горла традиційно використовують полоскання, промивання оральними антисептичними розчинами. Ця терапія добре переноситься пацієнтами, характеризується мінімальними побічними ефектами, її можна призначати разом з іншими препаратами.

Використання антисептиків для полоскання, зрошення, промивання лакун піднебінних мигдаликів дозволяє значно зменшити використання антибактеріальних препаратів, знизити частоту гострих епізодів і рецидивів хронічного тонзиліту (ХТ) та фарингіту, а також є невід'ємною частиною профілактичних заходів при гострих респіраторних захворюваннях та інших запальних захворюваннях верхніх дихальних шляхів.

Місцева терапія оральними антисептичними розчинами є важливою складовою на всіх етапах лікування запальних захворювань мигдаликів та їхніх ускладнень. Одним із найпоширеніших видів комплексного консервативного лікування ХТ, який не втратив своєї практичної значущості дотепер, є промивання піднебінних мигдаликів за допомогою тоненької канюлі або шприца. У ході цієї маніпуляції отоларингологи застосовують різні антисептичні розчини або протимікробні засоби. Як локальний антисептик у хірургії та оториноларингології найчастіше ми використовуємо Бетадин® (1 мл розчину містить 100 мг повідон-йоду).

Проведені нами раніше клінічні дослідження та спостереження за пацієнтами підтверджують високу ефективність препарату Бетадин® при місцевому лікуванні в дорослих пацієнтів і дітей. Бетадин® у місцевій терапії ХТ у дітей сприяє швидкому зникненню скарг і клінічному зменшенню вираженості запального процесу.

Порівняння результатів бактеріологічного дослідження до та після проведеного курсу санації піднебінних мигдаликів у хворих на ХТ показало, що кількість пацієнтів, які не мають патогенної мікрофлори в лакунах піднебінних мигдаликів, була вищою при використанні полоскань і промивань фізіологічним розчином у розведенні з Бетадином (78%), ніж при такому ж місцевому використанні фурациліну (48,2%).

Таким чином, використання топічних антисептиків, серед яких найбільш ефективним і безпечним є Бетадин®, не призводить до зростання резистентності мікроорганізмів та дозволяє зберегти чутливість бактеріальних патогенів до антибактеріальних препаратів.



Наталія Миколаївна Юнакова,
кандидат медичних наук,
доцент кафедри стоматології
Національного університету охорони
здоров'я України ім. П.Л. Шупика (м. Київ)

У стоматології хлоргексидин є надзвичайно розповсюдженим антисептиком, який широко використовується під час стоматологічних процедур і призначається для домашнього догляду. Разом із тим наразі маємо багато даних про резистентність до хлоргексидину, ризику розвитку перехресної резистентності до антибіотиків та виникнення тяжких алергічних реакцій. Тому на сьогодні актуальний пошук нових антисептиків із широким спектром дії для ротової порожнини.

Завданнями місцевої терапії ротової порожнини є:

- відновити нормальну анатомо-гістологічну структуру та фізіологічну функцію тканин пародонта;
- зняти болісні відчуття в ротовій порожнині;
- запобігти реінфекції;
- сприяти пришвидшенню епітелізації елементів ураження.

Показання до застосування препарату Бетадин® у стоматології включають полоскання ротової порожнини перед стоматологічним втручанням. Цей антисептичний засіб також рекомендовано для використання вдома після стоматологічних втручань; при втручаннях, які супроводжуються травмою слизової оболонки ротової порожнини; при хірургічних втручаннях для зниження ризику запальних ускладнень після оперативних втручань і профілактики ускладнень; для лікування первинних травматичних стоматитів: гострої та хронічної травми слизової; в комплексній терапії при захворюваннях тканин пародонта і вторинних стоматитах.

Ще однією з переваг застосування Бетадину є те, що повідон-йод виділяється поступово. Для полоскання достатньо 15-30 с, а після полоскання тривалий час зберігається активна концентрація засобу.

Тривала дія, відсутність системного впливу та побічних ефектів, хороша переносимість і широкий спектр активності дозволяють успішно використовувати препарат Бетадин® у стоматологічній практиці.

ДАЙДЖЕСТ

НОВИНИ СВІТОВОЇ МЕДИЦИНИ

У деяких чоловіків молочні продукти можуть бути фактором
ризiku розвитку хвороби Паркінсона

За даними французьких дослідників, споживання молочних продуктів може підвищити ризик хвороби Паркінсона в чоловіків європейського походження з певним генетичним маркером.

Попередні дослідження продемонстрували, що споживання молочних продуктів є одним із факторів ризику розвитку хвороби Паркінсона. Утім, не було остаточно встановлено, чи є ця асоціація безпосередньою причиною хвороби або ж вона пояснюється зворотним причинним зв'язком, враховуючи тривалу продромальну фазу захворювання.

Дані 9823 осіб із хворобою Паркінсона та 8376 представників контрольної групи, які брали участь у 23 дослідженнях, були проаналізовані за допомогою так званої менделівської рандомізації: всіх учасників перевірили на одонуклеотидний поліморфізм за геном лактази. Було виявлено, що наявність зазначених генетичних змін асоціюється з підвищенням ризику захворювання на 70%. Подальший аналіз показав, що цей висновок ґрунтувався на даних від чоловіків, які споживали молочні продукти і мали одонуклеотидний поліморфізм за геном лактази та в яких ризик розвитку хвороби Паркінсона був у 2,5 рази вищим порівняно з жінками, у котрих не було виявлено значущої асоціації.

За словами Сілке Аппель-Крессвелл, професора Університету Британської Колумбії у Ванкувері (Канада), результати збігаються з попередніми проспективними когортними дослідженнями, які демонструють підвищений ризик хвороби Паркінсона при більшому споживанні молочних продуктів.

«Наші результати свідчать про те, що споживання молочних продуктів збільшує ризик хвороби Паркінсона. Тому дієти з обмеженим споживанням молока (наприклад, середземноморська) можуть бути корисними в аспеті профілактики захворювання», – підсумували дослідники.

Середземноморська дієта на сьогодні демонструє найкращі докази зниження ризику розвитку хвороби Паркінсона, хоча немає даних щодо переваг такого типу харчування при наявності цієї патології. Враховуючи встановлені переваги середземноморської дієти для низки інших захворювань, можна говорити про те, що загалом це безпечно та смачна рекомендація, незалежно від того, має пацієнт хворобу Паркінсона чи ні.

Джерело: <https://www.medscape.com/viewarticle/968206?src>

Лікування від раку спричиняє більше небажаних явищ у жінок,
ніж у чоловіків

Жінки мають вищий ризик серйозних побічних ефектів у ході лікування раку, ніж чоловіки, при хіміотерапії, таргетній терапії та, особливо, при імунотерапії. Цей висновок ґрунтується на даних понад 23 тис. учасників у 202 дослідженнях різних видів раку (за винятком раку, пов'язаного зі статтю), які проводилися протягом останніх 40 років.

Учені із Центру дослідження раку ім. Фреда Хатчінсона в Сієтлі (США) виявили, що ризик серйозних небажаних явищ лікування раку на 34% підвищений серед жінок порівняно з чоловіками, при цьому при імунотерапії він збільшувався на 49%. Жінки мали значно більший ризик серйозних симптоматичних побічних ефектів, у тому числі при застосуванні інгібіторів імунної контрольної точки та цільових інгібіторів тирозинкінази, і частіше мали серйозні гематологічні побічні ефекти під час хіміотерапії й імунотерапії.

Жінки мали підвищений ризик серйозних симптоматичних небажаних явищ, як-от нудота та біль, у всіх лініях лікування, особливо при імунотерапії. Також вони мали вищий ризик симптоматичних шлунково-кишкових побічних ефектів під час лікування всіма трьома методами та вищий ризик виникнення побічних ефектів, пов'язаних зі сном, під час хіміотерапії й імунотерапії. На додачу жінки мали більший ризик, ніж чоловіки, щодо об'єктивних гематологічних небажаних явищ під час хіміотерапії, імунотерапії та цільової терапії.

Команда дослідників зазначає, що підвищена токсичність серед жінок була пов'язана з покращенням виживання, що може надати небажаним явищам більше часу для розвитку. Водночас попереднє дослідження показало, що чоловіки можуть мати кращу відповідь на імунотерапію, ніж жінки.

«Було відомо, що в жінок має місце більша токсичність від хіміотерапії, ніж у чоловіків, але майже жодне дослідження не мало на меті зрозуміти, чи спостерігається така ж тенденція щодо нових методів лікування, як-от імунотерапія і таргетна терапія. Ми виявили подібні значні відмінності, особливо для імунотерапії. Так чи інакше, лікування раку стає все більш індивідуалізованим», – зазначив у пресрелізі провідний автор дослідження Джозеф Унгер.

Джерело: <https://www.medscape.com/viewarticle/968687>

За матеріалами спеціалізованого медичного порталу Health-ua.com
<https://health-ua.com>

ЗМІСТ

КОРОНАВІРУСНА ХВОРОБА 2019

Роль кортикостероїдів у лікуванні пацієнтів із COVID-19.....3, 9

МІЖДИСЦИПЛІНАРНІ ПРОБЛЕМИ

Антисептики у веденні пролежнів.....5

Неочікувані проблеми, пов'язані з клінічним застосуванням антисептиків, і шляхи їх вирішення.....6-7

Абсорбція заліза: фактори, що перешкоджають та сприяють його засвоєнню
E. Piskin, D. Cianciosi, S. Gulec та ін.13

ОХОРОНА ЗДОРОВ'Я

Новини світової медицини.....7

Новини МОЗ.....11, 15

Коморбідність цукрового діабету та ССЗ: сучасний стан проблеми
B.I. Паньків.....15

ФАРМКОМПАНІЯ

Лікарські засоби Heel™.
Коли в пріоритеті безпека14

ДЕРМАТОЛОГІЯ

Ефективність протигрибкових агентів проти грибкових спор: дослідження *in vitro* з використанням мікропланшетної лазерної нефелометрії та штучно інфікованої 3D-моделі шкіри
S. Fink, A. Burmester.....16-17

Параінфекційні екзантеми. Що? Де? Коли?
Т.В. Святенко.....18-19

ПЕДІАТРІЯ

Стрес у дитини: можливості фармакологічної профілактики
Г.В. Бекетова.....20

Тахікардія в дітей: аналіз причин та алгоритм діагностики на первинній ланці
А.О. Морозик21

НЕВРОЛОГІЯ, ПСИХОТЕРАПІЯ

Синдром відтермінованого життя: сучасні можливості терапії
Г.С. Бондаренко.....22-23

ЛАБОРАТОРНА ДІАГНОСТИКА

Система згортання крові в новонароджених: концепція гемостазу, що розвивається
О.О. Мельник26-27

АЛЕРГОЛОГІЯ

Огляд ефективності та безпеки левоцетиризину в лікуванні кропив'янки
G. Prasad, J. Thomas, M. Mohan та ін.28

Роль кортикостероїдів у лікуванні пацієнтів із COVID-19

Продовження. Початок на стор. 3.

У протоколі МАН+ ключове значення мають два лікувальні підходи – противірусна та протизапальна терапія. Остання передбачає застосування системних кортикостероїдів. Протизапальна активність цієї групи препаратів пов'язана з пригніченням експресії прозапальних генів шляхом інгібування передачі сигналу стероїдними рецепторами. Зокрема, кортикостероїди пригнічують передачу сигналів ядерного транскрипційного фактора-κВ (NF-κB), а також транскрипцію та трансляцію запальних факторів.

Водночас кортикостероїди здатні пригнічувати імунітет, спричиняючи активацію будь-якої інфекції. Тому рутинне призначення цих препаратів на ранніх стадіях захворювання та в разі його легкого перебігу є недоцільним.

Кортикостероїдні препарати мають бути призначені не надто рано й не надто пізно.

Наразі існують переконливі та незаперечні докази того, що кортикостероїди знижують ризик смерті в пацієнтів із легеневою фазою COVID-19, тобто тих, хто потребує додаткового кисню або вищого рівня респіраторної підтримки.

Іншим важливим питанням є вибір оптимального кортикостероїду. Автори протоколу МАН+ вважають, що саме метилпреднізолон є препаратом вибору. Це рішення ґрунтується передусім на результатах спостережних і рандомізованих досліджень, які чітко продемонстрували перевагу застосування метилпреднізолону над низькими дозами дексаметазону в пацієнтів із COVID-19 (табл.).

Ключовим положенням протоколу МАН+ є ранній початок призначення метилпреднізолону, вітаміну С, івермектину та гепарину – з моменту госпіталізації пацієнта.

Поеднання стероїдів і вітаміну С є незамінним, оскільки обидва засоби мають потужну синергічну протизапальну дію (de Melo A.F. et al., 2020). Вітамін С захищає ендотелій від окислювального пошкодження (May J.M., Qu Z.C., 2011). Крім того, вітамін С підвищує експресію інтерферону-α, тоді як кортикостероїди (самостійно) зменшують експресію цього важливого білка (Kumari P. et al., 2020). Важливо зазначити: коли кортикостероїди застосовують у легеневій фазі (а не у фазі реплікації вірусу), вони не збільшують виділення вірусу та не зменшують синтез типоспецифічних антитіл (Salton F. et al., 2020).

Терапія кортикостероїдами в госпіталізованих пацієнтів із легкими симптомами COVID-19

• Метилпреднізолон 80 мг болюсно, потім 40 мг що 12 год (альтернатива: 80 мг болюсно з подальшою внутрішньовенною інфузією 80 мг / 240 мл фізіологічного розчину зі швидкістю 10 мл/год); збільшити до 80 мг, а потім 125 мг що 12 год у пацієнтів із прогресивними симптомами та підвищенням рівня С-реактивного білка (СРБ). Автори протоколу наголошують на наявності переконливих і неспростовних доказів того, що кортикостероїди знижують ризик смерті у пацієнтів у легеневій фазі COVID-19, тобто у тих, хто потребує додаткового кисню або вищого рівня підтримки.

На думку авторів, застосування низької фіксованої дози дексаметазону не підходить для лікування пацієнтів із легеневою фазою COVID-19. Хоча метилпреднізолон є кортикостероїдом вибору, в регіонах/округах, де він недоступний, можна замінити його на такі препарати цього класу в порядку переваги: преднізолон, преднізон, гідрокортизон, дексаметазон (дозу визначають відповідно до дози метилпреднізолону).

Терапія кортикостероїдами в пацієнтів із COVID-19, які перебувають у відділенні реанімації

• Навантажувальна доза метилпреднізолону 80 мг із подальшим прийомом 40 мг що 12 год протягом щонайменше 7 днів і до виведення з реанімації. Пацієнтам із підвищеним рівнем СРБ або погіршенням клінічного стану дозу збільшують до 80 мг що 6 год, а потім відповідно титрують дозу в порядку зменшення.

• Після припинення кисневої підтримки застосування метилпреднізолону слід поступово протягом 2 тиж скасувати (20 мг кисню двічі на день, потім 20 мг/добу протягом 5 днів, потім 10 мг/добу протягом 5 днів), аби запобігти рецидиву/повторенню.

• Метилпреднізолон варто скасовувати протягом 2 тиж після припинення прийому кисню, щоб запобігти рецидиву/повторенню (20 мг двічі на день на кисні, потім 20 мг на добу протягом 5 днів, потім 10 мг на добу протягом 5 днів).

Усім пацієнтам, госпіталізованим до відділення реанімації, пропонується виконувати при надходженні комп'ютерну томографію грудної клітки для стратифікації ризику. Пацієнтам із тяжким перебігом захворювання слід розпочати прийом високих доз кортикостероїдів.

Призначення кортикостероїдів пацієнтам із тяжким перебігом COVID-асоційованої пневмонії

• Метилпреднізолон 250-500 мг що 12 год протягом щонайменше 3 днів, потім титрувати відповідно до клінічного стану та рівня СРБ.

Терапія порятунку

• Високі дози метилпреднізолону (болюсно): 500-1000 мг на добу протягом 3 днів, після чого дозу варто зменшити.

Після переведення пацієнта з відділення реанімації

• Метилпреднізолон 40 мг на добу. Надалі препарат повільно скасовують залежно від показника СРБ і потреби в кисні.

Рекомендується скасовувати метилпреднізолон протягом 2 тиж після припинення кисневої підтримки, щоб запобігти рецидиву дихальної недостатності.

ВИСНОВКИ

Системні кортикостероїди на сьогодні є незамінними препаратами в лікуванні госпіталізованих пацієнтів із COVID-19, особливо в разі тяжкого перебігу. Вчасне їх призначення дає змогу запобігти розвитку цитокінового шторму та пов'язаних із ним серйозних ускладнень. У підсумку це покращує виживаність пацієнтів і віддалений прогноз захворювання.

Підготував В'ячеслав Килимчук

ВІСНИК

online

щомісячний дайджест
для лікарів



Щомісяця ми збираємо найкращі (за читацьким рейтингом) матеріали з усіх наших друкованих видань — газет і журналів. Тепер ви можете швидко та легко знімати інформаційні «вершки».

Як? - Просто підпишіться на щомісячну розсилку «Вісник online» та читайте без обмежень!



Health-ua.com
Спеціалізований
медичний
портал



Видавничий дім
«Здоров'я України»



Health-ua.com

Сорбіфер Дурулес

**ДЛЯ ЛІКУВАННЯ ТА ПРОФІЛАКТИКИ
ЗАЛІЗОДЕФІЦИТНОЇ
АНЕМІЇ***



**ПАНАЦЕЯ
ПРЕПАРАТ
РОКУ 2015**



**1-2 таблетки
на добу***



Показання: профілактика і лікування залізодефіцитної анемії. Протипоказання: підвищена чутливість до будь-якого компоненту препарату, стеноз стравоходу, дивертикул кишечника, кишкова непрохідність та інші. Побічні реакції. Можуть виникати порушення з боку травного тракту: нудота, діарея, запор, біль у шлунку. Можливі алергічні реакції. Код АТХ B03A E10 P.P. № UA/0498/01/01. Умови відпуску. За рецептом. Виробник: ЗАТ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ ЗАВОД ЕГІС, Угорщина. Інформація для професійної діяльності лікарів та фармацевтів, а також для розповсюдження на конференціях, семінарах, симпозіумах з медичної тематики. Детальна інформація міститься в інструкції для медичного застосування.

*Інструкція для медичного застосування препарату.

Контакти представника виробника в Україні:

04119, Київ, вул. Дегтярівська, 27-Т. Тел.: +38 (044) 496 05 39, факс: +38 (044) 496 05 38.



Абсорбція заліза: фактори, що перешкоджають та сприяють його засвоєнню

Дефіцит заліза є найпоширенішим дефіцитом нутрієнтів у всьому світі. За останніми оцінками, третина населення світу страждає від дефіциту заліза. Високий ризик розвитку цього стану мають жінки, особливо під час вагітності, люди похилого віку, діти. Залізодефіцитна анемія – серйозна проблема, оскільки негативно впливає на ріст, когнітивні функції та поведінку дітей [2-4]; вона спричиняє низку проблем зі здоров'ям у дорослих, у т. ч. синдром неспокійних ніг, зниження якості життя, втому та слабкість, труднощі з концентрацією уваги, низьку продуктивність роботи [5-6]. Крім основних причин дефіциту заліза, також має значення його засвоєння в кишечнику. В цьому огляді йтиметься про те, які фактори здатні пригнічувати та покращити засвоєння заліза.

Біодоступність заліза

В харчових продуктах залізо міститься у вигляді гемового та негемового заліза. Гемове залізо, наявне лише в продуктах тваринного походження, всмоктується ефективніше за негемове. Рослинна їжа містить негемове залізо, яке погано всмоктується внаслідок його взаємодії з рослинними молекулами [10].

Яка частка заліза від спожитої кількості засвоїться організмом? Це залежить від низки факторів, основним з яких є форма заліза. Хоча гемове залізо становить лише 10-15% від загального споживання заліза з харчовими продуктами, внаслідок його більш повного всмоктування на нього може припадати 30-40% від засвоєного організмом заліза [11]. Найважливішим джерелом заліза вважають червоне м'ясо, оскільки воно збагачене гемовим залізом з високою біодоступністю [12-13].

Харчові фактори, що впливають на біодоступність заліза

Засвоєння заліза значною мірою залежить від того, яку валентність має залізо в хімічному зв'язку (дво- чи тривалентне) [16]. Негемове залізо в раціоні здебільшого знаходиться в окисненій формі чи у вигляді тривалентного заліза, однак до ентероцитів краще проникає дво-валентне залізо [17].

Тривалентне залізо в розчинах з pH >3 утворює осад, тоді як більшість дво-валентного заліза залишається розчинною за нейтрального pH. Отже, тривалентне залізо спочатку має бути розчинене в шлунковому вмісті та хелатоване, перед тим як усмоктатися в менш кислому середовищі проксимального відділу тонкого кишечника [18]. Хелатування відбувається швидко іншими компонентами в їжі, коли залізо потрапляє зі шлунка до просвіту кишечника. Втім, хелатори, впливаючи на розчинність заліза, можуть бути як підсилювачами, так і інгібіторами всмоктування [19]. Сприяють усмоктуванню заліза аскорбінова кислота та продукти тваринного походження, пригнічують його засвоєння – рослинні кислоти, поліфеноли, кальцій, щавлева кислота.

Аскорбінова кислота сприяє усмоктуванню заліза в кислому pH шлунка і при лужному pH дванадцятипалої кишки та проксимального відділу тонкого кишечника [21]. Крім того, аскорбат (сіль аскорбінової кислоти), віддаючи електрон, діє як поглинач вільних радикалів, а також знижує ступінь окислення Fe²⁺, що є біодоступною формою для ентероцитів [22]. Fe²⁺ вважають єдиною формою заліза, яка може абсорбуватися за допомогою транспортерів заліза кишкових ентероцитів [23]. На сьогодні проведено чимало досліджень *in vivo* та *in vitro* клітинних культур щодо впливу аскорбінової кислоти на всмоктування заліза. Нещодавно Khoja та співавт. повідомили, що при додаванні аскорбінової кислоти до термічно оброблених продуктів рослинного походження аскорбінова кислота посилювала всмоктування заліза в моделі культури клітин Caco-2 [24].

Не та співавт. використовували модель перетравлення *in vitro* / клітини Caco-2 для дослідження впливу фітинової кислоти, оксалату натрію та силікату натрію на біодоступність негемового заліза в присутності та за відсутності аскорбінової кислоти. Результати продемонстрували, що фітинова кислота, оксалат натрію та силікат натрію обмежують усмоктування дво-валентного заліза, однак аскорбінова кислота здатна протидіяти цьому інгібувальному впливу та посилити всмоктування дво-валентного заліза [25]. Схожі результати були отримані Villano та співавт., які показали, що аскорбінова кислота може протистояти інгібувальній дії поліфенолів [26].

Також було продемонстровано, що ефект вітаміну С проявляється достатньою мірою лише за умови його одночасного прийому із залізом [27-30]. Зокрема,

повідомлялося, що всмоктування заліза поступово зростає з 0,8 до 7,1% при додаванні аскорбінової кислоти [31]. Дослідження довели, що додавання аскорбінової кислоти до повного раціону має незначний вплив на підвищення абсорбції заліза [32-35].

Продукти тваринного походження, як-от яловичина, м'ясо курки, риба, свинина та баранина, позитивно впливають на всмоктування заліза з їжі [36]. Про посилення ефекту тваринних тканин на всмоктування заліза вперше повідомили Layrisse та співавт., продемонструвавши, що телятина, теляча печінка і риба підвищують поглинання заліза на 150% у людей, які споживали страви з кукурудзи й чорної квасолі [37].

Besh і співавт. додавали свинину до страви з низькою біодоступністю заліза. В результаті вони помітили, що додавання невеликої кількості свинини (>50 г) до їжі, що містила незначну кількість стимулятора та велику – інгібітора всмоктування заліза (7,4 мг вітаміну С і 220 мг фітату), підвищує біодоступність заліза в дозозалежний спосіб [38].

Фітати та поліфеноли є основними інгібіторами всмоктування заліза в продуктах рослинного походження, оскільки вони утворюють комплекси із харчовим залізом у шлунково-кишковому тракті [39]. Фітат – природний рослинний компонент; чинить інгібувальну дію на біодоступність більшості мінералів [40-41]. Фітати не можуть усмоктуватися в тонкій кишці людини через відсутність ендofітазів [42], отже, мінерали, хелатовані фітиновою кислотою, є недоступними для всмоктування [43]. Hallberg і співавт. видалили фітати в зернових висівках за допомогою ендогенної фітази та спостерігали, як це вплине на всмоктування заліза. Виявилось, що біодоступність заліза за відсутності фітатів значно збільшується [44].

Troesch та співавт. переглянули результати досліджень, які вивчали вплив фітази на біодоступність заліза та цинку; вони дійшли висновку, що додавання фітази сприяє засвоєнню заліза та цинку з їжі, збагаченої фітатами, а також потенційно може покращити засвоєння магнію, кальцію та фосфору [45]. Також було виявлено, що додавання аскорбінової кислоти нейтралізує інгібувальний ефект фітатів [46].

Поліфеноли містяться здебільшого в овочах, крупах, спеціях, чаї, каві, червоному вині та какао [47-48]; вони є відомими інгібіторами біодоступності заліза, діючи як фітати (утворюють комплекс із залізом) [49]. Про інгібувальний вплив поліфенолів на всмоктування заліза повідомлялося в численних дослідженнях [50-53]. Нещодавні дослідження Ndiaye та співавт. продемонструвало, що чай, збагачений поліфенолами, знижує усмоктування заліза із пшеничного хліба, збагаченого сульфатом або фумаратом заліза, на 56-72% [56].

Так, Petry та співавт. досліджували вплив поліфенолів квасолі на засвоєння заліза в організмі людини за відсутності фітинової кислоти. Виявилось, що 20 мг поліфенолів квасолі майже не вплинули на засвоєння заліза, тоді як поліфеноли в кількості 50 та 200 мг знизили біодоступність заліза на 18 і 45% відповідно [54]. Автори дійшли висновку, що поліфеноли здатні пригнічувати всмоктування гемового заліза залежно від дози. Також було доведено, що аскорбінова кислота нейтралізує інгібувальний ефект поліфенолів за їх незначної кількості в їжі, однак за високого вмісту поліфенолів її дія є недостатньо вираженою [55].

Кальцій, як відомо, пригнічує усмоктування заліза. Хоча механізм цього не повністю зрозумілий, інгібувальний ефект кальцію на біодоступність заліза є доведеним.

Benkhedda та співавт. довели, що кальцій знижує усмоктування заліза за одноразового прийому їжі з 10,2 до 4,8 [57]. Toxqui та співавт. провели рандомізоване

контрольоване дослідження і показали, що споживання збагаченого залізом молочного продукту, який містив 100% необхідного добового споживання заліза, не покращувало статусу заліза в жінок із залізодефіцитом протягом 4 міс. Споживання молока, збагаченого залізом, не покращувало статусу заліза в жінок із дефіцитом заліза під час менструації. Автори дійшли висновку, що причиною впливу є присутність кальцію і казеїну в продукті [58].

Білки можуть бути як інгібіторами, так і підсилювачами засвоєння заліза залежно від їхнього джерела. Наприклад, білки м'яса здатні підсилювати всмоктування заліза, тоді як яєчний білок пригнічує його засвоєння [59-62]. Kim і співавт. провели комплексне дослідження щодо порівняння впливу білків (свинини, яєчного альбуміну, яєчного жовтка, сої та казеїну) на всмоктування заліза в кишечнику. Виявилось, що додавання свинячого білка підвищило біодоступність заліза, а за наявності яєчного жовтка рівень його засвоєння був найнижчим [63].

Cook і співавт. вивчали вплив різних напівочищених білків, у т. ч. казеїну, яєчний білок, а також ізольований соєвий білок. Коли яєчний білок і казеїн були замінені білковими еквівалентами в напівсинтетичній їжі, середнє засвоєння заліза становило 2,5 та 2,7%, однак ізольований соєвий білок зменшив його засвоєння до 0,5% [64].

Щавлева кислота й оксалати вважаються небажаними компонентами в харчуванні людини та тварин. Надмірне споживання рослинної їжі з високим вмістом оксалатів може спричинити гіпероксалурию та утворення каменів у нирках і сечовому міхурі [65]. Раніше повідомлялося, що щавлева кислота пригнічує усмоктування кальцію і цинку [66-69]. Однак її вплив на всмоктування заліза є суперечливим. Дослідження на щурах свідчать про нейтральний ефект додавання очищеної щавлевої кислоти до раціону [70]. Дослідження на людях також продемонструвало, що вплив щавлевої кислоти на засвоєння заліза є незначним [71]. Утім, за даними Gupta та співавт., щавлева кислота – найважливіший інгібувальний фактор для засвоєння заліза та кальцію із зелених листових овочів [72].

Висновки

Відомо, що поліфеноли, фітати, кальцій, специфічні білки знижують усмоктування заліза, тоді як аскорбінова кислота, продукти тваринного походження і деякі інші білки можуть покращувати його всмоктування. З огляду на це вважається доцільним вживання харчових продуктів, що сприяють абсорбції заліза, а також препаратів заліза з аскорбіновою кислотою.

ДОВІДКА «ЗУ»



Для профілактики анемії дорослим і дітям віком від 12 років препарат призначають по 1 таблетці на добу. Для лікування анемії дорослим і дітям віком >12 років призначають по 1 таблетці 2 р/добу.

За матеріалами: E. Piskin et al. Iron Absorption: Factors, Limitations, and Improvement Methods. ACS Omega. 2022 June 21; 7 (24): 20441-20456. Published online 2022 Jun 10.

Скорочений переклад з англійської Наталії Александрук

Лікарські засоби Heel™

Коли в пріоритеті безпека

Природа приготувала нам засоби від усіх хвороб,
потрібно тільки знати їх і вміти ними користуватися.

Парацельс

В умовах повномасштабної війни доступність медичної допомоги для українців різко знизилася: зруйновано понад 120 лікарень, пошкоджень зазнали вже понад 900 закладів охорони здоров'я та 500 аптек. Органи влади докладають зусиль, аби вдосконалити роботу системи охорони здоров'я.

Без Е-направлення (при цьому наявність декларації для внутрішньо переміщених осіб не є обов'язковою) українці можуть звертатися до фахівців первинної медичної допомоги – педіатрів, терапевтів і сімейних лікарів. Саме ці фахівці приймають рішення щодо доцільності відвідування спеціалістів вторинної ланки, додаткових обстежень, госпіталізації і т. ін. У зоні бойових дій та на тимчасово окупованих територіях діють і паперові направлення до лікарів; у деяких випадках дозволяється звернення напряму. Зокрема, йдеться про візити до гінеколога, в тому числі дитячого; психіатра; нарколога; стоматолога (планова допомога для дітей та ургентна – для дітей і дорослих); фтизіатра; лікаря, у якого спостерігається пацієнт із хронічними захворюваннями. За необхідності екстреної медичної допомоги її надають безоплатно без направлення і декларації всім без винятку пацієнтам.

З огляду на ситуацію пріоритетом як для лікарів первинної ланки, так і для пацієнтів повинна залишатися профілактика – призначення дієвих і безпечних засобів, котрі запобігають появі патологій, а в разі хвороби забезпечують ефективне лікування й швидке відновлення. Серед таких ліків можна виділити препарати ТМ Heel.

Компанія Heel: видатне минуле, яскраве сьогодення, перспективне майбутнє

Німецька компанія Heel – це розробник, виробник і дистриб'ютор гомеопатичних препаратів. Історія компанії – це понад 80 років досліджень, злетів і падінь, постійного наукового пошуку.

Компанія була заснована в 1936 році в Берліні Гансом-Генріхом Реккевегом (1905-1985) як Biologische Heilmittel Heel GmbH. Після буремних подій Другої світової війни та відбудови в 1953 році підприємство перемістилося в м. Баден-Баден. Рік за роком потужності виробництва зростали. Протягом наступних чотирьох десятиліть з'явилося понад 1000 комбінованих гомеопатичних препаратів (у тому числі популярні донині Angin-Heel®, Gripp-Heel®, Traumeel®, Husteel®, Klimakt-Heel®); випущені перші таблетовані форми, такі як Diarrheel®, Engystol®; активно проводилися клінічні дослідження та експерименти *in vitro*. Цікаво, що розроблялися ліки не за стандартним лабораторним принципом, а практичним шляхом, під час роботи лікарів із пацієнтами.



Ганс-Генріх Реккевег, засновник Heel, автор концепції біорегуляційної медицини

«Можливості людського організму вражають, він багатогранний і дуже складний. Але, коли потрібна підтримка, допоможе Heel. Наші ліки максимально використовують потенціал організму щодо саморегуляції. Натуральні інгредієнти, які входять до складу наших засобів, активують і модулюють власні резерви, сприяють відновленню. Це міст між гомеопатією й академічною медициною», – описують принцип дії засобів Heel™ виробники. Засоби біорегуляційного підходу містять переважно натуральні компоненти в низькій концентрації, добре переносяться та характеризуються мінімальним ризиком побічних ефектів.

Із 1981 року наукова робота компанії доповнилася просвітницькою – розпочався випуск журналу «Біологічна терапія», орієнтованого на медичних спеціалістів і присвяченого висвітленню теми біорегуляційного підходу в медицині.

Наразі представництва компанії Heel працюють у понад 40 країнах світу. Heel – потужна корпорація з підприємствами в Іспанії, Бельгії, Нідерландах, ПАР, Колумбії, Чилі, Польщі.

Захист, створений природою

Назва компанії Heel походить від латинського herba est ex luce («рослина зі світла»). Heel виробляє широкий спектр ліків, котрі реалізують патогенетичний біорегуляційний підхід у лікуванні, завдяки чому вдається досягти комплексного та збалансованого відновлення регуляторних, метаболічних, енергетичних, захисних і детоксикаційних функцій організму.

Засоби Heel™ містять надмалі дози діючих речовин рослинного, мінерального та тваринного походження. Вони створюють умови для активації дренажної та детоксикаційної функцій, нормалізації метаболізму та енергетичного статусу клітин, відновлення адаптивних і регуляторних можливостей організму. Як результат прискорюються процеси самовідновлення клітин і тканин. До того ж з огляду на надмалі дози діючі речовини не метаболізуються в організмі, а отже, не потребують додаткових витрат енергії і не створюють фармакологічного навантаження на організм.

Нині портфель компанії містить понад 1500 найменувань ліків у формі ампул, таблеток, крапель, супозиторіїв, мазей, гелів і спреїв. Вони виготовляються на сучасному обладнанні з дотриманням суворих умов належної виробничої практики (GMP). Рослинна сировина для ліків Heel™ ретельно відбирається і досліджується перед початком виробничого процесу. Кожен етап – від збору сировини до упаковки – постійно контролюється і документується системами тестування, перевірки та контролю якості. Це допомагає забезпечити бездоганну якість лікарських засобів.

Українські пацієнти познайомилися з гомеопатичними засобами Heel™ понад два десятиліття тому. На сьогодні в Україні зареєстровано 55 лікарських препаратів і косметичний засіб Вінцель, призначений для догляду за ротовою порожниною.

Хіт асортименту – протизапальний препарат Траумель С, комбінація 12 рослинних і 2 мінеральних компонентів, популярний як серед пацієнтів, так і серед спортсменів, членів олімпійських збірних. Його застосовують при болю в суглобах, травмах, при запальних процесах опорно-рухового апарату й шкіри («тенісний лікоть» та ін.). Як свідчать дані клінічних досліджень, Траумель С є ефективною й безпечною альтернативою нестероїдним протизапальним препаратам, зокрема, при епіконділії, остеоартриті колінного суглоба та ін. Про високий рівень довіри до засобу свідчать і цифри: у 2006 році продажі Траумелю С у світі перевищили 8 млн упаковок. Механізм дії препарату Траумель С полягає у відновленні балансу про- та протизапальних впливів на патохімічному рівні (медіаторів-цитокінів). Це дозволяє розрішити запалення фізіологічним шляхом із відновленням структури та функції пошкодженої тканини. Траумель С не пригнічує запалення, натомість дозволяє йому реалізувати свою біологічну роль.

Всебічно досліджений і препарат Вібуркол. Супозиторії Вібуркол – дієвий і безпечний засіб у разі гострої лихоманки на фоні інфекцій, неспокою (при прорізуванні зубів, нічних жахів/страху) у дітей від народження. Його позитивні ефекти та прекрасна переносимість неодноразово були підтверджені науковцями.

Асортимент засобів біорегуляційного підходу дуже широкий й охоплює порушення з боку різних органів і систем:

✓ дихальна система: Гріп-Хеель, Ангін-Хеель та Енгістол (комплексне лікування грипу, тонзиліту / ускладнень тонзиліту й інших вірусних захворювань);

✓ травна система: Гепар Комп. Хеель (комплексне лікування дискінезії жовчовивідних шляхів, гострих та хронічних захворювань печінки та жовчовивідних шляхів, порушень функції печінки при різних соматичних захворюваннях і внаслідок тривалої дії різних токсичних факторів); Момордика Композитум (лікування патології підшлункової залози, епігастричного синдрому); Мукоза Композитум (корекція ерозивно-виразкових процесів слизових оболонок шлунково-кишкового тракту, дихальних, сечостатевої системи); Спасскупрель, Хелель Н;

✓ сечовидільна система: Реструкта про ін'єкціоне С (комплексне лікування сечокислого діатезу, подагри та інших порушень пуринового/піримідинового обміну); Солідадо Композитум С (терапія підгострих і хронічних захворювань нирок і сечовивідних шляхів);

✓ опорно-рухова система (лікування остеохондрозу, захворювань зв'язкового апарату хребта та суглобів, неврологічних і ревматологічних захворювань хребта, травм): Траумель С, Дискус Композитум, Цель Т;

✓ репродуктивна система: Оваріум Композитум, Тестіс Композитум, Метро-Аднекс-Ін'ель;

✓ лімфатична система: Лімфоміозот Н;
✓ нервова система: Вертігохеель (запаморочення різного генезу, в тому числі при подорожах транспортом); Церебрум Композитум Н та ін.;

✓ серцево-судинна система: Ангіо-Ін'ель (комплексна терапія ішемічної хвороби серця, артеріальної гіпертензії, постінфекційного міокардиту, нейроциркуляторної дистонії); Кор Суіс Композитум Н; Плацента Композитум та ін.;

✓ вплив на енергообмін: Гліоксаль Композитум (комплексна терапія гострих вірусних інфекцій, хронічних інфекційних і запальних захворювань, таких як вірусний гепатит, ентероколіти, гломерулонефрити; підтримувальна терапія дегенеративно-дистрофічних захворювань – бронхіальної астми, стенокардії, розсіяного склерозу, склеродермії, м'язової дистрофії, а також онкологічних захворювань); Коензим Композитум; Убіхінон Композитум та ін.

Одне з останніх поповнень арсеналу українських лікарів – біорегуляційний засіб Ньюрексан, який застосовується для корекції розладів сну і підвищеної нервової збудливості.

Розширюючи наукові горизонти

Окрім випуску біорегуляційних засобів, компанія Heel сприяє науковому пошуку, нестандартному клінічному мисленню, розробці інноваційних підходів.

Із 2014 року за ініціативою компанії Heel лікарів/ветеринарів почали відзначати премією Reckeweg Clinical Case Award (із 1995-го до 2013-го нею нагороджували науковців за активну дослідницьку діяльність). Цей щорічний грант є вагомим мотиватором для фахівців ділитися практичним досвідом і цікавими клінічними випадками із застосуванням багатоцільової терапії біорегуляційного підходу. До того ж передбачено безкоштовний навчальний курс й онлайн-додаток, за допомогою яких спеціалісти вчаться описувати клінічні випадки та готувати їх до публікації. Переможець конкурсу отримує винагороду в розмірі 5000 євро та можливість презентувати свій клінічний випадок у штаб-квартирі компанії Heel у Баден-Бадені.



На шляху до нових відкриттів

Серед останніх лауреатів конкурсу – Флавія Маклауф (м. Сан-Паулу, Бразилія), яка презентувала успішні результати лікування келоїдного рубця в ділянці грудної клітки, котрий виник внаслідок важкого акне в період статевого дозрівання. Жоден із численних методів протокольного лікування, які використовувалися протягом 10 років, не супроводжувався покращенням самопочуття. Натомість спрацював біорегуляційний підхід. Курс ін'єкцій лікарського засобу Траумель С у ділянку ураження забезпечив усунення симптомів і підвищив якість життя пацієнта. Українські вчені також неодноразово отримували премію Reckeweg Clinical Case Award – у 2003, 2005 і 2007 роках у різних галузях медичної практики.

Цікаво, що засоби від Heel допомагають відновити здоров'я не тільки людям, а й тваринам. Цікавий випадок описала ветеринар Анжела Наталя Агудело Суарес із біопарку Ваката в Колумбії. У болоті було знайдено двох птахів – андських кондорів, у яких простежувалися ознаки отруєння свинцем. Завдяки використанню комплексного протоколу біорегуляційного підходу співробітники заповідника врятували птахів від неминучої загибелі: після 2 місяців лікування кондорів випустили в дику природу. А автор спостереження стала номінантом Reckeweg Clinical Case Award.

Засновнику Heel й автору ідеї біорегуляційного підходу Гансу-Генріху Реккевегу вдалося здійснити заповітну мрію та професійну місію – створити засоби з високою ефективністю, котрі практично позбавлені ризиків побічних ефектів. Наразі препарати Heel™ успішно й безпечно застосовуються в комплексній терапії пацієнтами з коморбідною патологією, хворими різного віку, починаючи з народження.

Нині численні ініціативи компанії Heel, орієнтовані на підтримку клініцистів і дослідників, створюють платформу для подальших важливих медичних досягнень.

Підготувала Олександра Марченко

КНИЖКОВА ПОЛИЦЯ

В.І. Паньків, д.м.н., професор, член експертної групи МОЗ України зі спеціальності «Ендокринологія. Дитяча ендокринологія», завідувач відділу профілактики, лікування цукрового діабету та його ускладнень Українського науково-практичного центру ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин МОЗ України, м. Київ

Коморбідність цукрового діабету та ССЗ: сучасний стан проблеми



В.І. Паньків

Рецензія

У липні 2022 року побачила світ книга «Цукровий діабет і серцево-судинні захворювання» (автори – науковці Львівського національного медичного університету ім. Данила Галицького, професори кафедри ендокринології, доктори медичних наук Вікторія й Олександр Сергієнки). У монографії досліджено та проаналізовано сучасний стан проблеми коморбідності цукрового діабету (ЦД) та серцево-судинної патології.

Випуск книги рекомендовано Борисом Микитовичем Маньковським, членом експертної групи МОЗ України зі спеціальності «Ендокринологія. Дитяча ендокринологія», член-кореспондентом НАМН України, доктором медичних наук, професором, заслуженим діячем науки і техніки України, завідувачем кафедри діабетології Національного університету охорони здоров'я ім. П.Л. Шупика; Вченою Радою Львівського національного медичного університету ім. Данила Галицького (протокол № 4-ВР від 29 вересня 2021 року).

Відомо, що провідна роль у патогенезі серцево-судинних захворювань (ССЗ) у разі ЦД належить механізмам, пов'язаним із хронічною гіперглікемією та діабетичною (атерогенною) дисліпопротеїнемією – ДЛП (гіпертріацилгліцеринемія, низький рівень холестерину ліпопротеїнів високої щільності, збільшення концентрації малих і щільних частинок холестерину ліпопротеїнів низької щільності). Повідомляється, що ефективне лікування ДЛП і артеріальної гіпертензії (АГ) супроводжується зниженням частоти макросудинних ускладнень. Отже, зменшення ризику розвитку ССЗ у хворих на ЦД потребує багатфакторного підходу, зокрема контролю провідних атерогенних чинників. Ці питання докладно висвітлено в першому розділі монографії.

Розділ другий має назву «Цукровий діабет і артеріальна гіпертензія». За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я, АГ та ЦД 2 типу є одними з провідних (після ожиріння) чинників серцево-судинного ризику, які поширені серед населення світу. Частота АГ у хворих на ЦД 2 типу втричі вища, ніж у пацієнтів без ЦД, а поєднання АГ та ЦД суттєво збільшує ймовірність розвитку ССЗ. Неприятливий взаємозв'язок цих двох станів, прискорюючи процеси атеросклерозу, може спричинити негативні патофізіологічні зміни серцево-судинної системи.

ЦД – один з основних чинників ризику хронічного коронарного синдрому. Крім того, в більш як 40% пацієнтів із гострим коронарним синдромом (ГКС) спостерігається ЦД. Смертність серед хворих на ГКС із ЦД у 2-3 рази вища порівняно з пацієнтами без порушень толерантності до глюкози. Зокрема, результати довготривалих порівняльних досліджень у хворих на ЦД із ГКС і пацієнтів із фізіологічним глюкозотолерантним тестом дають змогу стверджувати про збільшення частоти ГКС у 1,4 раза протягом 2-річного постінфарктного періоду та в 1,8 раза – смертності серед пацієнтів із ЦД. Зазначені теми висвітлено в розділах 3 та 4.

«Діабетична кардіоваскулярна автономна нейропатія» – назва п'ятого розділу монографії. Кардіоваскулярна автономна нейропатія (КАН) є однією з найбільш прогностично несприятливих і клінічно значущих форм автономної нейропатії, яка діагностується незадовільно, може супроводжуватися вираженою постуральною гіпотензією, порушенням толерантності до фізичних навантажень, бути причиною ішемії коронарних судин, «німого» інфаркту міокарда. Згідно з літературними даними діабетична КАН трапляється приблизно в 30-40% хворих на ЦД 1 та 2 типів, що значно збільшує ризик смертності, ймовірність синдрому раптової смерті, може бути передвісником порушень клубочкової фільтрації та/або розвитку гострих порушень мозкового кровообігу, причому навіть доклінічна стадія діабетичної КАН погіршує прогноз життя, збільшує ризик раптової смерті. Рівень смертності при КАН досягає 50%, а наявність вегетативної дисфункції в клінічній картині ЦД є ознакою незадовільного прогнозу.

У розділах 6-9 розглядаються питання епідеміології, етіології, патогенезу; класифікацій, інструментальних методів діагностики; діагностичних біомаркерів, а також лікування діабетичної кардіоміопатії.

Хронічна серцева недостатність (ХСН) є завершальною стадією захворювань серцево-судинної системи й однією з основних причин смертності від ССЗ. ХСН розвивається в пацієнтів із ХКС, АГ, міокардитами, ендокардитами, перикардитами й іншими захворюваннями. Поширеність ХСН останніми роками невпинно зростає та становить близько 2% у дорослого населення. До числа чинників, що погіршують прогноз ХСН, належить ЦД. Ці питання докладно аналізуються в розділі 10.

Загалом матеріали книги викладено на 352 сторінках, які вміщують 46 таблиць і 10 рисунків. Для зручності читача кожний розділ містить власні скорочення та список літератури.

Вважаю, що монографія стане корисною для студентів старших курсів медичних факультетів вишів III-IV рівнів акредитації, лікарів-інтернів, ендокринологів, кардіологів, невропатологів, сімейних лікарів, лікарів інших спеціальностей і наукових співробітників.

Вихідні дані: Сергієнко В.О., Сергієнко О.О. Цукровий діабет і серцево-судинні захворювання. – Львів: Кварт, 2022. – 352 с. ISBN 978-617-7196-32-6.

Всеукраїнська асоціація кардіологів України

XXIII Національний конгрес кардіологів України

20-23 вересня

Київ 2022

cardiocongress.org.ua



Основні науково-практичні напрями

- Гострий інфаркт міокарда
- Дисліпідемії
- Атеросклероз та ішемічна хвороба серця
- Артеріальна гіпертензія
- Легенева гіпертензія
- Інтервенційна кардіологія
- Аритмії та раптова серцева смерть
- Гостра та хронічна серцева недостатність
- Профілактична кардіологія та реабілітація
- Некоронарні захворювання міокарда
- Кардіоонкологія
- Медико-соціальні аспекти кардіології

Мови Конгресу: українська, англійська.

Участь безкоштовна

Згідно з додатком 5 до Порядку проведення атестації лікарів (наказ МОЗ України від 22.02.2019 № 446), учасникам Конгресу нараховуються бали: участь – 20 балів; усна доповідь – 30 балів.

Оргкомітет: тел.: +38 (068) 072-91-38; e-mail: orgmetod2017@gmail.com

НОВИНИ МОЗ



Електронний рецепт на антибіотики: комунікація пацієнта та лікаря

Під час виписування електронного рецепта на антибіотики в електронній системі охорони здоров'я (ЕСОЗ) автоматично формується інформаційна довідка (наразі вона обов'язково надається пацієнтові в друкованому вигляді). Ця довідка містить як інформацію про призначення (міжнародна непатентована назва, дозування лікарського засобу, тривалість лікування тощо), так й інформацію про медичний заклад та лікаря, який виписав електронний рецепт.

Серед такої інформації – контактні дані лікаря, зокрема номер телефону. Дані в цьому та інших полях довідки заповнюються системою автоматично з інформації, яку керівник закладу чи уповноважена особа вносять до ЕСОЗ під час реєстрації лікаря. Це один із факторів, котрий пришвидшує та спрощує роботу медичного працівника і дозволяє йому приділяти більше часу лікуванню пацієнта. Так, номер телефону слугує допоміжним каналом комунікації між лікарем і пацієнтом та вказується для того, щоб пацієнт міг:

- уточнити деталі сигнатури – особливостей та способу прийому лікарського засобу;
- за потреби скоригувати дозування та тривалість прийому препарату;
- повідомити про побічні наслідки прийому ліків тощо.

Саме тому під час візиту до лікаря важливо обговорити й узгодити робочий час, протягом якого пацієнт може зателефонувати чи написати лікарю в месенджер та уточнити деталі щодо призначеного лікарського засобу.

Якщо під час реєстрації лікаря як працівника закладу до ЕСОЗ було внесено його особистий номер телефону, а він не бажає поширювати свій особистий номер серед пацієнтів, рекомендуємо уповноваженій особі закладу внести зміни до відомостей про такі дані в системі та вказати робочий контактний телефон лікаря.

За матеріалами пресслужби МОЗ України: <https://moz.gov.ua>

Ефективність протигрибкових агентів проти грибкових спор: дослідження *in vitro* з використанням мікропланшетної лазерної нефелометрії та штучно інфікованої 3D-моделі шкіри

Дерматомікози – це переважно поверхневі грибкові інфекції шкіри, волосся та нігтів, спричинені дерматофітами, дріжджами, рідше – плісневими грибами. Вони є одними з найпоширеніших дерматологічних захворювань, на які страждають >25% людей у всьому світі, особливо в тропічних і субтропічних регіонах (Havlickova et al., 2008). Хоча дерматомікози не становлять серйозної загрози для здоров'я, вони можуть суттєво знижувати якість життя пацієнтів, а також є причиною чималих витрат на охорону здоров'я (близько пів мільярда доларів на рік) (White et al., 2014). Для лікування дерматомікозів доступний широкий спектр місцевих і системних антимікотичних засобів, проте їхня ефективність останніми роками знижується, що потребує пошуку нових схем терапії. У цьому дослідженні оцінювали спороцидну дію нітрату сертаконазолу щодо низки збудників дерматомікозів. Отримані результати порівнювали з результатами циклопіроксоламіну та тербінафіну.

Місцеві антимікотики часто характеризуються широким терапевтичним спектром, який включає дерматофіти, дріжджі та плісневі гриби. Наразі відсутні точні дані щодо частоти та етіології захворюваності на мікози; втім, останніми роками спостерігається помітне збільшення кількості зразків, що надходять до мікологічної лабораторії відділення дерматології лікарні Єнського університету. Це надає підстави стверджувати про зростання розповсюдженості мікозів (Wiegand et al., 2019). Робити будь-які висновки за рівнем продажів антимікотичних засобів досить складно. Якщо кількість проданих упаковок лікарських засобів, що містять тербінафін і циклопіроксоламін, на ринку Німеччини значно знизилася в період з 2018 по 2020 рік, то кількість реалізованих упаковок препаратів, до складу яких входить сертаконазол, навпаки, суттєво зросла.

Також останнім часом спостерігається перехід від антропофільних дерматофітів, як-от *Trichophyton rubrum* і *Trichophyton interdigitale*, до зростання поширеності зоофільних видів, як-от *Trichophyton benhamiae* та *Trichophyton mentagrophytes* (Nenoff et al., 2014).

Зоофільні грибки характеризуються полірезистентністю до антимікотичних засобів, що пояснює часті невдачі протигрибкового лікування, зокрема при застосуванні аліамінів та азолів (Burmester et al., 2019; Nenoff et al., 2020).

В основі неефективності протигрибкових методів лікування, а також рецидивуючих і хронічних мікозів може також лежати стійкість грибкових спор. Спори мають сповільнений метаболізм та щільні клітинні стінки, що робить їх менш чутливими до багатьох методів лікування. Отже, для боротьби з грибковими інфекціями потрібні нові протигрибкові засоби, ефективність яких спочатку слід довести в дослідженнях *in vitro*.

З метою моніторингу росту бактерій, дріжджів і дерматофітів широко використовується мікропланшетна лазерна нефелометрія (МЛН). Також за допомогою цього методу досліджують вплив різних речовин на ріст мікроорганізмів. МЛН дозволяє проводити моніторинг чутливості мікроорганізмів за зміною кривих «доза-відповідь», визначати напівмаксимальну інгібувальну (IC50) і мінімальну інгібувальну концентрацію (MIC), а також проводити пряме порівняння активності препаратів.

Щоб виявити цілеспрямовану протигрибкову дію препарату в присутності клітин людини, умови *in vivo* часто імітують за допомогою тривимірних (3D) культур клітин. Так, повні моделі шкіри складаються з колагенової матриці, заповненої первинними фібробластами людини як дерми, так і повністю диференційованого епідермісу з первинних кератиноцитів людини (Reddersen et al., 2019; Wiegand et al., 2016).

Протигрибкові та спороцидні ефекти різноманітних сполук можна перевірити на 3D-моделі, штучно зараженій спорами. Досліджувати

вплив грибків в інкубаційному періоді на життєздатність клітин можна за допомогою вимірювання рівня лактатдегідрогенази (ЛДГ) – цитозольного ферменту, який вивільняється за uszkodження клітинної мембрани та в разі загибелі клітини.

Це дослідження проводили для вивчення спороцидного ефекту сертаконазолу. Ефективність сертаконазолу нітрату проти мікроконідій видів *Trichophyton*, хламідоспор *Epidermophyton*, бластоспор дріжджів *Candida* та конідій цвілі *Scopulariopsis brevicaulis* перевіряли за допомогою методу МЛН. Отримані результати порівнювали із протигрибковою активністю циклопіроксоламіну/тербінафіну. Для демонстрації спороцидної активності речовин *in situ* в присутності людських клітин була використана повна 3D-модель шкіри, штучно заражена грибковими спорами.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Приготування досліджуваних розчинів препаратів

Сертаконазолу нітрат, тербінафін або циклопіроксоламін розчиняли в диметилсульфоксиді (Sigma-Aldrich) у кінцевій концентрації 10 мг/мл для приготування вихідних розчинів. Для визначення протигрибкової активності відповідні тестові концентрації готували шляхом розведення вихідних розчинів у середовищі глюкози Сабуро (Merck). Було застосовано нітрат сертаконазолу в діапазоні 0,001-50 мкг/мл для визначення ефективних концентрацій; концентрації тербінафіну варіювали від 0,00005 до 50 мкг/мл, циклопіроксоламіну – від 20 до 100 мкг/мл. Щоб дослідити вплив зразків на повній моделі інфікованої шкіри, відповідні тестові концентрації були приготовлені шляхом розведення основного розчину в надчистій воді.

Культивування штамів грибів

Тестували такі мікроорганізми: *Candida albicans* DSM 1386, *Candida parapsilosis* DSM 5784, *T. rubrum* DSM 16111, *T. interdigitale* IHEM 22939, *Trichophyton soudanense* DSM 103786, *Trichophyton indotineae* DSM 107608, *Epidermophyton floccosum* RV51/17, *S. brevicaulis* RV491/16.

Дріжджі та цвілі культивували на чашках з декстрозним агаром Сабуро (Merck) протягом 48 год за температури 37 °C в аеробних умовах. Дерматофіти вирощували на чашках з агаром Dermasel (Oxoid) при кімнатній температурі протягом 3 тиж. Спори дерматофітів і *Scopulariopsis spp.* обережно зіскрібали з поверхні пластини з агаром та диспергували в 5 мл стерильного ізотонічного розчину NaCl (9 г/л; Fresenius Kabi), який потім фільтрували через клітинний фільтр 40 мкм. Спорів розчини (плісняви) підраховували вручну за допомогою одноразових лічильних камер. Культури клітин *Candida* отримували шляхом інокуляції

20 мл 2% середовища глюкози Сабуро (Merck) з 1-2 колоніями та шляхом інкубації культури протягом ночі за температури 30 °C зі струшуванням. Розведення проводили в 2% глюкозному середовищі Сабуро (Merck) до кінцевої концентрації 2×10³ спор/мл. Життєздатність спор/клітин визначали посівом на декстрозний агар Сабуро (Merck).

Визначення протигрибкової дії за допомогою МЛН

МЛН проводили за допомогою обладнання NEPHELOstar Galaxy. 100 мкл розчину препарату додавали разом із 100 мкл суспензії спор мікроорганізму до кожної лунки стерильного 96-лункового мікропланшета. Лунки, в яких спостерігалось повне пригнічення росту після часу інкубації, висівали на середовище Сабуро для оцінки фунгіцидних або фунгістатичних ефектів. Ріст колонії визначали протягом подальших 3 днів або до 7 днів. Відсутність росту колоній сприймали як ознаку фунгітоксичних ефектів, на основі чого робили висновок про MIC. Показник IC50 протигрибкових засобів розраховували за кривими росту протягом часу інкубації. Площу під кривою визначали за результатами та розраховували у відсотках від необробленого контролю.

Підготовка повних 3D-моделей шкіри та їх інфікування спорами

Нормальні людські дермальні фібробласти (Promocell) та нормальні людські епідермальні кератиноцити (Promocell) були використані для створення повних моделей шкіри. Фібробласти культивували в модифікованому середовищі ІГЛА в модифікації Дульбекко, кератиноцити – в базальному середовищі кератиноцитів.

Потім клітини відокремлювали трипсином-EDTA (Gibco, Thermo Fisher Scientific) і ресуспендували у відповідному середовищі. Фібробласти (з метою отримання еквівалента дерми) поміщали в 12-лункові планшети та культивували протягом подальших 3 тиж.

Перед посівом кератиноцитів (для отримання моделі епідермісу) верхню частину еквівалента дерми вкривали фібронектином. Отриману повну модель шкіри культивували ще протягом 19 днів, змінюючи кожні 2-3 дні поживне середовище. Для штучного зараження моделі шкіри поміщали на вкриті спорами колагенові плівки.

Лікування заражених повних 3D-моделей шкіри

Необхідні концентрації сертаконазолу нітрату, циклопіроксоламіну та тербінафіну, використані на моделях шкіри, обирали відповідно до попередньо визначених значень MIC. З огляду на знижене проникнення речовин через роговий шар шкіри та можливі процеси адсорбції на клітинах, ліпідах і білках антимікотичні засоби використовували в концентраціях, що в 10 разів

перевищували визначені показники MIC. Одразу після розміщення моделей шкіри на вкритих спорами колагенових плівках поживне середовище замінювали свіжим і додавали 25 мкл розчину досліджуваного антимікотика. Негативний контроль складався з 25 мкл очищеної води, позитивний – з 25 мкл 1% додецилсульфату натрію. Досліджувані зразки інкубували протягом 48 і 72 год відповідно за температури 37 °C під 5% CO₂.

Виявлення грибів, оцінка життєздатності клітин і цитотоксичної дії

Інфікування повних моделей шкіри перевіряли фарбуванням гематоксилином, а також еозинном, окрім того, фарбування за Шиффом. З метою попередньої підготовки 3D-моделі шкіри піддавали впливу 4% розчину формаліну, просували та парафінували протягом ночі в апараті для обробки тканин. Зрізи завтовшки 4 мкм виготовляли та монтували на предметні скельця мікроскопа. Перед фарбуванням парафін, що містився в зрізах тканин, видаляли за допомогою спирту. Депарафінізацію та фарбування проводили автоматично за допомогою Leica Autostainer XL (Leica Mikrosysteme Vertrieb GmbH) згідно із протоколом виробника. Мікроскопічну оцінку проводили за допомогою мікроскопа Axio Scope A.1. Отримані за допомогою цифрової камери зображення оброблялися та оцінювалися програмою ImageJ. Життєздатність клітин визначали на основі люмінометричного аналізу ATPLiteTM- (PerkinElmer). Вивільнення ЛДГ визначали за допомогою наборів для виявлення цитотоксичності (Roche Diagnostics). Вимірювання вивільнення інтерлейкінів проводили за допомогою відповідних імуноферментних аналізів (ELISA) для IL-α, IL-6 та IL-8.

Статистичний аналіз

Дослідники використовували результати двох незалежних тестувань. Вимірювання проводили 4 рази (МЛФ) або двічі (повна модель шкіри). Для аналізу враховували середні значення ± стандартне відхилення. Статистичну оцінку отриманих показників проводили за допомогою t-тестів Стьюдента в Microsoft® Excel SP2. Значення p<0,05 свідчили про статистичну значущість.

РЕЗУЛЬТАТИ

Визначення протигрибкової активності за допомогою МЛН

Дані МЛН продемонстрували, що нітрат сертаконазолу ефективно зменшує ріст грибків. Найвища його активність *in vitro* була зафіксована щодо *T. soudanense* із середнім значенням IC50 0,0014 мкг/мл, *T. indotineae* – 0,0018 мкг/мл і *T. rubrum* – 0,0028 мкг/мл. Значно більші концентрації сертаконазолу нітрату були необхідні для пригнічення росту *C. albicans* із середнім значенням IC50 0,54 мкг/мл, *T. interdigitale* – 0,39 мкг/мл і *S. brevicaulis* – 0,11 мкг/мл. Циклопіроксоламін показав хорошу протигрибкову дію з найвищою ефективністю проти дерматофітів (значення IC50 від 1,02 до 2,62 мкг/мл), а також дещо нижчою щодо дріжджів (4,91 та 4,73 мкг/мл) і цвілі (4,85 мкг/мл). Тербінафін був ефективним проти дерматофітів *T. rubrum* (0,0015 мкг/мл), *T. soudanense* (0,0016 мкг/мл), *T. interdigitale* (0,0038 мкг/мл) та *E. floccosum* (0,0021 мкг/мл), хоча значно вищі його концентрації були потрібні для знищення резистентного штаму *T. indotineae* (4,66 мкг/мл). Загалом значення MIC, необхідні для інгібування дерматофітів, дріжджів і плісняви, були вищими за значення IC50, але мали таку саму тенденцію.

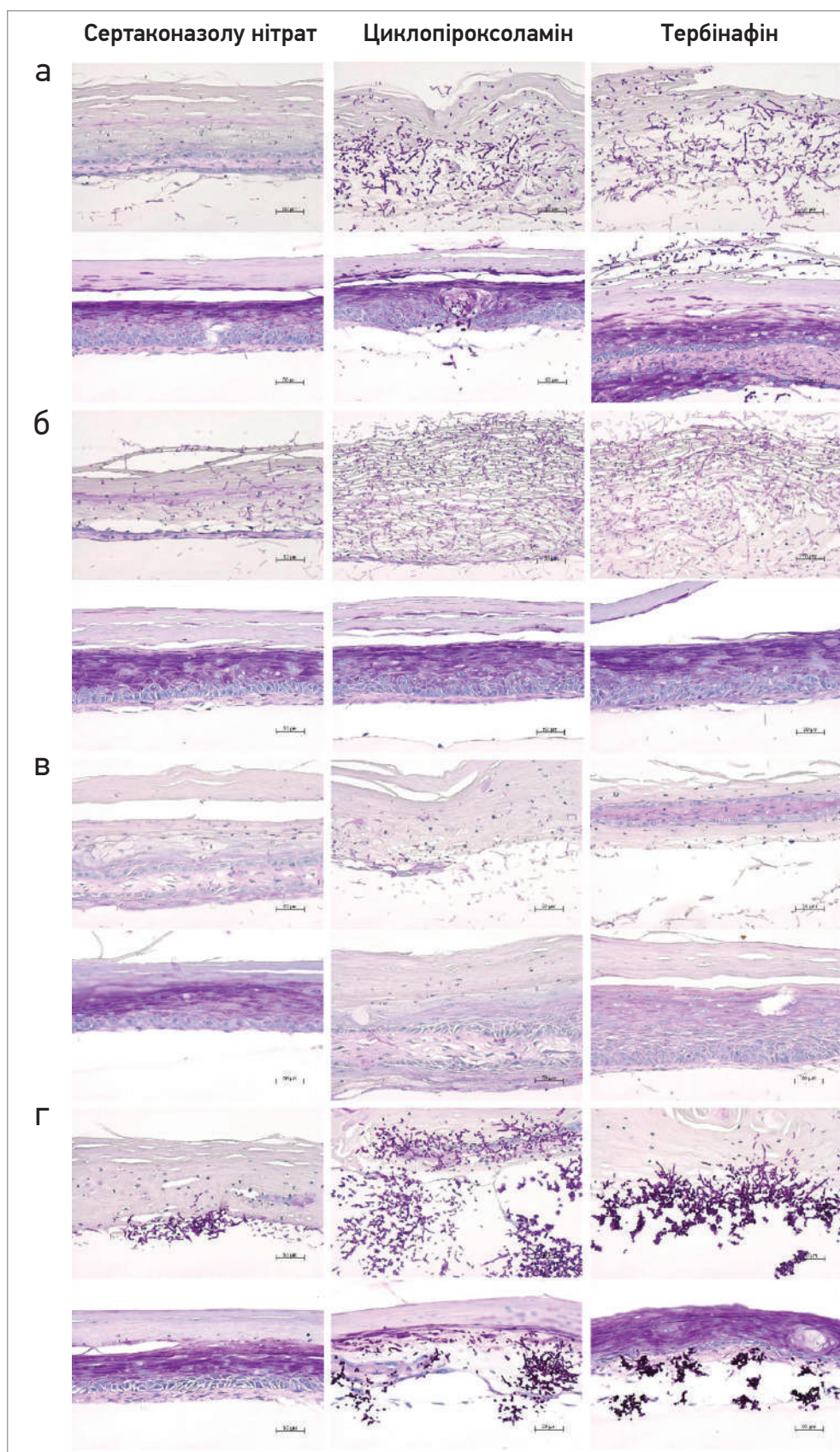


Рис. Гістологічні результати після зараження повних моделей шкіри *T. rubrum* (а), *E. floccosum* (б), *S. brevicaulis* (в), *C. albicans* (r) і лікування сертаконазолу нітратом, циклопіроксоламіном або тербінафіном після 72 год (фарбування реактивом Шиффа, 200-кратне збільшення)

Порівняно із сертаконазолу нітратом, для досягнення протигрибкового ефекту необхідні вищі концентрації циклопіроксоламіну. Результати нітрату сертаконазолу виявилися зіставними з результатами тербінафіну проти *T. rubrum* і *T. soudanense*. Однак нітрат сертаконазолу був значно ефективнішим проти *T. indotineae*, *S. brevicaulis*, *C. albicans* і *C. parapsilosis*.

Протигрибкова обробка інфікованих моделей шкіри

Зростання неактивних спор *T. rubrum*, *E. floccosum*, *S. brevicaulis* і *C. albicans* на повних моделях шкіри було перевірено за допомогою фарбування реактивом Шиффа і фарбування гематоксином. Для двох дерматофітів і цвілі ріст грибкових гіфів був помітним через 48 год, а чітке збільшення грибкового навантаження – через 72 год, що зумовило нечіткість контурів дермального й епідермального шарів шкіри внаслідок кератолітичної дії грибів. Було виявлено швидкий ріст *C. albicans* на моделях шкіри. Вже через 48 год у більшості перевірених ділянок було помітно значне розростання псевдогіфів, а через 72 год моделі шкіри були майже повністю протягнуті псевдогіфами та скупченнями дріжджових клітин. Контрольна обробка 1% додецилсульфатом натрію спричинила значне ушкодження повних моделей шкіри. Обрані концентрації сертаконазолу нітрату, циклопіроксоламіну та тербінафіну не мали негативного впливу на життєздатність повних моделей шкіри.

Інфікування моделей шкіри *S. brevicaulis* і *C. albicans* зумовило біологічно значуще зниження життєздатності клітин (<70% від необробленого контролю). Це супроводжувалося значним збільшенням вивільнення ЛДГ і секреції прозапальних цитокінів. Інфікування дерматофітами *T. rubrum* і *E. floccosum* не вплинуло на життєздатність клітин 3D-моделі шкіри, але ріст мікроконідій *T. rubrum* спричиняв значне збільшення вивільнення ЛДГ.

Додавання до моделей шкіри, інфікованих *C. albicans*, сертаконазолу нітрату достовірно підвищувало життєздатність клітин на 48 (p<0,05) та 72 год (p<0,01), знижувало вивільнення ЛДГ і секрецію IL-1α порівняно з інфікованими моделями шкіри, які не пройшли обробки сертаконазолу нітратом. Окрім того, під час лікування нітратом сертаконазолу вивільнення IL-1α-моделями інфікованої шкіри знизилося до контрольних рівнів, що свідчить про ефективний контроль інфекції.

Тербінафін і циклопіроксоламін мали лише незначний вплив на виживаність моделі шкіри та не могли зменшити вивільнення ЛДГ. Проте тербінафін чинив деякий протизапальний ефект у всіх випадках, зумовлюючи зниження секреції IL-1α, IL-6 і частково IL-8. Циклопіроксоламін був здатний зменшити вивільнення IL-1α за інфекції *C. albicans*, *E. floccosum* і *T. rubrum* через 72 год.

Визначення ушкодження повних моделей шкіри внаслідок інфекції та ефективності лікування згодом проводили шляхом оцінки гістологічних результатів.

Оцінка ґрунтувалася на ідентифікації гіфів грибів або дріжджових клітин їхньої загальної кількості в досліджуваних зрізах, а також на вираженості ушкодження епідермального та дермального шарів. Сертаконазолу нітрат переважно запобігав розростанню спор *T. rubrum* протягом 48 год. Через 72 год у деяких випадках спостерігався ріст гіфів, але він був значно меншим порівняно з необробленим контролем. Циклопіроксоламін і тербінафін були здатні зменшити ріст гіфів *T. rubrum* протягом 72 год, але значно меншою мірою, ніж сертаконазолу нітрат. Отже, спостерігалось типове кератолітичне ушкодження дермального й епідермального шарів. Ріст *E. floccosum* на шкірних моделях також помітно зменшувався протягом 48 год при додаванні сертаконазолу нітрату.

Через 72 год грибкове навантаження залишалося зниженим порівняно з необробленим контролем, а моделі шкіри були менш ушкоджені.

Оцінка через 72 год після інфікування *S. brevicaulis* продемонструвала збільшення навантаження грибковими гіфами під час лікування циклопіроксоламіном порівняно із сертаконазолу нітратом і тербінафіном.

Зіставних результатів було досягнуто в разі застосування циклопіроксоламіну та тербінафіну при інфікуванні *E. floccosum*. Окрім того, тестові зразки були ефективними проти *S. brevicaulis* протягом 48 год.

Ріст *C. albicans* в інфікованих повних моделях шкіри був помітно знижений у разі застосування нітрату сертаконазолу протягом 48 год, а також протягом 72 год. Тут лікування циклопіроксоламіном і тербінафіном мало помітно менший ефект (рис.).

ОБГОВОРЕННЯ

Стійкість грибів – проблема, що поширюється, яка стосується всіх протигрибкових засобів, у т. ч. азолів. Наразі є обмежені дані щодо резистентності грибів до сертаконазолу нітрату. Отримані в цьому дослідженні результати свідчать про те, що сертаконазолу нітрат має спороцидну дію.

Спороцидну активність тербінафіну, циклопіроксоламіну, нітрату сертаконазолу додатково досліджували за допомогою 3D-моделі шкіри, що була штучно заражена *T. rubrum*, *E. floccosum*, *S. brevicaulis* або *C. albicans*. Наскільки відомо, поки що це перший звіт про штучне зараження 3D-моделі шкіри різними типами грибкових спор і подальшу обробку протигрибковими засобами.

Відповідно до результатів МЛН виявлено, що нітрат сертаконазолу зменшує ріст спор *T. rubrum*, а також пригнічує ріст гіфів *E. floccosum* і *S. brevicaulis*, зменшує розширення псевдогіфів *C. albicans* на інфікованих повних моделях шкіри. Водночас циклопіроксоламін довів зіставну ефективність лише проти *E. floccosum* і зменшив поширення *T. rubrum* і *S. brevicaulis*, але не міг запобігти росту гіфів і ушкодженню моделей шкіри. Крім того, він чинив помітно менший вплив на *C. albicans* порівняно із нітратом сертаконазолу.

Тербінафін продемонстрував зіставну із сертаконазолу нітратом ефективність проти *E. floccosum* і меншою мірою пригнічував ріст *S. brevicaulis*. Він мав менший вплив на ріст *C. albicans* порівняно із сертаконазолу нітратом, та не досяг аналогічного зниження *T. rubrum*.

ВИСНОВКИ

Сертаконазолу нітрат продемонстрував певні переваги перед протигрибковими засобами (циклопіроксоламін і тербінафін) у боротьбі з грибковими спорами, а це є свідченням того, що він має перспективи щодо лікування дерматомікозів, які мають схильність до рецидиву.

За матеріалами: Fink S. et al. Efficacy of antifungal agents against fungal spores: An in vitro study using microplate laser nephelometry and an artificially infected 3D skin model Microbiologyopen. 2022 Feb; 11 (1): e1257. Published online 2022 Jan 13. doi: 10.1002/mbo3.1257.

Адаптований переклад з англ.
В'ячеслава Килимчука



ЗАЛАЇН

Сертаконазол

СУЧАСНИЙ ПІДХІД до лікування грибкових інфекцій

1 туба (20 г) містить 0,4 г сертаконазолу нітрату**

Показання. Для місцевого лікування грибкової шкірної інфекції, спричиненої дерматофітами і дріжджовими грибами: епідерміфітія стоп, пахова епідерміфітія, дерматомікоз гладенької шкіри, трихофітія ділянки бороди та вузів, дерматомікоз кистей, кандидоз, висівкоподібний лишай. **Спосіб застосування та дози.** Крем наносять 1 або 2 рази на день тонким шаром на уражені ділянки шкіри, намагаючись захопити приблизно 1 см здорової шкіри. Рекомендована тривалість лікування — 4 тижні (для запобігання рецидиву, але в більшості випадків клінічне загоєння відбувається раніше — між 2 та 4 тижнями). **Побічні реакції.** Місцево може з'явитися контактний дерматит. Можливі місцеві, швидкоминучі еритематозні реакції, які не потребують припинення застосування препарату. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до компонентів лікарського засобу. Інформація для професійної діяльності лікарів та фармацевтів, а також для розповсюдження на конференціях, семінарах, симпозіумах з медичної тематики. **Р.П.** №UA/1849/01/01. **Умови відпуску.** Без рецепта. **Детальна інформація міститься в інструкції для медичного застосування.

Виробник. ЗАТ Фармацевтичний завод ЕПІС.
Контакти представника виробника в Україні: 04119, Київ, вул. Дегтярівська, 27-Т.
Тел.: +38 (044) 496 05 39, факс: +38 (044) 496 05 38.

Параінфекційні екзантеми. Що? Де? Коли?

На початку лютого лікарі різноманітних спеціальностей зустрілися онлайн на науково-практичній конференції «COVID-школа 2022», проведеній під патронатом Міністерства охорони здоров'я України, Дніпровського державного медичного університету та Громадської організації «Армед». Під час цього наукового заходу фахівці розглядали особливості перебігу коронавірусної хвороби (COVID-19), розбирали положення практичних рекомендацій, обговорювали клінічні випадки.



Т.В. Святенко

Серед непростих питань, з якими стикаються пульмонологи, сімейні лікарі, терапевти, педіатри й інфекціоністи, – дерматологічні прояви COVID-19. **Завідувачка кафедри шкірних і венеричних хвороб Дніпровського державного медичного університету, доктор медичних наук, професор Тетяна Вікторівна Святенко** представила доповідь, присвячену параінфекційним екзантемам.

Однією з перших робіт, у якій учені намагалися проаналізувати та систематизувати шкірні прояви COVID-19, була стаття, написана під керівництвом G. Galvan Casas і опублікована в авторитетному журналі British Journal of Dermatology. Група з 25 дерматологів, які консультували хворих на COVID-19, представила першу класифікацію дерматологічних ознак цього інфекційного захворювання на підставі результатів короткого проспективного загального національного дослідження, в якому взяли участь 375 пацієнтів з інфекцією SARS-CoV-2. Відповідно до цієї класифікації перебіг COVID-19 може супроводжуватися псевдообмороженням, різноманітними висипами (везикулярним, уртикарним, макулопапульозним, перифолікулярним, псевдовезикулярним, пурпурним, короподібним), а також еритемою долонь, енантемою, ліведо або некрозом тканин. Таке різноманіття шкірних проявів потребує значної уваги лікарів, особливо в умовах тимчасової відсутності значущих предикторів прогнозування перебігу хвороби та виникнення ускладнень. Тому за пацієнтами, які перенесли інфекцію SARS-CoV-2, рекомендується спостерігати протягом 12 тиж, а хворих із будь-якою дерматологічною патологією слід обстежувати з метою виявлення специфічних маркерів COVID-19. Доповідачка підкреслила, що згідно з накопиченими наразі даними коронавірусну інфекцію завжди потрібно розглядати як можливу причину появи шкірних уражень доти, доки не буде доведено інше в дискурсі диференційної діагностики.

Далі Тетяна Вікторівна висвітлила питання специфічних шкірних реакцій, які не є специфічними для певного

збудника. Ймовірно, вони передбачають наявність ще не визначеної індивідуальної прихильності хворого. До параінфекційних екзантем відносять ліхеноїдний параспоріаз, рожевий лишай, синдром Джанотті – Крості, односторонню латерально-торакальну екзантему, кільцеподібні еритеми.

Ліхеноїдний параспоріаз має велике різноманіття клінічних форм. Гостре захворювання нагадує вітряну віспу, хронічне – червоний плаский лишай. Гостра та хронічні форми можуть бути ізольованими одна від одної або переходити одна в іншу. На ліхеноїдний параспоріаз частіше хворіють хлопчики (2-3:1), гостра форма захворювання зазвичай розвивається у віці 8-16 років. Діагностика цієї патології непроста через відсутність специфічних клінічних і лабораторних параметрів. Діагноз підтверджується результатами гістологічного дослідження, під час якого виявляють ознаки щільної периваскулярної лімфоцитарної інфільтрації, паракератозу, вогнищового спонгіозу, епідермального екзостозу лімфоцитів. Перелічені ознаки є типовими як для гострої, так і хронічної форми. Гостра форма захворювання являє собою лімфоцитарний васкуліт із фібриноїдним некрозом, хронічна нагадує лейкоцитокластичний васкуліт.

Типовими клінічними проявами гострого ліхеноїдного параспоріазу, відомого також як хвороба Мухи – Габерманна, або PLEVA, є свербіж шкіри, іноді нездужання, головний біль, артралгії, субфебрильна температура. На тлі цієї загальної симптоматики з'являються дерматологічні ознаки: на шкірі тулуба та кінцівок виникають папули, папуловезикули з кірками й ерозіями. Прогноз сприятливий (через декілька тижнів настає регрес висипу) з можливим переходом у хронічну форму. Лікування гострого ліхеноїдного параспоріазу полягає в призначенні місцевих глюкокортикоїдів (ГК), антигістамінних засобів, еритроміцину (30-40 мг/кг/добу) протягом 4 тиж, проведенні ультрафіолетової терапії з використанням довжини хвилі 311 нм. У деяких випадках, особливо в дітей, можливі спонтанні ремісії.



Рис. 1. Симптом «облатки» при гострому ліхеноїдному параспоріазі

Фебрильна виразково-некротична форма хвороби Мухи – Габерманна трапляється дуже рідко, вона є варіантом PLEVA з некрозом і підвищенням температури тіла при нормальних рівнях С-реактивного білка. Для цієї форми характерний регрес висипки з утворенням рубців. Терапія передбачає призначення метотрексату в комбінації із системними ГК (метилпреднізолон 1-2 мг/кг/добу). Монотерапія ГК зазвичай недостатньо ефективна.

Хронічна форма параспоріазу (хвороба Юліусберга) розвивається після перенесеної гострої форми PLEVA чи може формуватися первинно. Зазвичай у хворого, який не має ніяких значних системних скарг, на шкірі тулуба з'являються дисеміновані овальні папули рожевого кольору з покриттям «лусочкою» в центрі. Регрес висипу спонтанний, але для цього може знадобитися декілька років.

Хвороба Юліусберга згодом може трансформуватися в Т-клітинну лімфому, тому пацієнти з цією патологією повинні перебувати на диспансерному спостереженні, а за наявності відповідних показань проходити контрольне обстеження з біопсією 2-3 рази на рік. Медикаментозне лікування цієї форми параспоріазу збігається з таким у разі PLEVA.

Рожевий лишай є відносно поширеним захворюванням (0,13%), пік захворюваності припадає на 10-40 років, причому у віковій структурі хворих діти раннього та грудного віку становлять менш як 5%. Найновіші дослідження вказують на наявність вірусів простого герпесу (ВІГ) 6 та 7 типів у хворих на рожевий лишай, але це не означає, що зазначені віруси безпосередньо уражають шкіру, зазвичай захворювання є реакцією шкіри на їх системну реплікацію.

Перші клінічні прояви рожевого лишая з'являються після перенесеної гострої інфекції, яка перебігала з розвитком фарингіту, збільшенням лімфовузлів і нездужанням. Характерною ознакою рожевого лишая є поява «материнської» бляшки з комірцем на периферії; в деяких випадках (5%) таких материнських бляшок може бути дві або три. За декілька днів з'являються дисеміновані плямисто-папульозні висипи у вигляді овалу, вже через декілька тижнів вони



Рис. 2. Ураження шкіри в пацієнта з хворобою Юліусберга

розповсюджуються за шкірними лініями за типом «різдвяної ялинки». Рожевий лишай може нагадувати дерматофітію, але лущення розташовується всередині плями. Діагностика захворювання не потребує проведення гістологічного дослідження, цей вид лабораторного дослідження виконується дуже рідко в тяжких випадках; у біоптатах шкіри виявляють вогнищевий паракератоз, спонгіоз, екзоцитоз еритроцитів, лімфогістіоцитарний запальний інфільтрат у дермі. Специфічної лабораторної діагностики не існує. Прогноз у разі рожевого лишая сприятливий: регрес висипки відбувається через 6-12 тиж, хворі не потребують ізоляції.

Диференційну діагностику проводять із дерматофітією гладкої шкіри, для котрої характерна наявність декількох вогнищ більшого розміру з лущенням на периферії, переважним ураженням голови. При вторинному сифілісі висипка локалізується на долонях і підшвах, голові; для підтвердження діагнозу потрібно проведення серологічних реакцій. Себорейна екзантема зазвичай турбує немовлят, при цьому ураження має інтертригінозний характер, локалізується на обличчі з типовими «себорейними ділянками», діагностика ґрунтується на клінічній картині. При параспоріазі формуються множинні бляшки більших розмірів, цьому захворюванню властивий тривалий хронічний перебіг, діагностика здійснюється на підставі гістологічних даних.

Лікування рожевого лишая передбачає призначення протисвербіжних засобів, використання місцевих ГК не доцільне; існують суперечливі дані щодо доцільності внутрішнього застосування еритроміцину (30-40 мг/кг/добу протягом 2-3 тиж).

Дитячий папульозний акродерматит (синдром Джанотті – Крості) у 85% випадків розвивається в дітей до 3 років; досить рідко його діагностують у немовлят і школярів. В основі синдрому Джанотті – Крості лежить судинна реакція, що спричинена імунними комплексами та не є специфічною для будь-якого інфекційного агента. Поки що збудник цієї патології достовірно не встановлений; розглядається можливий етіологічний зв'язок із вірусом Епштейна – Барр, цитомегаловірусом, ентеровірусом Коксакі, аденовірусом, парагрипом, ротавірусом, респіраторно-синтиціальним вірусом, ВПГ 6 типу, гепатитами А, В та С, вірусом імунodefіциту людини, щепленнями проти дифтерії, правця, кашлюка, паротиту, кору, гемофільної інфекції, туберкульозу, вірусу японського енцефаліту.

Діагностичними критеріями синдрому Джанотті – Крості вважають появу монотипних, плоских, рожевих/коричнуватих папул і папуловезикул, локалізованих на щоках, сідницях, розгинальних поверхнях верхніх та нижніх кінцівок. Висип розповсюджується



Рис. 3. Клінічний випадок рожевого лишая

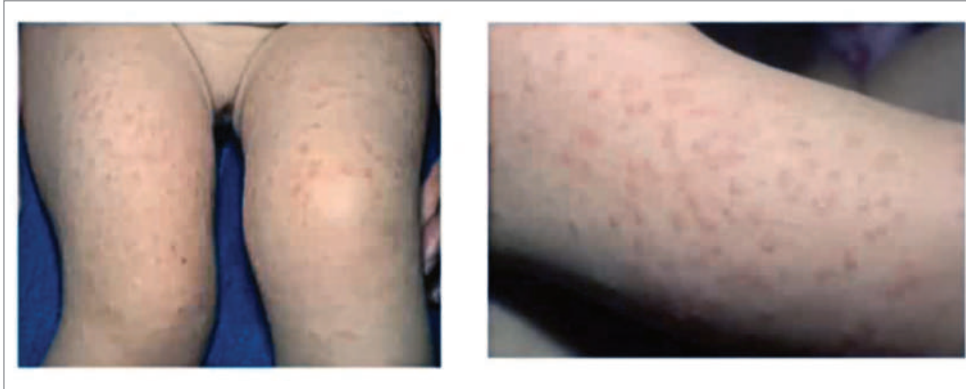


Рис. 4. Клінічний випадок синдрому Джанотті – Крості

симетрично, спостерігається понад 10 днів. Критеріями виключення є значна розповсюдженість висипки, лущення. Захворювання потрібно диференціювати з гістоцитозом клітин Лангерганса, для котрого характерні інтертригінозна та ретроаурикулярна локалізація, ураження волосистої частини голови, виражений свербіж. Додатково проводять диференційну діагностику з гострим і хронічним ліхеноїдним параспоріазом, пурпурою Шонляйна – Геноха.

Лабораторне обстеження дає неспецифічні результати у вигляді лімфоцитозу, лейкопенії, збільшення рівнів трансаміназ, під час гістологічного дослідження фіксують типову картину з псоріазиформною гіперплазією епідермісу, вогнищевим паракератозом, поверхневим лімфогістіоцитарним інфільтратом. Лікування полягає в призначенні симптоматичних засобів (антигістамінні ліки, місцеві ГК). Ізоляція хворого потрібна тільки за наявності виявленої інфекції, перебіг якої цього потребує. Прогноз сприятливий, шкірні зміни регресують протягом місяців, рецидиви спостерігаються досить рідко.

На **однобічну латерально-торакальну екзантему** (асиметричну перифлексоральну екзантему дитячого віку) частіше хворіють діти дошкільного та шкільного віку, пацієнти з ослабленим імунітетом, наприклад, після хіміотерапії. Ця хвороба є реакцією шкіри без специфічного збудника. Наявні повідомлення щодо її зв'язку з вірусом Епштейна – Барр, ВПГ 7 типу. Клінічними проявами є дрібні плями, які трансформуються в макулопапули, іноді з висівкоподібним лущенням. Зазвичай висип

починається з пахової ділянки, рідше – з пахової та розповсюджується на тулуб у дистальному напрямку. Діагностика здійснюється на підставі перелічених клінічних ознак, призначається симптоматична терапія. Диференційну діагностику проводять із контактно-алергічною екзантемою, яка раптово починається, супроводжується вираженим свербіжем, має характерну чітку морфологію екземи, в анамнезі є згадування на контакт з алергеном. Потрібно також виключити інтертригінозний дерматит (якому притаманні почервоніння, розповсюдження мацерації шкіри, вторинна кандидозна суперінфекція) та краснуху (первинні дисеміновані висипи у вигляді дрібних слабко еритематозних плям або макулоплям із мікролімфаденопатією).

Кільцеподібні еритеми являють собою гетерогенну групу захворювань, які рідко розвиваються в дитячому віці. Описано етіологічні асоціації з гепатитом, кишковими інфекціями сечових шляхів, автоімунними захворюваннями (тиреоїдит), паранеоплазмами (лімфоми, інтестинальні карциноми). Відцентрова кільцеподібна еритема

являє собою вогнища еритеми на тулубі та кінцівках; із часом попередні вогнища бліднуть, відтак з'являються нові. Захворювання має хронічний перебіг, може тривати декілька місяців і навіть років. Кільцеподібна еритема дитячого віку починається в ранньому віці з появи поліциклічної відцентрової фігурної еритеми; захворювання триває декілька місяців.



Рис. 5. Кільцеподібна еритема дитячого віку

У біоптаті шкіри виявляють виражений еозинофільний запальний інфільтрат за відсутності периферичної еозинофілії. Нейтрофільна фігурна еритема дитячого віку є варіантом кільцеподібної еритеми з дермальним нейтрофільним інфільтратом і лейкоцитоклазією. Етіологічні асоціації невідомі, прогноз сприятливий.

Кільцеподібний ліхеноїдний дерматит підлітків розвивається в дітей віком понад 10 років, характеризується появою еритематозних плям і бляшок із чіткими межами, переважно в паховій ділянці та на бокових поверхнях тулуба. Бляшки мають типову забарвлення: в центрі – гіпопигментація, на периферії – коричнювато-червона гіперпигментація. Діагностика ґрунтується на біопсії шкіри, під час гістологічного аналізу відзначають ліхеноїдний інфільтрат неклональних Т-клітин. Диференційну діагностику проводять із хронічною мігрувальною, інфекційною, маргінальною та багатоформною ексудативною еритемами, уртикарним васкулітом, червоним вовчаком, кільцеподібною формою псоріазу, дерматофітією гладкої шкіри, мутацією гену кріопіріну.

Отже, оскільки параінфекційні екзантеми є своєрідними специфічними шкірними реакціями, що розвиваються у відповідь на дію неспецифічних збудників, їх диференційна діагностика є складною та в більшості випадків потребує консультації дерматолога. Потрібно намагатися уникати поліпрагмазії, призначаючи ліки, та не застосовувати засоби, які не є доцільними з позицій доказової медицини.

Стрес у дитини: можливості фармакологічної профілактики

Наукові симпозиуми є своєрідним дзеркалом, яке чітко відображає сучасні події в житті суспільства. Кілька років тому медичне товариство активно розробляло заходи щодо боротьби з COVID-19, нині лікарі обговорюють можливості запобігання та лікування жаклих наслідків, пов'язаних із воєнними діями. Науково-практична конференція «Гастротандем: на стику дисциплін» висвітлювала особливості фармакологічної підтримки дорослих і дітей, які постраждали внаслідок російської агресії.

Член-кореспондент НАМН України, завідувачка кафедри дитячих і підліткових захворювань Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика (м. Київ), заслужений лікар України, експерт МОЗ України, доктор медичних наук, професор Галина Володимирівна Бекетова в рамках доповіді «Стрес: чи можна запобігти його негативному впливу на здоров'я дитини?» розкрила нюанси формування гострого та хронічного стресу в дітей під час війни. Згідно з результатами опитування (n=1721), проведеного після початку війни, 77% мешканців України віком 18-65 років відчувають стрес через проведення повномасштабних воєнних дій, 56% – через загрозу подальшої ескалації війни, 40% – через бойові дії поруч із місцем їх проживання, 36% – через значні фінансові труднощі.



Доповідачка зазначила, що стрес являє собою стан організму, що виникає у відповідь на різні види впливу внутрішнього та зовнішнього середовища, які виводять із рівноваги фізичні чи психологічні функції людини. До стресу може призвести не тільки нерве перенапруження, а й будь-який незвичний вплив (сильні емоції, різкі перепади температури, інфекції), тобто стрес – це реакція організму на сильне почуття або відчуття. Нобелівський лауреат фізіолог Ганс Сельє вважав стрес найважливішим процесом адаптації, який перш за все підвищує опірність організму і тренує його захисні механізми, та виділяв стрес гострий і хронічний.

Гострий стрес виникає в суперечливій ситуації, коли є невідповідність бажань реальним можливостям, що стає травмуючим фактором для людини й обумовлює необхідність різкої зміни стереотипів її діяльності. Він клінічно проявляється порушенням свідомості, мови/пам'яті, низкою емоцій (від страху, люті, гніву до жаху та апатії), тремором кінцівок, почервонінням/зблідненням шкіри, підвищенням серцебиття та тиску, спазмами судин і шлунково-кишкового тракту, потовиділенням, ознобом на тлі надмірного викиду глюкокортикоїдів та адреналіну, коли реалізується сценарій «бий або біжи!».

Під час хронічного стресу людина стикається не з інтенсивним впливом на психіку, який властивий гострому стресу, а з помірними чи слабкими подразниками, які діють тривало та постійно повторюються, реалізуючи сценарій «вода камінь точить». Фізичними ознаками хронічного стресу є постійна втома, поганий сон, головний біль, біль у грудях, животі; зазнає змін соціальна складова здоров'я: погіршується пам'ять, знижуються концентрація уваги, інтерес до життя та працездатність.

Ранніми клінічними ознаками стресу в дітей ясельного й дошкільного віку є безсоння і нічні жахіття та проблеми з харчуванням, а також злість, дратівливість, неконтрольований плач, тремтіння, страх самотності, тривога, повернення до дитячої поведінки. Діти молодшого шкільного віку мають поганий апетит, скаржаться на біль у животі, цефалгії, мають потребу часто ходити в туалет і вважають, що їх не люблять. Вони стають недовірливими, переживають щодо майбутнього, байдуже ставляться до школи та дружи. У підлітковому віці переважають скарги на головний біль, біль у шлунку, злість, відзначаються недовіра до світу, бунтарська поведінка, втрата ілюзій, низька самооцінка.

Для запобігання та нівелювання стресу в дитини потрібно створити умови для забезпечення спілкування з однолітками, які не бачили жаків війни, та доповнити харчовий раціон фізіологічними метаболічними засобами, які здатні посилити її стресостійкість. Ефективно допомагає подолати стрес достатня кількість в раціоні магнію, вітамінів С, Е, В₁, В₆, гліцину. Вони підтримують роботу гормонів, налагоджують нормальну роботу нервової й імунної систем, надовго дають ситість. Вітаміни С та В₁ не синтезуються в організмі, тому повинні поступати в організм з їжею або із саплементами. Вітамін С є потужним антиоксидантом, регулює окисно-відновні процеси, підвищує стійкість до інфекцій, має протизапальну та протиалергічну дію, регулює зсідання крові та проникність капілярів, активує всмоктування калію, заліза, вітамінів В₁, В₆, В₉, активує синтез колагену, а також кортизолу й нейромедіаторів, тобто чинить антистресову дію. Вітамін В₁ стимулює синтез елементів сполучної тканини й АТФ, відновлює процеси клітинного дихання, окислює алкоголь, є нейропротектором, синергістом вітамінів В₆ і В₁₂, коферментом в катаболізмі вуглеводів й амінокислот (зокрема, гліцину). Вітамін В₆ є фіксатором і транспортером магнію, що підвищує стресостійкість організму, синтезується в невеликій кількості мікрофлорою кишечника, бере участь у синтезі нейромедіаторів (адреналін, дофамін, ГАМК), регулює експресію генів транскрипції глюкокортикоїдів, знижуючи чутливість організму до стресу, є коферментом понад 140 реакцій метаболізму (глюкози, ліпідів, амінокислот таурину та гліцину). Гліцин міститься в молочних продуктах, м'ясі, печінці, рибі, яйцях, жирних сортах сиру, бобових культурах, гарбузі, шпинаті, ківі та бананах, волоських горіхах, арахісі,

фісташках. Він являє собою найпростішу заміну амінокислоту, що міститься в усіх тканинах та є регулятором обміну речовин широкого спектра дії. Гліцин є природним гальмівним медіатором, що зменшує виділення активуючої глутамінової кислоти та підвищує рівень гальмівної ГАМК. Він має антиоксидантну дію, забезпечує м'язи енергією, посилює функції мозку, запобігаючи розвитку хвороб Паркінсона й Альцгеймера, є головною амінокислотою структурного білка колагену, поліпшує розумову активність і пам'ять, а також якість сну та вважається природною альтернативою седативних засобів, покращує знешкодження токсинів (фенолу, кетонів, алкоголю), зменшує алкоольне ураження печінки, захищає серце, запобігає накопиченню метаболітів і розвитку ожиріння та цукрового діабету 2 типу, збільшує адаптаційні резерви та стресостійкість.



В арсеналі лікаря є фізіологічний комбінований метаболічний засіб для ослаблення негативного впливу стресу на здоров'я дитини. Це Doppelherz Kinder Гліцин + Вітаміни, кожна жувальна таблетка якого містить комплекс активних антистресових синергічних мікронутрієнтів: гліцин (50 мг), вітамін С (15 мг), вітамін В₁ (0,3 мг), вітамін В₆ (0,4 мг). Doppelherz Kinder Гліцин + Вітаміни може бути рекомендований у раціоні харчування дітей як додаткове джерело гліцину та вітамінів для зменшення психоемоційного напруження та стресу, підвищення розумової працездатності й нормалізації сну. Цей засіб можна застосовувати дітям від 3 років. Комплекс не містить штучних барвників, консервантів, глютену та лактози. Має приємний апельсиновий смак.

Дoppelherz Kinder Гліцин + Вітаміни характеризується високою ефективністю та безпечністю, зручністю застосування, німецькою якістю й економічною доступністю.

Підготувала Тетяна Мажина

Тахікардія в дітей: аналіз причин та алгоритм діагностики на первинній ланці

У лютому цього року відбулася науково-практична конференція «Family Medicine 2022», у межах якої пролунало чимало доповідей, присвячених особливостям надання медичної допомоги при тих чи інших захворюваннях і патологічних станах лікарями первинної ланки. Лікар-педіатр, дитячий кардіореєвматолог, сімейний лікар, кандидат медичних наук Анастасія Олександрівна Морозик докладно зупинилася на особливостях пошуку причин тахікардії в пацієнтів дитячого віку.

Доповідачка зазначила, що тахікардія в дітей може бути проявом цілої низки патологічних станів, причому деякі з них становлять серйозну небезпеку для життя. Тому лікарі первинної ланки мають добре знати, які тахікардії належать до життєзагрозливих. Слід пам'ятати, що всі скарги на тахікардію потребують швидкої оцінки стану пацієнта та серцевого ритму. У більшості випадків тахікардію, що загрожує життю, можна швидко виявити й ефективно лікувати.

Життєзагрозливі стани, проявами яких є тахікардія, можуть бути як серцевого, так і несерцевого походження (табл.).

Таблиця. Життєзагрозливі стани, проявами яких є тахікардія
Із боку серця
• Суправентрикулярна тахікардія
• Шлуночкова тахікардія
• Гіпертрофічна кардіоміопатія
• Перикардіальний випіт
Несерцеві стани
• Гіпоксія, гіпоглікемія
• Гіповолемічний шок
• Анафілаксія
• Токсини
• Сепсис
• Дизелектролітємія (гіперкаліємія, гіпокальціємія, гіпомангніємія)
• Феохромоцитома

Найпоширенішою симптоматичною тахікардією дитячого віку є **суправентрикулярна тахікардія (СВТ)**, на яку припадає близько 90% від усіх тахіаритмій. У новонароджених і немовлят частота серцевих скорочень (ЧСС) у разі СВТ становить зазвичай понад 220 уд./хв, у дітей старшого віку – понад 180 уд./хв. Найчастішою причиною СВТ у дітей є залучення допоміжних провідних шляхів. Клінічні прояви можуть бути досить різноманітними, починаючи від відсутності будь-яких скарг до кардіогенного шоку, та значною мірою залежать від тривалості СВТ.

Нерідко причиною розвитку СВТ є синдром Вольфа – Паркінсона – Вайта (синдром передчасного збудження шлуночків поза нападом), що характеризується скороченням інтервалу PR <120 мс, наявністю дельта-хвилі перед комплексом QRS, розширенням комплексу QRS >100 мс, вторинними змінами ST-T.

Шлуночкова тахікардія (ШТ) трапляється в дітей досить рідко. Вона може розвиватися внаслідок порушень електролітного балансу (гіперкаліємія, гіпокальціємія, гіпомангніємія), вроджених вад серця, міокардиту, ішемії міокарда, спричиненою вродженою аномалією, інтоксикацій.

Одним із варіантів ШТ є поліморфна шлуночкова тахікардія (tosades de points), яка пов'язана із синдромом подовження інтервалу QT. Останній може бути вродженим (часто асоціюється зі вродженою глухотою) або набути, що виникає найчастіше внаслідок електролітних порушень (гіперкаліємія, гіпокальціємія, гіпомангніємія). Небезпека поліморфної ШТ полягає в тому, що вона часто призводить до подальшого розвитку фібриляції шлуночків і раптової смерті.

Тахікардія може бути проявом тріпотіння передсердь, що розвивається за механізмом re-entry. Більшість дітей із тріпотінням передсердь мають аномалію розвитку серця.

Гіпертрофічна кардіоміопатія характеризується наявністю нерозширеного гіпертрофованого лівого шлуночка та перегородки. У дітей із гіпертрофічною кардіоміопатією можуть виникати напади серцебиття (тахікардії), синкопе й зупинка серця під час інтенсивних фізичних навантажень. Пацієнти із синкопе та тлі гіпертрофічної кардіоміопатії мають значний ризик раптової смерті.

Міокардит найчастіше буває вірусної етіології, спричиняється вірусами Коксаки й ентеровірусами. Клінічні ознаки міокардиту можуть включати непропорційну лихоманку тахікардію, прояви серцевої недостатності. Міокардит у дітей часто має прогресивний характер і призводить до розвитку кардіогенного шоку.

Перикардіальний випіт може виникати в пацієнтів з інфекційним перикардитом, тупою травмою грудної клітки.

Також важливо враховувати можливість несерцевих життєзагрозливих станів, які супроводжуються розвитком тахікардії. Найпоширенішими причинами несерцевої тахікардії є гіпоксія та гіпоглікемія, гіповолемічний шок (неадекватна перфузія тканин, спричинена крововиливом, втратою позасудинної рідини), порушенням електролітного балансу.

Тахікардія є ранньою ознакою сепсису або септичного шоку в дітей раннього віку. Вона часто розвивається при анафілаксії, а також унаслідок впливу токсичних речовин.

Синусова тахікардія нерідко супроводжує звичайні стани та може виникати при фізичних навантаженнях, лихоманці, анемії, тривожності, гіпервентиляційному синдромі, емоційному збудженні та болю. Також вона може розвиватися на тлі прийому певних речовин і лікарських засобів (кофеїн, ліки, дієтичні добавки, наркотичні речовини).

Тахікардію в дітей можуть спровокувати лікарські засоби, які широко використовують у педіатричній практиці. Зокрема, СВТ здатні зумовлювати салбутамол, антигістамінні препарати, тироксин, симпатоміметики (входять до складу назальних деконгестантів), псевдоєфедрин (входить до складу деяких протизастудних засобів). ШТ можуть спричинити серцеві глікозиди, препарати калію, симпатоміметики. Подовження інтервалу QT часто спостерігається при застосуванні азитроміцину, а також уведенні димедролу.

До інших станів, що супроводжуються синусовою тахікардією, слід віднести гіпертиреоз, гостру ревматичну лихоманку, хворобу Кавасаки. При гіпотиреозі спостерігається збільшення серцевого викиду, зумовленого збільшенням потреб периферичних тканин у кисні, а також зниження периферичного судинного опору.

Для того щоб з'ясувати причину тахікардії, насамперед потрібно якісно зібрати анамнез, який має включати відповіді на такі запитання:

- труднощі з годуванням немовлят (у немовлят із серцевою недостатністю під час годування можуть спостерігатися посилення потовиділення, тахіпноє або збудження);
- наявність чинників, що можуть спричинити розвиток тахікардії (лихоманка, анемія, фізичні навантаження);
- емоційний стан дитини перед появою тахікардії;
- нещодавній прийом медикаментів, інтоксикація, вживання кофеїновмісних напоїв, наркотичних речовин;
- вірусне захворювання або лихоманка в анамнезі в поєднанні з респіраторним дистресом або дисфункцією міокарда вказують на міокардит (особливо коли тахікардія непропорційна ступеню лихоманки та продовжує утримуватися після зниження температури тіла);
- нещодавно перенесена стрептококова інфекція в анамнезі (слід запідозрити ревматичну лихоманку);
- захворювання серця / операції на серці (збільшують ризик передсердної та шлуночкової тахіаритмії);
- сімейний анамнез раптової серцевої смерті або вродженої глухоти (підозра на синдром подовженого інтервалу QT і гіпертрофічну кардіоміопатію).

Згідно з рекомендаціями J. Naba, в батьків дитини з тахікардією також потрібно обов'язково уточнити:

- чи має дитина в анамнезі тахікардію або відомі серцеві захворювання;

- які початок і тривалість нинішньої хвороби дитини;
- чи є якісь інші симптоми (біль у грудях, серцебиття, задишка, зміна кольору шкіри, синкопе, зміна рівня свідомості);
- чи приймає дитина якісь ліки;
- чи має дитина алергію;
- чи є в родині проблеми із серцем, зокрема аритмії;
- чи виникає тахікардія в певний час (наприклад, під час активності, після їди, під час стресу);
- чи має дитина підвищення температури;
- чи були в дитини блювання або діарея (чи п'є дитина воду та яке в неї сечовивідання).

Огляд пацієнта з тахікардією має включати оцінку його гемодинамічної стабільності, життєвих показників (ЧСС, сатурація, температура), серцево-судинних ознак (наявність аритмії, зміна серцевих тонів або наявність патологічних шумів), оцінку змін із боку інших органів і систем (сухі слизові оболонки вказують на зневоднення або гіповолемію; їхня блідість – на анемію; тахіпноє, хрипи та гепатомегалія – на серцеву недостатність; головний біль і посилене потовиділення трапляються при феохромоцитомі; підвищення артеріального тиску та збільшення щитоподібної залози можуть вказувати на гіпертиреоз).

Якщо можна, слід виконати стандартне електрокардіографічне (ЕКГ) обстеження



А.О. Морозик

у 12 відведеннях як у стані спокою поза нападом, так і під час нападу тахікардії, добове ЕКГ-моніторування за Холтером, ехокардіографію.

Допоміжні методи обстеження включають:

- визначення рівнів електролітів у сироватці крові, глюкози та кальцію;
- дослідження рівнів гемоглобіну, ретикулоцитів;
- проведення загального аналізу крові;
- визначення рівнів тироксину (Т4), трийодтироніну (Т3), тиреотропного гормону в сироватці крові;
- дослідження рівнів тропонінів (I, T);
- встановлення титрів антистрептолізину О, антидезоксирибонуклеази й антигіалуронідази.

S. Mazor і співавт. рекомендують алгоритм пошуку причин тахікардії на рівні надання первинної медичної допомоги, зображений на рисунку 1. За наявності ознак шоку пропонують діяти за схемою, наведеною на рисунку 2. У дитини з помірною тахікардією та відсутністю будь-яких ознак шоку (більшість пацієнтів із тахікардією) слід застосувати діагностичний алгоритм, представлений на рисунку 3. Встановивши причину тахікардії, слід розпочати лікування основного захворювання.

Підготував В'ячеслав Килимчук

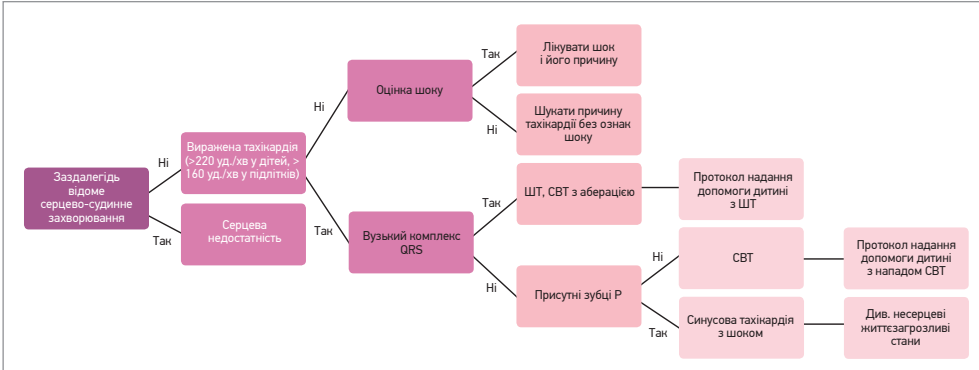


Рис. 1. Алгоритм пошуку причин тахікардії на первинній ланці

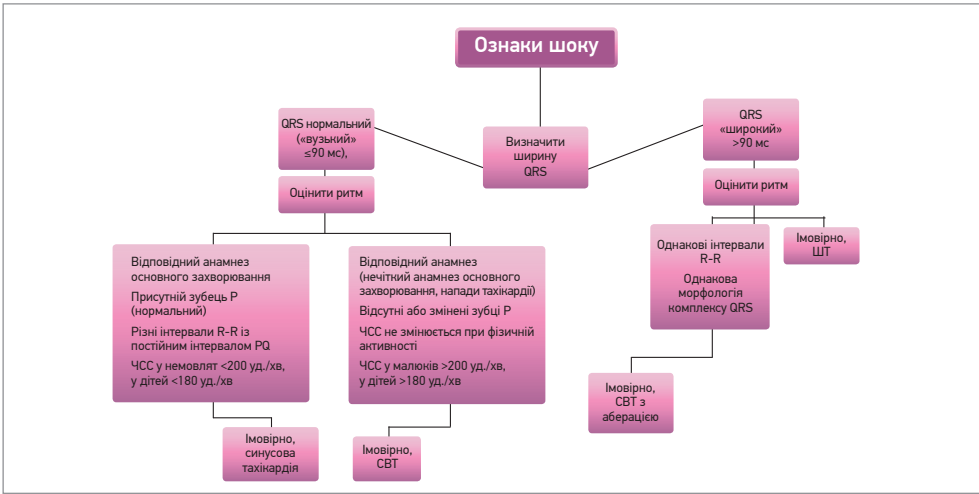


Рис. 2. Діагностичний алгоритм дій за наявності ознак шоку

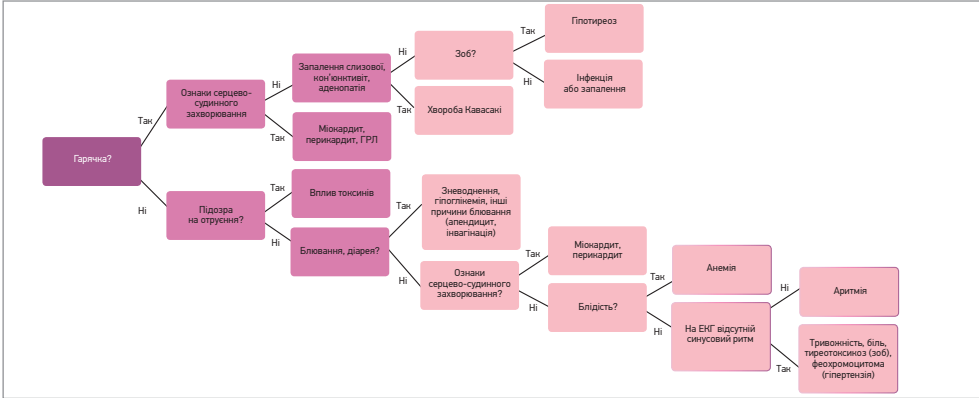


Рис. 3. Алгоритм дій у разі помірної тахікардії в дітей без ознак шоку

Синдром відтермінованого життя: сучасні можливості терапії

Незважаючи на ведення активних бойових дій на території нашої країни, наукове життя медичної спільноти бурхливо триває. Нещодавно з ініціативи Асоціації превентивної та антіейджинг медицини проведено онлайн-конференцію, в рамках якої практичні лікарі дізнавалися про особливості психологічних реакцій людини на війну й опановували можливості терапевтичної корекції різноманітних неврологічних, психіатричних розладів, спровокованих російською військовою агресією. З деякими психологічними станами, як-от синдром відтермінованого життя (СВЖ), значна більшість українських медиків має справу вперше.



Г.С. Бондаренко

Саме цьому питанню присвятила свою доповідь «Синдром відтермінованого життя. Як допомогти пацієнту в тяжкому психоемоційному стані» **невропатолог, кандидат медичних наук Ганна Сергіївна Бондаренко**. Доповідачка підкреслила актуальність зазначеної проблеми та надала результати соціологічного дослідження, проведеного неметодичною компанією «Рейтинг» майже одразу після початку війни. В опитуванні взяли участь 1000 громадян України віком >18 років з усіх областей нашої країни. Респондентів запросили оцінити рівень своєї агресивності, песимізму, розпачу та апатії за 5-бальною шкалою, де 1 бал – зовсім не відчуваю цього почуття, 2 бали – скоріше не відчуваю, 3 бали – і відчуваю, і не відчуваю, 4 бали – скоріше відчуваю,

5 балів – значно відчуваю. Крім того, всім опитаним пропонували надати відповідь на таке запитання: «Як би ви зараз визначили свою життєву позицію?». Незважаючи на ведення бойових дій, 47% респондентів вважають, що мають активну життєву позицію, 32% опитаних упевнені, що наразі у своєму житті вони майже нічого не вирішують, 18% мирних жителів охарактеризували власну життєву позицію ані активною, ані пасивною, 3% респондентів не змогли надати будь-якої відповіді на це запитання. Встановлено, що активну життєву позицію мають особи, котрі перебувають у західному (53%), центральному (48%) та південному (47%) регіонах України. Зазвичай це працездатні особи віком 18-35 (53%) або 36-50 (50%) років, чоловічої статі (51%), які працюють

офлайн (60%) чи мають віддалену роботу (66%). Переважна більшість респондентів, упевнених, що вони не здатні зараз що-небудь вирішувати у своєму житті, знаходяться у східному регіоні (48%) та є особами похилого віку (41%), жіночої статі (39%), пенсіонерами (48%).

На підставі отриманих даних були зроблені такі висновки: найскладніше до життя в умовах війни адаптуються пенсіонери, безробітні та ті, хто змінив своє місце проживання. Частіше впливу стресових факторів піддаються жінки (39%), ніж чоловіки (25%), при цьому найбільший рівень агресивності спостерігається в осіб похилого віку (>51 рік), найменший – у молоді. Українці, які тимчасово переїхали до іншого міста, мають нижчий рівень апатії, ніж ті, хто залишився в рідних домівках. Цей факт пояснюють необхідністю шукати прихисток і влаштовувати своє життя в іншому місці. У кращому емоційному стані знаходяться особи, житло яких пошкоджено, порівняно з тими, в кого воно уціліло; в найгіршому емоційному стані перебувають люди, котрі не знають, що сталося з їхніми домівками. Результати цього дослідження демонструють, що більшість мирного населення має ознаки СВЖ, тобто намагається відтермінувати звичайне мирне життя на деякий час і відновити його після закінчення війни.

СВЖ являє собою психологічний феномен, за яким людина постійно переживає за минуле чи майбутнє; вона не здатна жити у проміжку тут і зараз та чекає на закінчення війни, що не має конкретного терміну настання. Незважаючи на відсутність чітких критеріїв СВЖ, доведено, що цей феномен є різновидом стресу та предиктором розвитку посттравматичного стресового розладу (ПТСР), віддалених депресивних і тривожних розладів. Особи, які страждають на СВЖ, відчувають провину перед тими, хто більше постраждав, формулюють свої думки так: «Я не можу жити, як раніше, бо інші теж не можуть; багатьом гірше, ніж мені. Моя родина теж не має права на звичайне мирне життя. Потрібно терпіти, чекати, економити». Деякі хворі на СВЖ описують свій стан як життя «за склом», відзначаючи наявність байдужої відстороненості під час спостереження за життям інших. Пацієнти із СВЖ зосереджені на постійному очікуванні будь-якого фактора, здатного повернути попереднє життя: протягом усієї доби вони шукають новини, занурюються в соціальні мережі, месенджери в очікуванні пускового фальстарту. Особи

із СВЖ забороняють собі будь-які задоволення, байдужі до власної зовнішності, дратівливі до тих, хто їх оточує.

Виокремлюють декілька періодів у перебігу СВЖ: період очікування являє собою підготувальний етап, на котрому всі спогади спрямовані в минуле життя, а навколишнє сприймається як сіре, нудне, нікчемне, незначиме та позбавлене сенсу. Період досягнення має т. зв. точку відліку, певний поворотний момент, після якого все в житті має кардинально змінитися на краще, але ніхто не знає, коли саме настане цей жаданий момент. Період винагороди приносить жадане життя «після» і є ідеальним майбутнім, наповненим щастям, визнанням та успіхом.

Тривале перебування у СВЖ погано впливає на стан пацієнта, значно обмежуючи існування людини: зазвичай акцент робиться на одній сфері життя (кар'єра, сім'я, гроші, повернення додому), але інші аспекти опиняються поза увагою. Таке ставлення провокує появу низки сплечень невирішених проблем; постійне очікування тримає у напрузі, втрачені можливості, а також помилкові пріоритети роблять людину неготовою до змін і сприяють виникненню невротичних розладів.

На думку доповідачки, чинники, які сприяють розвитку стресу в біженців і переселенців, схожі на фактори, що зумовлюють стрес у військовослужбовців під час бойових дій. Вплив цих стресогенних чинників спричиняє розвиток психічної або психологічної травми, котра зумовлює суттєві зміни в душевному стані людини, порушуючи її настрій, самопочуття, сприйняття миру та відносини з тими, хто їх оточує, а також провокує появу сильної емоційної напруги. Затяжна хронічна психологічна криза асоціюється з небезпечною соціальною дезадаптацією, високим ризиком суїциду, розвитком психічного чи психосоматичного захворювання. Встановлено, що у 50-80% осіб, які перенесли тяжкий стрес, з'являються різноманітні порушення адаптації, серед яких перше місце займає ПТСР. У мирний час група пацієнтів із такою патологією нечисленна: протягом життя на ПТСР страждає 3,9% населення. ПТСР виникає як відтермінована та/або затяжна реакція на стресову подію або ситуацію винятково загрозливого чи катастрофічного характеру, здатна зумовлювати дистрес у будь-якої людини (катастрофи, війни, тортури, тероризм).

Ганна Сергіївна навела результати систематичного огляду та метааналізу, в якому оцінювалася поширеність ментальних розладів у переселенців, біженців

КРОКСЕН
Крок до життя!

Сприяє покращенню настрою,
надає життєвих сил,
сприяє адаптації
до складних умов
та заспокоєнню

Виготовлено в ЄС
БАН Не є лікарським засобом. Без ГМО.
Реєстраційне посвідчення № 3/8-A-4704-68322E від 30/01/2020

3y_

був КОЛМЕ, став МІДЗО®!

Невидима підтримка
у боротьбі з хронічним
алкоголізмом!

- **Безпечність** – не викликає загрозливих життю ускладнень при вживанні алкоголю
- **Більш «м'яка» дія**
- **Не має смаку, запаху та кольору**
- **Контрольований засіб**

Інформація для спеціалістів галузі охорони здоров'я.
Повна інформація про препарат міститься в інструкції для медичного застосування.

Склад: Діюча речовина: 1 крапля містить 3 мг активної речовини (ціанамід) 1 мл крапель містить активної речовини (ціанамід) 60 мг. **Допоміжна речовина:** кислота сорбінова, кислота оцтова, леводина, натрію ацетат тригідрат, вода для ін'єкцій. **Лікарська форма.** Краплі для перорального застосування. **Основні фізико-хімічні властивості:** безбарвна, прозора рідина зі слабким запахом оцтової кислоти. **Показання.** Лікування хронічного алкоголізму та профілактика рецидивів. **Протипоказання.** Тяжкі серцеві захворювання, захворювання дихальних шляхів зі зниженням функції дихання, серцева, печінкова, ниркова недостатність, підвищена індивідуальна чутливість до препарату. Печінкова енцефалопатія. **Важливо!** Застосування **з іншими лікарськими засобами та іншими видами взаємодії.** Слід уникати призначення препарату МІДЗО® разом з метродіазолом, ізоніазидом, фентоніном та іншими інгібіторами ацетилкохолінергічної системи, які можуть поглибити реакцію взаємодії з алкоголем. Після прийому дисульфіраму до застосування препарату МІДЗО® перерва має становити не менше 10 діб. МІДЗО® не сумісний із препаратами антагоністичної групи (в паралелізм та похідними класу). **Особливості застосування.** МІДЗО® можна розпочинати тільки під наглядом лікаря та з відома пацієнта. Можливе виникнення реакції на алкоголь, який міститься в деяких лікарських засобах і харчових продуктах. Лікування препаратом МІДЗО® можна розпочинати лише після закінчення 12 годин після останнього вживання алкоголю. З обережністю застосовувати препарат у випадках, коли реакція на одиницю прийому з алкоголем може призвести до ризику для здоров'я пацієнта: при гіпертиреозі, цукровому діабеті, епілепсії, серцево-судинних захворюваннях, бронхіальній астмі, гострому та хронічному нефриті. Довгострокове лікування слід уникати. Але за необхідності слід контролювати функцію щитовидної залози, оскільки були описані випадки гіпотиреозу. Рекомендовано проводити оцінку пацієнта кожні 6 місяців. Реакції на алкоголь. При одночасному прийомі з алкоголем виникають такі симптоми: прискорений шлунково-кишковий відтік, відчуття пульсації в голові та шні, мучота, тахікардія, утруднення дихання, слабкість, нечіткість зору, різке потовиділення, біль у грудях. У більш тяжких випадках – блювання, зниження артеріального тиску, пригнічення дихання, колапсостопний стан. Характер і ступінь тяжкості симптомів залежать від кількості вжитого алкоголю та прийнятого препарату. У тяжких випадках необхідно провести симптоматичну терапію, спрямовану на підтримку функцій дихальної та серцево-судинної системи, внутрішньовенне введення антигістаміних препаратів. **Застосування у період вагітності або годування груддю.** Протипоказано застосування препарату у період вагітності або годування груддю. **Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами.** Слід бути обережними при керуванні автотранспортом або робіт з іншими механізмами, оскільки препарат може спричинити сонливість, втоми. **Побічні реакції.** Препарат зазвичай добре переноситься, якщо жорни не вживає алкоголь. Побічні реакції зазвичай м'які і зникають без зупинки лікування. Характер та частота побічних реакцій з боку ендокринної системи. Рідко: гіпотиреоз. З боку нервової системи. Дуже рідко: депресія, сонливість. З боку статевих органів та молочної залози. Рідко: імпотенція. З боку органів чуття і зору, дівки у вухах. З боку травного тракту. Частіше нудота, дискомфорт у ділянці шлунка. З боку нирок та сечовидільної системи. Частіше підвищення сечовиділення. З боку шкіри та підшкірної тканини. Рідко: алергічні висипання, алергічний дерматит (через випадковий контакт з препаратом). **Залежність розлади.** Частіше підвищення втоми, сонливість, запаморочення, зниження апетиту. **Вплив на результати лабораторних досліджень.** Дуже рідко: тимчасовий лейкоцитоз, гранулоцитопенія, аліментарна анемія, які зникають після закінчення лікування. Були описані випадки виникнення у гепатопатіях включень, аналогічних тим, які спостерігають при абсцесі Лівора. Такі порушення зазвичай пов'язані з прийомом великих доз ціанаміду протягом тривалого періоду (більше 3 місяців) і зникають після припинення лікування. **Категорія відпуску:** За рецептом.

Заявник: ТОВ «ЗДРАВО». Виробник: СПЕЦІАЛІЗОВАНА ФАБРИКА ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ «ЗДРАВО» (ПІЛІСЬКА, ІТАЛІЯ). РП № UA/18507/01/01

zdravo

Система згортання крові в новонароджених: концепція гемостазу, що розвивається

Продовження. Початок у № 5-6.

Оскільки на скринінгові тести та факторні аналізи впливає велика кількість змінних, у т. ч. методи досліджень, реагенти й аналізатори лабораторії повинні (за можливості) встановлювати свої нормальні діапазони для новонароджених у різні терміни вагітності.

Оцінку стану плазмової ланки гемостазу проводять шляхом вимірювання окремо прокоагулянтних / антикоагулянтних компонентів за допомогою тестів часу згортання при додаванні різних активаторів. Основні тести – протромбіновий, активовані частковий тромбoplastиновий, тромбіновий часи (ПЧ, АЧТЧ, ТЧ). Жоден зі стандартних тестів насправді не імітує того, що відбувається *in vivo*, оскільки ці тести мають свої обмеження, пов'язані зі складом реагентів. У стандартних тестах використовують у край високі концентрації активаторів згортання, далекі від фізіологічних, що знижує чутливість системи (тести здатні реєструвати лише сильні зрушення у системі). Так само ані антикоагулянтна дія антитромбіну, ані протеїну С не може бути повністю імітована *in vitro*, оскільки ці білки активуються *in vivo* тромбомодуліном, розташованим на ендотеліальних клітинах. Реагенти та контрольні плазми, що використовуються в наборах для вимірювання ПЧ, АЧТЧ і ТЧ, не містять достатньої кількості таких активаторів. Часи згортання здатні свідчити про дефіцит прокоагулянтних компонентів, але не можуть показати, чи є дефіцит прокоагулянтів достатньо врівноваженим дефіцитом антикоагулянтів. Часи згортання, безумовно, є ефективними при дослідженні станів, пов'язаних із вродженими вадами прокоагулянтів (гемофілії, спадкові дефіцити), але набагато менш інформативними в дослідженнях станів, що характеризуються наявністю набутих дефіцитів (одночасно і про-, і антикоагулянтів). Так, навіть в абсолютно здорових новонароджених АЧТЧ і ПЧ є довшим в $\approx 1,5$ рази порівняно з нормальним діапазоном у дорослих. У більшості клінічних ситуацій такі показники тестів варто було б розглядати як індикатор гіпокоагуляційного стану та схильності пацієнта до кровотечі. Однак, незважаючи на суттєве подовження часів згортання, частота кровотеч у популяції здорових новонароджених є у край низькою. Крім того, концентрації та співвідношення антикоагулянтів і прокоагулянтів є відмінними (залежно від терміну гестації та супутніх ускладнень у новонародженого). Через неможливість оцінки ступеня збалансованості системи за допомогою стандартних тестів, що входять до рутинної коагулограми, лабораторна діагностика коагулопатій, предикція можливих тромбоблематичних ускладнень у новонароджених наразі дуже ускладнена.

Зміни тромбоцитарного, про- й антикоагулянтних факторів, фібринолізу (залежно від гестаційного віку) продемонстровано на рисунку 3.

D-димери

Концентрація D-димерів у крові новонароджених є суттєво підвищеною одразу

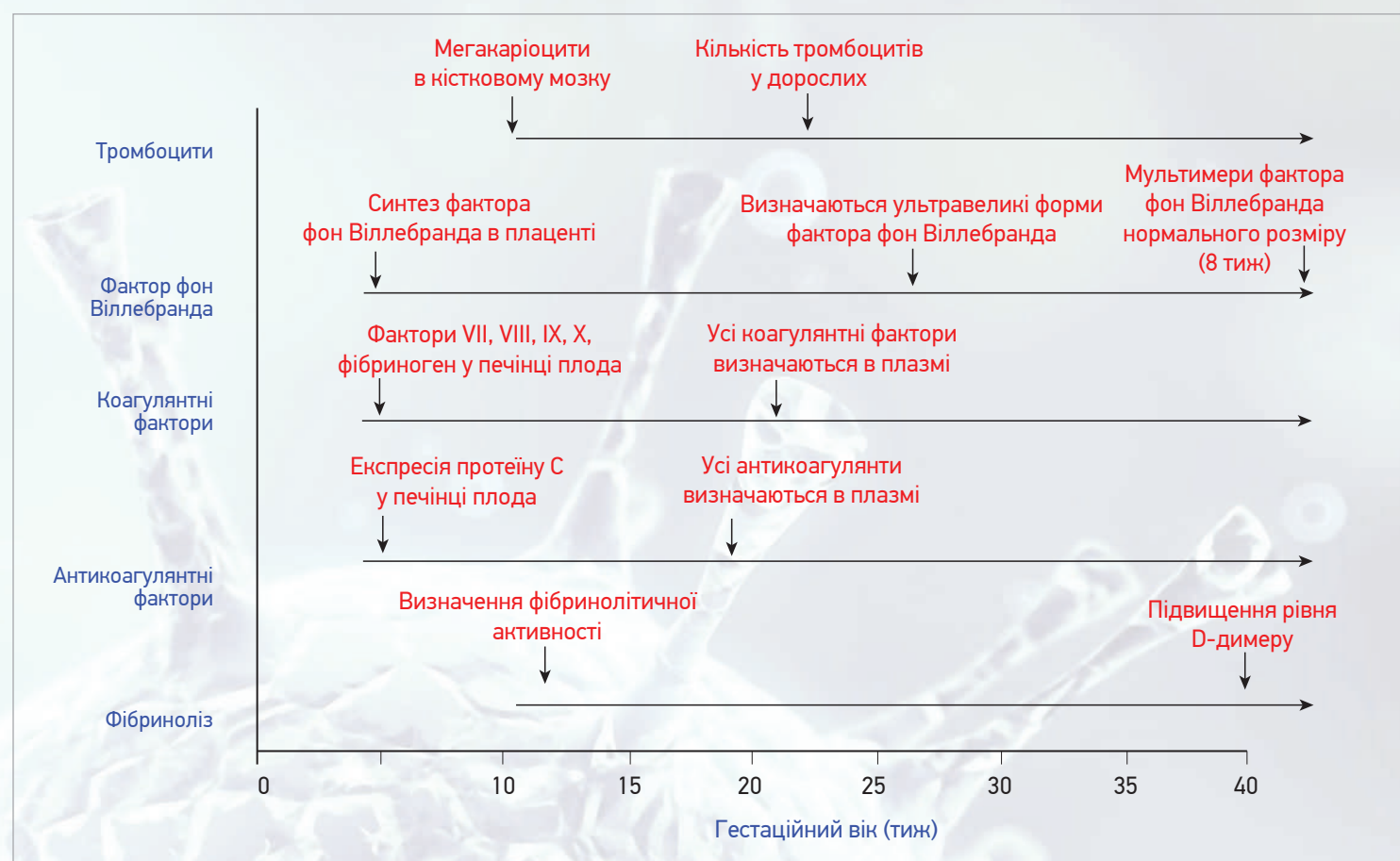


Рис. 3. Зміни тромбоцитарного, про- й антикоагулянтних факторів, фібринолізу (залежно від гестаційного віку)

після народження, має тенденцію до зниження протягом 1-го місяця життя, проте може залишатися підвищеною впродовж усього періоду дитинства, що незалежно підтверджують різні дослідники, однак пояснення цього явища наразі залишаються досить суперечливими. Підвищений уміст продуктів деградації фібрину, а також висока концентрація D-димерів спостерігаються у 65% здорових немовлят із нормальними термінами гестації, ймовірно, у відповідь на родовий стрес або перерізання пуповини. D-димери – досить велика молекула, тому трансплацентарний прохід є мало ймовірним. Інше можливе пояснення полягає у тому, що D-димери – індикатори слабкої активації згортання внаслідок судинних змін, як-от закриття венозної та артеріальної проток після народження. Ще один із імовірних механізмів – знижений нирковий кліренс D-димерів у новонароджених. Отже, орієнтація на показники концентрації D-димерів при прогнозуванні чи під час діагностики тромбоблематичних ускладнень у новонароджених не є надійною.

Глобальні тести гемостазу – це нове покоління методів, розроблених з метою найповнішої імітації умов згортання *in vivo*, що робить ці тести чутливими до ширшого діапазону порушень у системі гемостазу. Особливо важливим є застосування глобальних тестів у ситуаціях, коли відбувається одночасна зміна концентрації багатьох складових системи згортання, наприклад, у разі одночасного зниження концентрації факторів згортання та інгібіторів. Мета тестів – найповніша імітація згортання, тому такі аналізи часто одночасно враховують як тромбоцитарний, так і плазмовий гемостаз; саме через це суворого розподілу не існує.

Традиційні тести (ПЧ, АЧТЧ, ТЧ, фібриноген, АТІІІ, протеїн С, протеїн S) не відображають особливостей балансу

про- та антикоагулянтів у неонатальному віці. Інформативнішим методом є ТЕГ (тромбоеластографія), за допомогою якої можна отримати дані про характер утворення тромбу, його стабільність, міцність і зміну властивостей при фібринолізі. За даними ТЕГ можна виявити ранні ознаки внутрішньосудинного згортання, гіпокоагуляцію на тлі дефіциту прокоагулянтів, діагностувати порушення агрегації тромбоцитів і гіперфібриноліз, оцінити ефективність протизгортальної та антиагрегантної терапії. ТЕГ дозволяє виконувати дослідження в присутності терапевтичних концентрацій гепарину, не потребує великої кількості крові; крім того, можна отримувати результати значно швидше. На підставі даних ТЕГ розроблено інноваційний спосіб прогнозування кровотеч у недоношених з використанням 4-канального тромбоеластометра. В новонародженого з дуже низькою та екстремально низькою масою тіла на 1-2-гу добу життя за допомогою ТЕГ визначають показник X1 (30-хвилинний лізис згустку крові; LY30), а також з урахуванням виду респіраторної терапії X2 (назальний CPAP, Constant Positive Airway Pressure – 1 бал, ШВЛ – 2 бали) та концентрації кисню в повітрі, що вдихається, – X3 (fO2) розраховують показник Y за формулою: $Y = 8,288 - 0,081 \times X1 - 2,553 \times X2 - 0,056 \times X3$. При значенні $Y < 0$ ймовірність кровотечі є дуже високою.

Референтні діапазони для новонароджених

«Нормальні діапазони» для гемостазіологічних показників новонароджених відсутні через те, що у здорових нормальних новонароджених не беруть кров з метою визначення таких діапазонів (як це роблять за згодою здорових дорослих добровольців). Натомість у неонатальній гемостазіології використовуються «референтні інтервали».

Вони складаються зі значень від 5-го до 95-го перцентилів, складених з лабораторних тестів, проведених на новонароджених, які, як вважається, мають мінімальну патологію, що належить до конкретного лабораторного тесту, який розглядається, або з патологією, котра навряд значно вплине на результат цього тесту. Передумова, на якій заснована концепція референтного інтервалу, полягає у тому, що ці значення наближаються до нормальних діапазонів, хоча вони, за загальним визнанням, були отримані з клінічних причин, а не в здорових добровольців.

Докладно вивчити неонатальний гемостаз наразі не виходить, адже основна проблема полягає у складності набору великих когортних груп немовлят для дослідження, тому наукові роботи тривають роками. Різні дослідники навіть не мають збігів у своїх нормальних значеннях, розкид яких сягає десятків відсотків, а іноді відрізняється в рази.

Отже, Міжнародним товариством із тромбозів та гемостазу рекомендовано визначати (залежно від віку) референтні діапазони для кожної лабораторії відповідно до технічних умов.

Варто бути обережним у разі застосування референтних діапазонів в очікуванні подальших досліджень і створення протоколів, заснованих на доказах.

У таблиці 2 представлено характеристику деяких тестів гемостазу в новонароджених (зразок – периферична кров).

Показання для тестування новонароджених на дефекти гемостазу

Зазвичай тестування на дефекти гемостазу показане всім хворим новонародженим, у т. ч. новонародженим, госпіталізованим до відділення реанімації. Зокрема, скринінг проводиться в таких випадках:

Таблиця 2. Характеристика деяких тестів гемостазу в новонароджених (зразок – периферична кров)		
Параметр	Порівняння з дорослими	Досягнення значень дорослих (протягом...)
ПЧ	↑ 120-130% норми для дорослих	від 1 міс до 16 років
АЧТЧ	↑ 120-130% норми для дорослих	від 6 міс до 16 років
ТЧ	не відрізняється від дорослих або трохи ↑	-
Фібриноген	не відрізняється	-
D-димер	↑ до 800% норми для дорослих	знижуються до 120-140% норми дорослих протягом 1 міс; можуть залишатися підвищеними до 16 років
Фактор II	↓ 40-60% норми для дорослих	до 16 років
Фактор V	↓ 70-95% норми для дорослих	до 16 років
Фактор VII	↓ 65-85% норми для дорослих	до 16 років
Фактор VIII	не відрізняється	-
Фактор IX	↓ 30-50% норми для дорослих	до 16 років
Фактор X	↓ 40-50% норми для дорослих	до 16 років
Фактор XI	↓ 30-60% норми для дорослих	1 рік
Фактор XII	↓ 35-50% норми для дорослих	до 16 років
Прекалікреїн	↓ 30-40% норми для дорослих	6 міс
Високомолекулярний кініноген	↓ 50-60% норми для дорослих	6 міс
Антитромбін III	↓ 35-65% норми для дорослих	3 міс
Протеїн С	↓ 30-45% норми для дорослих	до 16 років
Протеїн S	↓ 30-55% норми для дорослих	1 міс
Кофактор гепарину II	↓ 30-50% норми для дорослих	6 міс
TFPI	↓ 50-55% норми для дорослих	до 16 років
α2-макроглобулін	↑ 130-170% норми для дорослих	до 16 років
Фактор фон Віллебранда	↑ 140-150% норми для дорослих	3 міс
Тканинний фактор	↑ 140-150% норми для дорослих	-

- будь-який новонароджений із кровотечею;
- сімейний анамнез спадкового порушення згортання крові (залежить від дефекту фактора згортання, тяжкості дефіциту);
- тяжке порушення обміну речовин, тяжкий респіраторний дистрес-синдром, дисфункція печінки чи інші сприятливі фактори за синдрому дисемінованого внутрішньосудинного згортання крові;
- новонароджені, матері котрих приймали протисудомні препарати, варфарин або протитуберкульозні препарати під час вагітності;
- всім новонародженим, які перенесли хірургічне втручання або біопсію тканин.

Тромбоз

- Вроджену тромбофілію слід підозрювати:
- у будь-якого новонародженого із клінічно значимим тромбозом, у т. ч. спонтанні тромботичні події, непередбачуваний або загальний венозний тромбоз, ішемічні ураження шкіри чи блискавична пурпура;
- при позитивному сімейному анамнезі неонатальної блискавичної пурпури.

Висновки

- ❶ Система згортання крові новонароджених кількісно та якісно відрізняється від такої у дорослих.
- ❷ Розвиток первинного гемостазу завершується до моменту народження, але формування сполучнотканинного та м'язового шарів судин у новонароджених запізнюється, що обумовлює підвищену ламкість і проникність капілярів, мінімальну скорочувальну здатність прекапілярів.
- ❸ Кількість тромбоцитів до народження практично відповідає нормальній кількості для дорослої людини, але агрегаційна активність цих клітин є зниженою. Відзначається неонатальна гіпореактивність тромбоцитів, яка може бути пов'язана з меншою кількістю щільних

- гранул і функціональними дефектами в α-гранулах.
- ❹ Здорові та доношені новонароджені схильні до гіпокоагуляції, що реєструються за тестами ПЧ, АЧТЧ і ТЧ, а це обумовлено недостатнім синтезом вітамін-К-залежних факторів згортання крові, а також транзиторною циркуляцією неонатального фібриногену.
- ❺ Під час лабораторного дослідження в здорових новонароджених виявляють нижчі рівні факторів II, VII, IX, X, XI, XII, прекалікреїну, високомолекулярного кініногену й антикоагулянтів АТ III, Протеїну С та S (від 30 до 50% від вмісту та активності в дорослих).
- ❻ Кількість фібриногену досягає фізіологічних значень, характерних для дорослих на 1-3-тю добу після народження (у зв'язку з участю в імунних реакціях). Однак його коагуляційна активність знижена, що може бути пояснено структурними особливостями молекули (фетальний фібриноген).
- ❼ Як у доношених, так і в недоношених новонароджених відзначається підвищення фактора VIII та фактора фон Віллебранда, які сприяють адгезії тромбоцитів.
- ❽ У перші дні життя антикоагулянтну активність практично на 80% забезпечує α2-макроглобулін, рівень якого при народженні є вдвічі вищим, ніж у дорослих.
- ❾ Референтні діапазони для новонароджених відрізняються від дорослих та варіюють залежно від гестаційного і постнатального віку.
- Отже, система згортання крові в новонароджених, опосередкована тромбоцитами та плазмовими факторами, є збалансованою і не виявляє тенденції ані до підвищення кровотечі, ані до зайвого тромбоутворення. Водночас через низький запас згортальних факторів гіперкоагуляція після 1-го тижня життя є нетривалою і в нормі не провокує тромбозів у зв'язку з недостатністю дії фізіологічних антикоагулянтів.**

Література

1. Andrew M., Paes B., Milner R. et al. Development of the human coagulation system in the full-term infant. Blood. 1987; 70 (1): 165-172.

2. Andrew M., Paes B., Milner R. et al. Development of the human coagulation system in the healthy premature infant. Blood. 1988; 72 (5): 1651-1657.

3. Andrew M., Vegh P., Johnston M., Bowker J., Ofosu F., Mitchell L. Maturation of the hemostatic system during childhood. Blood. 1992; 80 (8): 1998-2005.

4. Kuhle S., Male C., Mitchell L. Developmental hemostasis: pro- and anticoagulant systems during childhood. Semin Thromb Hemost 2003; 29: 329-38.

5. Toulon P. Developmental hemostasis: laboratory and clinical implications. Int J Lab Hematol 2016; 38: 66-77.

6. Israels S.J., Kahr W.H., Blanchette V.S., Luban N.L., Rivard G.E., Rand M.L. Platelet disorders in children: a diagnostic approach. Pediatr Blood Cancer 2011; 56: 975-83.

7. Sola-Visner M. Platelets in the neonatal period: developmental differences in platelet production, function, and hemostasis and the potential impact of therapies. Hematology Am Soc Hematol Educ Program 2012; 2012: 506-11.

8. Saxonhouse M.A., Garner R., Mammel L. et al. Closure times measured by the platelet function analyzer PFA-100 are longer in neonatal blood compared to cord blood samples. Neonatology 2010; 97: 242-9.

9. Murray N.A., Watts T.L., Roberts I.A. Thrombopoietin in the fetus and neonate. Early Human Development. 2000; 59 (1): 1-12.

10. Del Vecchio A., Motta M., Romagnoli C. Neonatal platelet function. Clinics in Perinatology. 2015; 42 (3): 625-638.

11. Murray N.A., Watts T.L., Roberts I.A. Endogenous thrombopoietin levels and effect of recombinant human thrombopoietin on megakaryocyte precursors in term and preterm babies. Pediatric Research. 1998; 43 (1): 148-151.

12. Sola M.C., Juul S.E., Meng Y.G., Garg S., Sims P., Calhoun D.A. et al. Thrombopoietin (Tpo) in the fetus and neonate. Early Human Development. 1999; 53 (3): 239-250.

13. Clapp D.W., Bailey J.E., Gerson S.L. Gestational age-dependent changes in circulating hematopoietic stem cells in newborn infants. The Journal of Laboratory and Clinical Medicine. 1989; 113 (4): 422-427.

14. Gruel Y., Boizard B., Daffos F., Forestier F., Caen J., Wautier J.L. Determination of platelet antigens and glycoproteins in the human fetus. Blood. 1986; 68 (2): 488-492.

15. Israels S.J., Odaibo F.S., Robertson C., McMillan E.M., McNicol A. Deficient thromboxane synthesis and response in platelets from premature infants. Pediatric Research. 1997; 41 (2): 218-223.

16. Corby D.G., O'Barr T.P. Decreased alpha-adrenergic receptors in newborn platelets: Cause of abnormal response to epinephrine. Developmental Pharmacology and Therapeutics. 1981; 2 (4): 215-225.

17. Mankin P., Maragos J., Akhand M., Saving K.L. Impaired platelet – Dense granule release in neonates. Journal of Pediatric Hematology / Oncology. 2000; 22 (2): 143-147.

18. Wasiluk A., Mantur M., Kemona Chetnik I., Szczepanski M., Warda J., Bochenko-Luczynska J. Does prematurity affect thrombocytopoiesis? Platelets. 2007; 18 (6): 424-427.

19. Saxonhouse M.A., Sola M.C., Pastos K.M., Ignatz M.E., Hutson A.D., Christensen R.D. et al. Reticulated platelet percentages in term and preterm neonates. Journal of Pediatric Hematology / Oncology. 2004; 26 (12): 797-802.

20. Linder N., Shenkman B., Levin E., Sirota L., Vishne T., Tamarin I. et al. Deposition of whole blood platelets on extracellular matrix under flow conditions in preterm infants. Archives of Disease in Childhood. Fetal and Neonatal Edition. 2002; 86 (2): F127-F130.

21. Weinstein M.J., Blanchard R., Moake J.L. and E.V. Moise K. Fetal and neonatal von Willebrand factor (vWF) is unusually large and similar to the vWF in patients with thrombotic thrombocytopenic purpura. British Journal of Haematology, 1989; 72 (1): 68-72.

22. Bernhard H., Rosenkranz A., Petritsch M., Kofeler H., Rehak T., Novak M. et al. Phospholipid content, expression and support of thrombin generation of neonatal platelets. Acta Paediatrica. 2009; 98 (2): 251-255.

23. Michelson A.D., Rajasekhar D., Bednarek F.J., Barnard M.R. Platelet and platelet-derived microparticle surface factor V/Va binding in whole blood: Differences between neonates and adults. Thrombosis and Haemostasis. 2000; 84 (4): 689-694.

24. Israels S.J., Daniels M., McMillan E.M. Deficient collagen-induced activation in the newborn platelet. Pediatric Research, 1990; 27 (4 Pt 1): 337-343.

25. Sitaru A.G., Holzhauser S., Speer C.P., Singer D., Obergfell A., Walter U. et al. Neonatal platelets from cord blood and peripheral blood. Platelets, 2005; 16 (3-4): 203-210.

26. Bednarek F.J., Bean S., Barnard M.R., Frelinger A.L., Michelson A.D. The platelet hyporeactivity of extremely low birth weight neonates is age-dependent. Thrombosis Research, 2009; 124 (1): 42-45.

27. Israels S.J., Rand M.L., Michelson A.D. Neonatal platelet function. Seminars in Thrombosis and Hemostasis, 2003; 29 (4): 363-371.

28. Schlagenhauf A., Schweintzger S., Birner-Gruenberger R., Leschnik B., Muntean W. Newborn platelets: Lower levels of protease-activated receptors cause hypoaggregability to thrombin. Platelets, 2010; 21 (8): 641-647.

29. Revel-Vilk S. The conundrum of neonatal coagulopathy. Hematology. American Society of Hematology. Education Program; 2012: 450-454.

30. Del Vecchio A., Stronati M., Franco C., Christensen R.D. Bi-directional activation of inflammation and coagulation in septic neonates. Early Human Development, 2014; 90: S22-S25.

31. Morphology Laboratory SEALS Haematology Randwick. Authorised by G. Rozenberg, Release: 30.10.2012.

32. Monagle P., Massicotte P. Developmental haemostasis: secondary haemostasis. Semin Fetal Neonatal Med, 2011; 16 (6): 294-300. doi: 10.1016/j.siny.2011.07.007. Epub 2011 Aug 26. PMID: 21872543.

33. Weinstein M.J., Blanchard R., Moake J.L., Vosburgh E., Moise K. Fetal and neonatal von Willebrand factor (vWF) is unusually large and similar to the vWF in patients with thrombotic thrombocytopenic purpura. Br J Haematol, 1989; 72:68e72.

34. Widdershoven J., Kollee L., van Munster P., Bosman A.M., Monnens L. Biochemical vitamin K deficiency in early infancy: diagnostic limitation of conventional coagulation tests. Helv Paediatr Acta, 1986; 41:195e201.

35. Key N.S., Negrier C. Coagulation factor concentrates: past, present and future. Lancet, 2007; 370: 439-448.

36. Miller B., Tosone S., Guzzetta N., Miller J., Brosius K. Fibrinogen in children undergoing cardiac surgery: is it effective? Anesth Analg, 2004; 99:1341e6.

37. Ignjatovic V., Ilhan A., Monagle P. Evidence for age-related differences in human fibrinogen. Blood Coagul Fibrinolysis, 2011; 22: 110-17.

38. Ling X., Delorme M., Berry L. et al. a-2-Macroglobulin remains as important as antithrombin III for thrombin regulation in cord plasma in the presence of endothelial cell surfaces. Pediatr Res, 1995; 37: 373-378.

39. Schmidt B., Mitchell L., Ofosu F.A. et al. a-2-Macroglobulin is an important progressive inhibitor of thrombin in neonatal and infant plasma. Thromb Haemost, 1989; 62: 1074-1077.

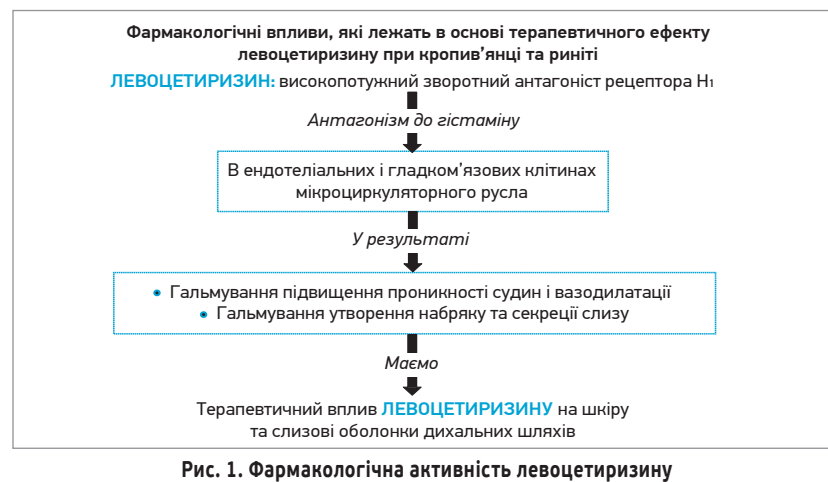
40. Kuhle S., Male C., Mitchell L. Developmental hemostasis: pro and anticoagulant systems during childhood. Semin Thromb Hemost, 2003; 29: 329-337.

Огляд ефективності та безпеки левоцетиризину в лікуванні кропив'янки

Левоцетиризин – антигістамінний препарат, ефективність якого доведена в разі як легкої, так і хронічної форми кропив'янки. Він характеризується швидшим початком дії та більшою її тривалістю, ніж багато інших доступних на ринку антигістамінних препаратів, і максимальним пригніченням індукованої гістаміном реакції, що відзначається протягом 2-4 год після введення препарату. Левоцетиризин також виявляє протизапальну дію в пацієнтів з алергічними розладами. Він не має клінічно значущого впливу на когнітивні та психомоторні функції, серцево-судинні параметри. Як препарат вибору левоцетиризин зазвичай добре переноситься дорослими, підлітками та дітьми з алергічними захворюваннями.

Кропив'янка є поширеним захворюванням шкіри, що часто призводить до зниження працездатності через стійкість клінічних симптомів, непередбачуваний перебіг і негативний вплив на якість життя [1]. Усунення виявлених етіологічних чинників та уникнення тригерів є першим кроком лікування [2]. Чимало досліджень продемонстрували, що основним медіатором, який бере участь у розвитку симптомів кропив'янки, є гістамін. У зв'язку з цим сучасні рекомендації розглядають пероральні антагоністи гістамінових рецепторів

(H₁-антигістамінні препарати) як першу лінію терапії кропив'янки [3]. Завдяки зв'язку з гістаміновими рецепторами ці препарати запобігають утворенню уртикарних елементів на шкірі та розвитку свербіжу. Тому на сьогодні першою лінією лікування кропив'янки є H₁-антигістамінні препарати другого покоління [2]. Левоцетиризин є потужним селективним антагоністом H₁-рецепторів гістаміну й належить до H₁-антигістамінних препаратів другого покоління, що забезпечує високу ефективність дії [4] (рис. 1).



Терапевтичні властивості левоцетиризину

- Низка досліджень демонструє виражену антигістамінну активність левоцетиризину щодо пригнічення реактивності гістаміну.
- Левоцетиризин має швидкий початок дії та, що не менш важливо, забезпечує тривалу ефективність протягом 24 год (рис. 2).
- У дослідженні Schoerke та співавт. левоцетиризин порівняно з фексофенадином продемонстрував швидший початок дії (30-90 хв проти 2 год), коротший час досягнення максимального ефекту (3-4 проти 3-6 год) і більшу тривалість дії (щонайменше 24 год проти близько 12 год) щодо впливу на висип, запалення та свербіж [5].
- У порівняльному дослідженні ефективності левоцетиризину давав змогу досягти суттєвого зменшення симптомів сезонного алергічного риніту вже в першу годину після застосування порівняно з 3 год, що потрібні для дії дезлоратадину. Крім того, через 24 год після першої дози та безпосередньо перед прийомом другої зменшення симптомів було значно кращим у пацієнтів, які отримували левоцетиризин, порівняно з дезлоратадином [4].
- Левоцетиризин чинить сприятливий вплив на загальну вираженість ознак і симптомів кропив'янки й алергічного риніту.
- У дослідженні Fang і співавт. левоцетиризин продемонстрував відчутне зменшення симптомів алергічного риніту та кропив'янки; близько 75% пацієнтів з АР і 80% пацієнтів із кропив'янкою повідомили про повне або помітне покращення окремих симптомів [3].
- Левоцетиризин забезпечує високу ефективність щодо зменшення симптомів кропив'янки у дітей [6].
- Зменшує на 60% кількість епізодів кропив'янки у дітей з atopією.
- Нівелює прояви загострень супутньої кропив'янки в дітей з atopічним дерматитом.
- Левоцетиризин характеризується вищою ефективністю та тривалішою

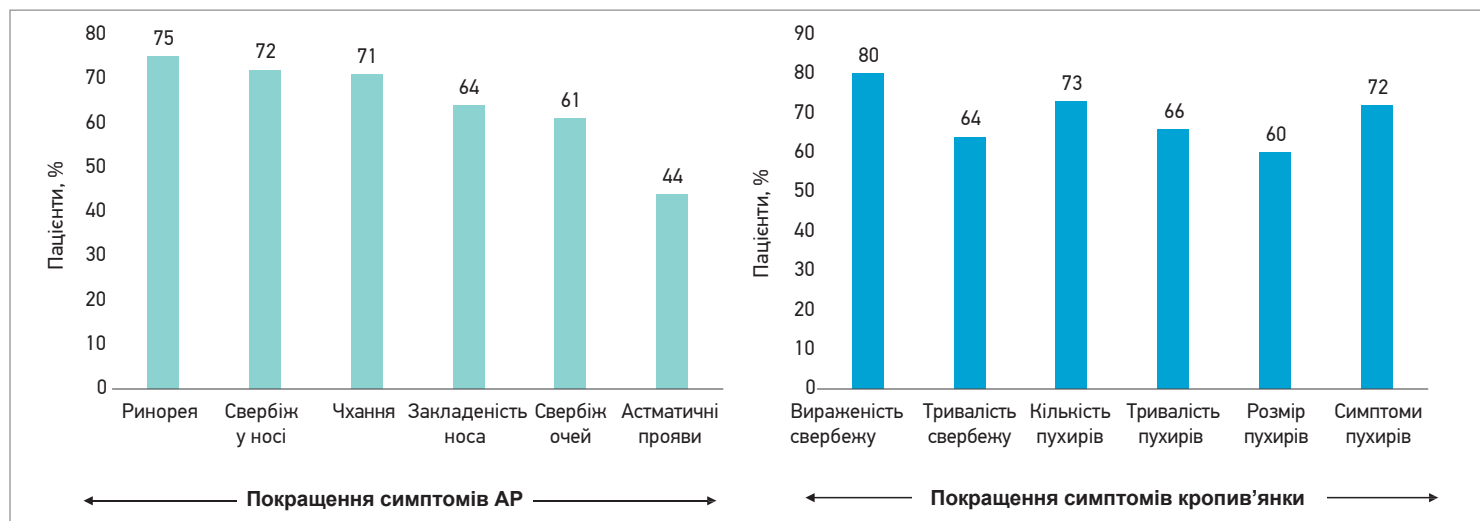


Рис. 2. Частка пацієнтів із покращенням симптомів алергічного риніту та кропив'янки

дією, ніж фексофенадин і дезлоратадин, щодо інгібування індукованого гістаміном утворення пухирів [4].

Левоцетиризин продемонстрував більш виражене покращення симптомів (свербіжу, кількості пухирів, максимального розміру пухирів), ніж біластин, у пацієнтів із хронічною спонтанною кропив'янкою [7] (рис. 3).

Збільшення дози левоцетиризину до 4 разів є ефективним і безпечним щодо серцево-судинних подій у хворих на кропив'янку, які важко піддаються лікуванню [8].

Левоцетиризин відіграє важливу роль у покращенні якості життя пацієнтів із кропив'янкою, демонструючи помітне покращення дерматологічного індексу якості життя (DLQI) [4].

Левоцетиризин характеризується хорошим профілем безпеки та переносимості [4].

Має невеликий об'єм розподілу, що забезпечує підвищену безпеку завдяки його незначному проходженню крізь гематоенцефалічний бар'єр і низькому зв'язку з відповідними церебральними рецепторами.

Фармакокінетичні властивості левоцетиризину майже не змінюються при

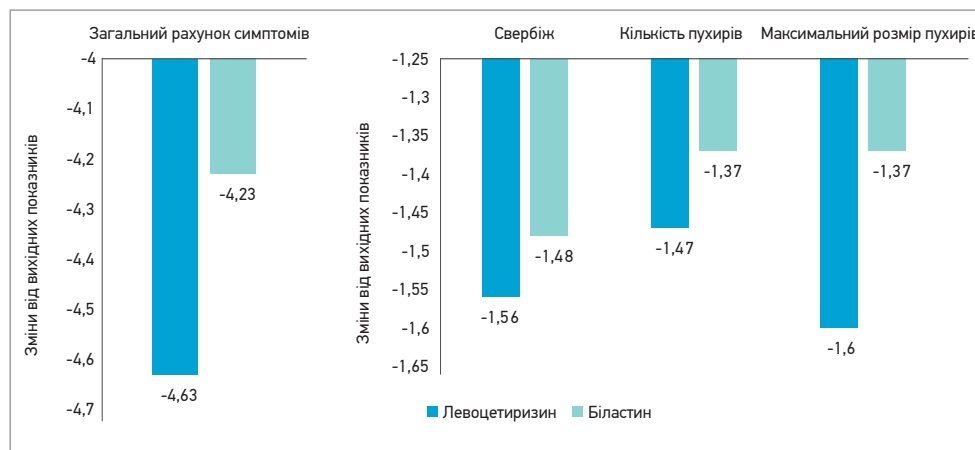


Рис. 3. Зміна загального рахунку симптомів та окремих симптомів кропив'янки на тлі лікування левоцетиризином і біластином

одночасному прийомі з іншими препаратами. Клінічні випробування не продемонстрували жодних змін із боку пам'яті, уваги та моторики на тлі прийому препарату.

Безпека левоцетиризину підтверджується відсутністю кардіотоксичних

ефектів і легким характером відомих побічних реакцій (утом, головний біль, запаморочення та сухість у роті) під час лікування, котрі загалом не впливають на самопочуття пацієнта навіть у разі тривалого прийому препарату.

Стаття друкується в скороченні.

Prasad G. et al. Levocetirizine – one of the most effective antihistamines in urticaria. International Journal of Scientific Study. 2021 May; 9 (2): 16-21.

Переклала з англ. **Наталія Александрчук**



Алерзин

левоцетиризин

ВІДЧУВАЙ БАРВИ ЖИТТЯ!

ПОКАЗАННЯ*

- Алергічний риніт
- Кропив'янка

СПОСІБ ЗАСТОСУВАННЯ ТА ДОЗИ*

Діти 2–6 років:

5 крапель (1,25 мг)
2 рази на добу

**Дорослі та діти
старші 6 років:**

20 крапель (5 мг) або
1 таблетка 1 раз на добу



*Інструкція для медичного застосування препарату Алерзин. Р.П. № UA/9862/01/01, № UA/9862/02/01. Умови відпуску: без рецепта. Діюча речовина: левоцетиризин дигідрохлорид. Протипоказання. Підвищена чутливість до левоцетиризину або до будь-якої іншої складової даної лікарської форми, або до будь-яких похідних піперазину. Тяжка форма хронічної ниркової недостатності (кліренс креатиніну) < 10 мл/хв). Побічні реакції. Сонливість, стомлюваність, головний біль, сухість у роті та інші. Прийом препарату слід припинити у разі появи будь-якого із побічних ефектів і коли причина його розвитку не може бути встановлена однозначно. Виробник. ЗАТ Фармацевтичний завод ЕГІС. Інформація для професійної діяльності лікарів та фармацевтів, а також для розповсюдження на конференціях, семінарах, симпозиумах з медичної тематики. Детальна інформація міститься в інструкції для медичного застосування. Контакти представника виробника в Україні: 04119, Київ, вул. Дегтярівська, 27-Г. Тел.: +38 (044) 496 05 39, факс: +38 (044) 496 05 38



СПІТОМІН®

життя без тривоги

буспірон

 Зменшення
симптомів тривоги

 Додаткова
антидепресивна дія

 Відсутність
залежності¹



¹Інструкція з медичного застосування.

Показання. Симптоматичне лікування тривожних станів з домінуючими симптомами: тривожність, внутрішній неспокій, стан напруження. **Фармакотерапевтична група.** Анксіолітики. **Фармакологічні властивості.** Механізм анксіолітичного ефекту буспірону відрізняється від механізму дії бензодіазепінів. Встановлено наявність у буспірону властивостей типових для анксіолітиків та антидепресантів. На відміну від бензодіазепінів, буспірон не викликає толерантності або залежності, а після завершення курсу лікування не розвиваються симптоми відміни. **Спосіб застосування та дози.** Дози ви-

значає лікар індивідуально для кожного пацієнта залежно від стану захворювання. На початку терапії призначати по 5 мг буспірону гідрохлориду 2–3 рази на добу. Для досягнення максимального терапевтичного ефекту добову дозу слід поступово підвищувати до 20–30 мг буспірону, розподілених на кілька окремих доз. Максимальна одноразова доза не повинна перевищувати 30 мг. Максимальна добова доза не повинна перевищувати 60 мг. Транквілізатори не можна застосовувати без контролю протягом тривалого часу. Якщо необхідне тривале застосування препарату (до 6 місяців), слід проводити ретельний медичний моніторинг. **Протипоказання.** Тяжкі захворювання печінки, тяжка

ниркова недостатність, епілепсія, підвищена чутливість до буспірону або до інших компонентів препарату. **Побічні реакції.** Запаморочення, безсоння, головний біль, підвищена втомлюваність. Відпускається за рецептом лікаря. **Р.П.** № UA/5603/01/01, № UA/5603/01/02.

Виробник: ЗАТ Фармацевтичний завод ЕГІС, Угорщина.

Для отримання більш детальної інформації, будь ласка, ознайомтесь з інструкцією з медичного застосування препарату. Інформація для професійної діяльності лікарів та фармацевтів, а також для розповсюдження на конференціях, семінарах, симпозіумах з медичної практики.

Контакти представника виробника в Україні:

04119, Київ, вул. Дегтярівська, 27-Т. Тел.: +38 (044) 496 05 39, факс: +38 (044) 496 05 38

