

Симптоматична гіперурикемія^{1*}



Мультисистемне захворювання Йти до мети. Щодня²⁻⁴

* Лікування хронічної гіперурикемії при захворюваннях, що супроводжуються відкладанням кристалів уратів, у тому числі при наявності тофусів та/або подагричного артриту в даний час чи в анамнезі.
1. Інструкція для медичного застосування препарату Аденурік® від 22.02.2019 р. зі змінами від 19.03.2024.
2. Tausche AK, et al. Rheumatol Int 2014;34:101-9
3. Khanna D, et al. Arthritis Care Res (Hoboken) 2012;64:1431-46
4. Richette P, et al. Ann Rheum Dis 2016;0:1-14



В дослідженні FAST лікування фебуксостатом не було пов'язане зі збільшенням смертності від ССЗ або з інших причин як в цілому, так і в підгрупі пацієнтів з ІМ, інсультом або ГКС в анамнезі.¹

Склад: діюча речовина: 1 таблетка, вкрита плівковою оболонкою, містить фебуксостату 80 мг або 120 мг; **Лікарська форма.** Таблетки, вкриті плівковою оболонкою. **Фармакотерапевтична група.** Лікарські засоби для лікування подагри. Лікарські засоби, що пригнічують утворення сечової кислоти. Код АТХ M04A A03. **Показання.** АДЕНУРІК® 80 мг та АДЕНУРІК® 120 мг: Лікування хронічної гіперурикемії при захворюваннях, що супроводжуються відкладанням кристалів уратів, у тому числі при наявності тофусів та/або подагричного артриту в даний час чи в анамнезі. АДЕНУРІК® показаний дорослим пацієнтам. **Протипоказання.** Гіперчутливість до активної речовини або до будь-якої іншої допоміжної речовини препарату, зазначеної у розділі «Склад». **Спосіб застосування та дози.** **Подагра.** Рекомендована доза АДЕНУРІКУ® становить 80 мг 1 раз на добу перорально, незалежно від прийому їжі. Якщо концентрація сечової кислоти в сироватці крові перевищує 6 мг/дл (357 мкмоль/л) після 2-4 тижнів лікування, слід розглянути підвищення дози АДЕНУРІКУ® до 120 мг 1 раз на добу. Ефект лікарського засобу виявляється досить швидко, що робить можливим повторне визначення концентрації сечової кислоти через 2 тижні. Метою лікування є зменшення концентрації сечової кислоти у сироватці та підтримка її на рівні менше 6 мг/дл (357 мкмоль/л). Тривалість профілактики нападів подагри рекомендована не менше 6 місяців. **Ниркова недостатність** - у пацієнтів з тяжким порушенням функції нирок (кліренс креатиніну <30 мл/хв) ефективність та безпеку лікарського засобу вивчено недостатньо. Пацієнтам із порушенням функції нирок легкого або помірного ступеня корекція дози не потрібна. **Виведення.** Фебуксостат виводиться з організму через печінку та нирками. Після перорального застосування ¹⁴C-фебуксостату у дозі 80 мг приблизно 49 % виводилося із сечею. Крім ниркової екскреції, приблизно 45 % дози виводилося з калом. Фебуксостат не слід застосовувати під час вагітності. **Побічні реакції.** Найчастішими побічними реакціями у клінічних дослідженнях (4072 пацієнти, що застосовували дозу від 10 мг до 300 мг), післяреєстраційних дослідженнях безпеки (дослідження FAST: 3001 учасник, який отримував, принаймні, дозу від 80 мг до 120 мг) та в процесі постмаркетингового нагляду у пацієнтів з подагрою були: загострення (напади) подагри, порушення функції печінки, діарея, нудота, головний біль, запаморочення, задишка, висипання, свербіж, біль у суглобах, біль у м'язах, біль у кінцівках, набряки та підвищена втомлюваність. Ці побічні реакції мали у більшості випадків легкий або середній ступінь тяжкості. **Категорія відпуску.** За рецептом. **Виробник.** Менаріні-Фон Хейден ГмбХ. Лейпцігер штрассе 7-13, 01097 Дрезден, Німеччина.

Інформація про рецептурний лікарський засіб для використання у професійній діяльності медичними та фармацевтичними працівниками.

Перед застосуванням, будь ласка, уважно ознайомтеся з повною Інструкцією для медичного застосування (повний перелік побічних реакцій, протиповазань та особливостей застосування) препарату Аденурік®, затвердженої наказом МОЗ України №464 від 22.02.2019 зі змінами від 19.03.2024 №467

Р.П. №UA/13527/01/01, №UA/13527/01/02.

Аденурік® є зареєстрованою торгівельною маркою «Teijin Limited» Tokyo, Japan

UA_Adn_01_2024_V1_Press. Затверджено до друку: 09.05.2024.

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



BERLIN-CHEMIE
MENARINI

Ф. Піані, Л. Аннесі, К. Боргі, Центр дослідження гіпертензії і кардіоваскулярного ризику, кафедра медичних і хірургічних наук, Болонський університет, Італія

Метаболізм сечової кислоти в патофізіології ішемічної хвороби серця: нові уявлення та інсайти

Поширеність гіперурикемії зростає у всьому світі. Підвищений рівень сечової кислоти (СК) в крові, навіть якщо він перебуває в діапазоні верхньої межі норми або дещо вищий (5,2-6 мг/дл), пов'язують із розвитком і прогресуванням серцево-судинних захворювань, як-от артеріальна гіпертензія (АГ), серцева недостатність, ішемічна хвороба серця (ІХС) [1, 2]. Ще в 1959 році було вперше описано зв'язок між гіперурикемією та ІХС [3], відтоді чимало досліджень підтвердили цю залежність.

Фенотипи гіперурикемії

Гіперурикемія може виникати через надмірне утворення СК або внаслідок її зниженого виведення [4]. Підвищена активність альдозоредуктази та ксантиноксидази (КО) призводить до зростання рівня СК в крові [5]. Надлишкове вироблення СК також спостерігається під час гострого розпаду пуринів, зокрема при деградації аденозинтрифосфату, ДНК та РНК. Відомо, що дієта з високим вмістом пуринів (наприклад, м'ясо, морепродукти) та фруктози, вживання алкоголю підвищують рівні СК [5, 6].

Крім того, гіперурикемія може бути наслідком посиленої реабсорбції або зниженого виділення СК нирковими канальцями, що трапляється при гіпотиреозі, метаболічному ацидозі, лікуванні деякими препаратами (наприклад, β-блокаторами, діуретиками, включно з фуросемідом і тіазидами, імуносупресантами, як-от циклоспорин, хіміопрепаратами, антиагрегантами на кшталт саліцилатів чи тикагрелору, нікотиновою кислотою тощо) [8, 9].

Деякі ліки, як-от омепразол, силденафіл чи топірамаат, можуть зумовлювати гіперурикемію через механізми, не пов'язані з роботою нирок [9]. Новий препарат для лікування дисліпідемії – бемпедоева кислота – також асоціюється з підвищеним ризиком гіперурикемії. Зрештою, на рівень СК впливають мікробіота кишечника та різні транспортні білки нирок і травного тракту, які беруть участь у регуляції її обміну [10].

Патофізіологічні механізми гіперурикемії

Існує кілька механізмів, які пояснюють зв'язок СК з ІХС.

СК загалом діє як антиоксидант, але всередині клітини може мати прооксидантний ефект через активацію ферментів, які продукують активні форми кисню [26]. СК здатна стимулювати перекисне окиснення ліпідів, що чинить прямий атерогенний вплив [27], а також зменшувати синтез оксиду азоту, порушуючи функцію ендотелію та судинний тонус [28].

СК підвищує секрецію різних судинно-активних й ангіогенних речовин, як-от ендотелін, тромбосан та ангіотензин II, як локально, так і системно [31, 32]. Порушення ангіогенного балансу під впливом СК може обмежувати компенсаторне розширення судин у відповідь на фізіологічні чи патологічні стимули, наприклад при нестабільній атеросклеротичній бляшці [33].

Високий рівень СК стимулює активність факторів росту, запальних цитокінів та інших молекул, що посилює запальний процес [34]. Крім того, СК пов'язана з підвищеною активацією ренін-ангіотензин-альдостеронової системи на місцевому й системному рівнях [35].

Усі ці механізми не залежать від утворення кристалів СК. Однак, якщо рівень СК перевищує 6 мг/дл, вона починає кристалізуватися, утворюючи моноурат натрію (МУН).

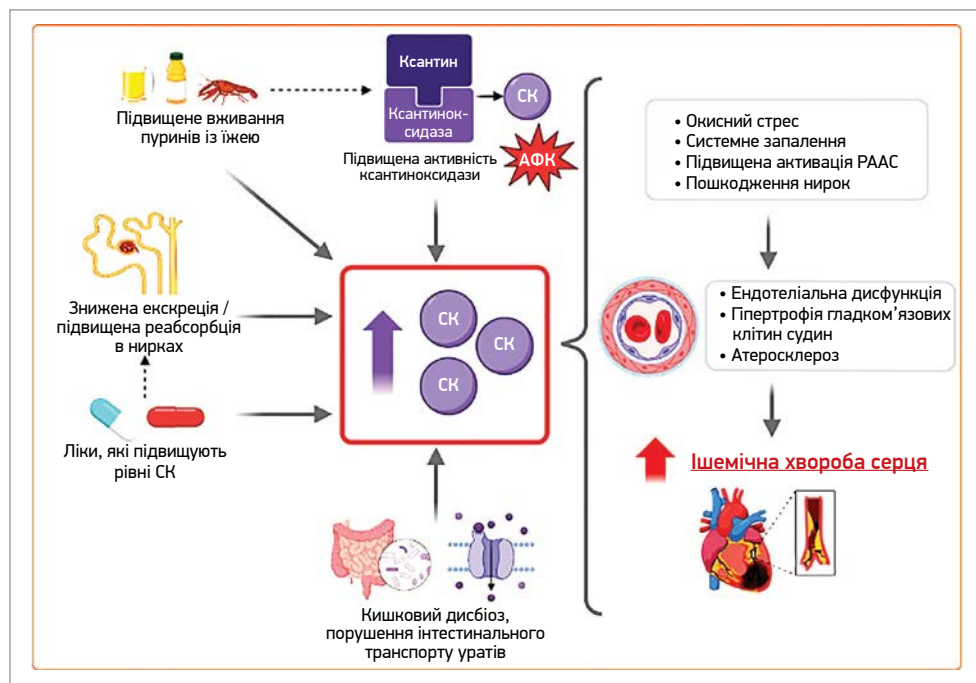


Рис. Причини і наслідки гіперурикемії

Примітки: на лівій стороні рисунка – поширені причини гіперурикемії, на правій стороні – основні патофізіологічні шляхи, які призводять до судинної дисфункції та ІХС. РААС – ренін-ангіотензин-альдостеронова система; АФК – активні форми кисню.

За даними нового дослідження з використанням двоенергетичної комп'ютерної томографії, майже у 2% пацієнтів із коронарними бляшками виявлено бляшки, які містять відкладення уратів, а в 19,3% випадків були наявні змішані бляшки, де поєднувався атеросклероз і відкладення СК [36].

Відомо, що МУН підвищує ризик ІХС у пацієнтів із подагрою [37]. Кристали МУН можуть також відкладатися в нирковій паренхімі, спричиняючи подагричну нефропатію, що порушує функцію нирок і підвищує ризик розвитку хронічної хвороби нирок (ХХН) [38]. Своєю чергою, ХХН не лише підвищує ризик розвитку ІХС, а й погіршує її клінічний перебіг [39].

Огляд основних причин гіперурикемії та патофізіологічних механізмів розвитку ІХС наведено на рисунку.

Епідеміологічні дослідження

Гіперурикемію виявляють у кожного четвертого пацієнта з гострим коронарним синдромом [40]. Проте рутинна оцінка сироваткового рівня СК при коронарних синдромах і його використання для прогнозування перебігу захворювання чи вибору терапії залишається суперечливим питанням через різні результати епідеміологічних досліджень і відсутність великих контрольованих досліджень із переконливими висновками. Американські рекомендації з ведення ІХС узагалі не згадують про вимірювання СК, натомість європейські настанови рекомендують оцінювати СК насамперед у контексті функції нирок, оскільки гіперурикемія може її порушувати [41, 42].

Великі епідеміологічні дослідження, як-от NHANES, JCAD, URRAN, Rotterdam Study, виявили позитивний зв'язок між рівнем СК і розвитком чи наслідками ІХС, зокрема з ризиком серцево-судинної смерті [43-47].

Великий метаналіз з охопленням понад 400 тис. пацієнтів підтвердив, що гіперурикемія незалежно пов'язана як із частотою ІХС, так і зі смертністю від неї: із кожним підвищенням СК на 1 мг/дл загальний ризик смерті зростає на 12% [48].

Stack і співавт. описали окремих і сумарний вплив подагри й СК на загальну та серцево-судинну смертність [52]. Було встановлено, що ризик смерті в пацієнтів із подагрою зростає навіть за нормального або помірно підвищеного рівня СК (<6,0 мг/дл). Дані з бази Multiple Risk Factor Intervention Trial вказали на гіперурикемію як на незалежний фактор ризику гострого інфаркту міокарда [53]. Інше дослідження також засвідчило підвищений ризик смерті від усіх причин і фатальних коронарних подій в осіб із подагрою в анамнезі [54].

Підвищений рівень СК може передувати розвитку АГ та ХХН, тим самим підвищуючи ризик ІХС [11]. Також показано, що СК опосередковує вплив ожиріння на розвиток АГ [55].

Кілька досліджень продемонстрували, що сироватковий рівень СК безпосередньо пов'язаний із перебігом госпіталізації кардіоваскулярних хворих (наприклад, з розвитком фібриляції передсердь, тривалістю перебування в стаціонарі) та довгостроковими наслідками, як-от серцево-судинна смерть [63].

Цікаво, що гіперурикемія через надмірну активність КО має більше значення для розвитку ІХС, ніж гіперурикемія внаслідок зниженого виведення СК [56-61].

Лікування гіперурикемії

На сьогодні лише японські настанови чітко рекомендують призначення уратознижувальних препаратів пацієнтам із високим серцево-судинним ризиком або гіперурикемією без подагри [69].

Уратознижувальні препарати діють на різні мішені. З огляду на те, що ключову роль у розвитку ІХС відіграють саме оксидативний стрес і надмірна активність КО, а не підвищений рівень СК як такий, для зниження кардіоваскулярного ризику доцільніше застосовувати інгібітори КО замість урикозуричних засобів.

У дослідженні FREED пацієнти з безсимптомною гіперурикемією, які отримували сучасний інгібітор КО фебуксостат, мали нижчі показники цереброваскулярних, кардіоваскулярних і ниркових подій, а також загальної смертності [74].

Натомість алопуринол у дослідженні ALL-HEART у пацієнтів з ІХС, але без подагри в анамнезі не знижив ризик нефатального інфаркту міокарда, інсульту чи серцево-судинної смерті порівняно зі стандартною терапією [77].

Висновки

● Гіперурикемія – як із подагрою, так і без неї – є важливим незалежним фактором ризику розвитку та прогресування ІХС.

● Сироватковий рівень СК є надійним прогностичним маркером у пацієнтів з ІХС і пов'язаний як із клінічними проявами хвороби на момент звернення, так і з коротко- й довгостроковими наслідками, включно з погіршенням функції нирок, що, своєю чергою, істотно впливає на перебіг ІХС.

● Для зниження кардіоваскулярного ризику, зокрема профілактики розвитку ІХС та її ускладнень, доцільно застосовувати інгібітори КО із продемонстрованими перевагами, як-от фебуксостат.

● Необхідні подальші дослідження для вивчення фенотипів гіперурикемії та виявлення пацієнтів із надмірною активністю КО, які можуть отримати найбільшу користь від лікування інгібіторами КО, навіть якщо сироватковий рівень СК у них перебуває в межах норми.

Джерело: Piani F., Annesi L., Borghi C. New Insights into Uric Acid Metabolism in the Pathophysiology of Ischaemic Heart Disease. Eur. Cardiol. 2025 Jun 12; 20: e18. doi: 10.15420/eur.2024.30. PMID: 40556645; PMCID: PMC 12186164.

Адаптований переклад підготував
Олексій Терещенко



ДОВІДКА «ЗУ»

Аденурик® – оригінальний фебуксостат європейського виробництва («Менаріні-Фон Хейден ГмбХ», Німеччина) з багаторічним досвідом успішного застосування в Україні та світі. Аденурик® показаний для лікування хронічної гіперурикемії при захворюваннях, які супроводжуються відкладанням кристалів уратів, у т. ч. за наявності тофусів та/або подагричного артриту зараз чи в анамнезі.

Сучасні експертні настанови підкреслюють, що контроль рівня СК має бути позитивним. З огляду на нові дані щодо зв'язку між СК та ІХС призначення фебуксостату може розглядатись як ефективна стратегія довгострокового зниження серцево-судинних ризиків у пацієнтів із гіперурикемією навіть за відсутності клінічних проявів подагри.



ПЕРЕХРЕСНО-ЗШИТА
ГІАЛУРОНОВА КИСЛОТА 0,4%

ГІЛАЙС® X

ЗАХИСТ ТА ТРИВАЛЕ
ЗВОЛОЖЕННЯ
ОЧЕЙ

Сприяє клітинній регенерації
та репарації

Забезпечує більш тривале
зволоження та змашувальну дію

Не містить консервантів

Сумісний з контактними лінзами

Препарат вибору для лікування
ХСО та пошкоджень рогівки



КИЇВСЬКИЙ ВІТАМІННИЙ ЗАВОД
Якість без компромісів!

Сертифікат відповідності (№ UA.MD.573-24, редакція 02 від 01.04.2025). Не є лікарським засобом.

Виробник: С.О.С. Фармацевтічі, Віа Модена 15, 40019 - Сант'Агата Болоньєзе (BO), Італія
C.O.C. Farmaceutici S.r.l., Via Modena 15, 40019 - Sant'Agata Bolognese (BO) Italy

Уповноважений представник в Україні:
АТ «Київський вітамінний завод».
Місцезнаходження: Україна, 04073, м. Київ,
вул. Копилівська, 38.



С.Є. Мінакова, к.м.н., лікар-офтальмолог вищої категорії, м. Одеса

Очні краплі Гілайс® X — нові можливості перехресно-зшиті із сечовиною високомолекулярної 0,4% гіалуронової кислоти



С.Є. Мінакова

Синдром сухого ока (ССО), або сухий кератокон'юнктивіт, – це багатофакторне захворювання слізної оболонки та поверхні ока, яке призводить до симптомів дискомфорту та порушень зору, пов'язаних із нестабільністю слізної плівки та потенційним пошкодженням епітелію рогівки (Lemp M.A. et al., 2007). ССО супроводжується підвищеною осмолярністю слізної плівки та запаленням поверхні ока. Якщо не лікувати цей стан, він може спричинити біль, виразки, рубці на рогівці та навіть зниження гостроти зору (Lemp M.A. et al., 2007).

У 2017 р. Товариство слізної плівки та поверхні ока (TFOS) опублікувало результати другого семінару з питань сухого ока (DEWS II) у низці консенсусних статей щодо визначення, діагностики, патофізіології та лікування ССО (Nelson J.D. et al., 2017; Craig J.P. et al., 2017; Willcox M.D. et al., 2017; Bron A.J. et al., 2017; Belmonte C. et al., 2017; Wolffsohn J.S. et al., 2017; Jones L. et al., 2017; Gomes J.A. et al., 2017).

DEWS II визначило сухість ока як «багатофакторне захворювання поверхні ока, що характеризується втратою гомеостазу слізної плівки та супроводжується очними симптомами, при яких етіологічну роль відіграють нестабільність і гіперосмолярність слізної плівки, запалення та пошкодження поверхні ока, а також нейросенсорні порушення». Концепція порушення гомеостазу слізної плівки вважається об'єднуючою характеристикою хвороби сухого ока (DEO), яка потім класифікується за наявністю або відсутністю симптомів (симптомна чи безсимптомна), а також за етіологією (дефіцит водянистої вологи чи випаровувальна сухість ока) (Wolffsohn J.S. et al., 2017). DEWS II пропонує поетапне лікування ССО, в якому очні мастила (штучні слюзи) відіграють центральну роль і вважаються такими, що замінюють або доповнюють природну слізну плівку (Jones L. et al., 2017). Очні краплі з ГК пропонуються як варіант для підвищення в'язкості сліз і покращення змащення завдяки їхнім ньютонівським властивостям розрідження (Jones L. et al., 2017).

Всупереч консенсусу DEWS II Азійське товариство сухого ока (ADES) обмежує визначення сухого ока наявністю симптомів дискомфорту або порушення зору (Tsubota K. et al., 2017). ADES визнає, що гіперосмолярність не обов'язково є передумовою сухого ока, але часто є наслідком зниження частоти моргання, наприклад, у працівників відеотерміналів, внаслідок чого в цих пацієнтів розвивається запалення очної поверхні (Niederhorn J.Y., 2006). Відповідно, ADES визначає сухість ока як «багатофакторне захворювання, яке характеризується нестабільною слізною плівкою, що спричиняє різноманітні симптоми та порушення зору, потенційно супроводжувані пошкодженням поверхні ока» (Tsubota K. et al., 2017). ADES класифікує сухість ока на три категорії: дефіцит водянистої вологи, підвищене випаровування та знижена змочуваність, визнаючи, що порушення глікокаліксу апікальних епітеліальних клітин рогівки призводить до зниження властивостей зв'язування води та змащування поверхні ока (Tsubota K. et al., 2020). Вважається, що секреторні, а також мембранозв'язані муцини відіграють важливу роль у нестабільності слізної плівки, і наявні клінічні докази того, що цей основний механізм може бути покращений місцевими секретагогами, такими як очні краплі диквафасол і ребаміпід. З огляду на це ADES розробила стратегію лікування, орієнтованого на слізну плівку (TFOT), де очні краплі з гіалуронатом показані для лікування сухого ока з дефіцитом водянистої вологи, а очні краплі із секретарогами можуть бути призначені для всіх трьох категорій сухого ока (Tsubota K. et al., 2020).

У світі налічується понад 140 млн користувачів контактних лінз, і багато з них страждають від ознак і симптомів ССО, включно з дискомфортом, сухістю та почервонінням очей (Stapleton F. et al., 2017). Клінічні дослідження показали поширеність дискомфорту від 10 до 50% у користувачів контактних лінз. Серед зареєстрованих симптомів відчуття сухості очей є найпоширенішим (Markoulli M. et al., 2017). Крім того, користувачі контактних лінз скаржаться на різні види дискомфорту, пов'язаного з контактними лінзами. Очні краплі є засобом першої лінії лікування багатьох причин подразнення очей, зменшуючи тертя між повіками та рогівкою (Kathuria A. et al., 2021).

Найбільше опублікованих клінічних результатів вказують на те, що очні краплі на основі гіалуронової кислоти (ГК), зокрема ГК дуже високої молекулярної маси, не лише діють як водозв'язуючі мастила, а й можуть активно впливати

на основні патофізіологічні механізми захворювань поверхні ока (Beck R. et al., 2021; Kojima T. et al., 2020). Для обговорення проблеми ССО та застосування препаратів ГК необхідно зупинитися на розумінні гомеостазу поверхні ока.

Гомеостаз поверхні ока

Здоровий поверхневий епітелій ока топографічно гладкий. Ліпідна двошарова плазматична мембрана апікальних епітеліальних клітин рогівки текстурована мікропліками, вистеленими антиадгезивним водозв'язуючим захисним глікокаліксом. Глікокалікс складається переважно з мембранозв'язаних муцинів. Він вкритий слизово-водним слізним шаром зі змашувальними властивостями, переважно завдяки розчиненому гелеутворюючому муцину MUC5AC, який секретується келихоподібними клітинами кон'юнктиви (Nichols B. et al., 1983; Argüeso P. et al., 2001; Gipson I.K. et al., 2003; Argüeso P., 2013; Hodges R.R. et al., 2013; Corfield A. Mucins, 2015; Portal C. et al.; Baudouin C., Fini M.E et al., 2019). Глікопротеїн MUC5AC складається з довгої білкової молекули з олігосахаридними бічними ланцюгами, пов'язаними О-глікозилюванням з білком остоном (Gipson I.K. et al., 2003; Mopiaux N., 2001), що складається з мономерних одиниць із середньою молекулярною масою 2,2 МДа (Sheehan J.K. et al., 2000). Мономерні одиниці з'єднані дисульфідними зв'язками, що забезпечує утворення макромолекул MUC5AC із середньою молекулярною масою понад 40 МДа, які формують дуже довгі лінійні гнучкі нитки довжиною понад 10 мкм (Gipson I.K. et al., 2003; Sheehan J.K. et al., 2000; Perez-Vilar J. et al., 1999). Було виявлено, що MUC5AC у прекорнеальній слізній рідині має нижчу середню молекулярну масу (Spurr-Michaud S. et al., 2007). Однак на цей висновок могла вплинути техніка відбору проб і той факт, що довжина ланцюга MUC5AC довгих лінійних молекул (полімерів) може бути нерівномірною і визначається їхньою здатністю до заплутування (Graessley W.W., 2006). Такі полімерні розчини демонструють в'язкопружні характеристики розрідження при зсуві для слізної плівки (Kaura R., Tiffany J.M., 1986; Tiffany J.M., 1991, 1994; Tiffany J.M. et al., 1998). З міркувань стабільності слізна плівка потребує високої в'язкості в стані спокою та низької в'язкості під час моргання, щоб запобігти надмірному напруженню зсуву на епітелій поверхні ока.

ССО змінює реологію слізної рідини (Tiffany J.M., 1991). Кожна форма сухого ока, а також атопічний кератокон'юнктивіт пов'язані із запаленням ока, втратою келихоподібних клітин і зниженим рівнем MUC5AC (Gipson I.K. et al., 2003; Baudouin C., Fini M.E et al., 2019; Ralph R.A., 1975; Argüeso P. et al., 2002; Dogru M. et al., 2006, 2008; Mantelli F. et al., 2008; Garcia-Posadas L. et al., 2018). Зниження концентрації, глікозилювання або молекулярної маси MUC5AC пов'язане зі зниженням змашувальної ефективності слізної плівки. Підвищене тертя між клітинними структурами поверхні ока визнано рушійною силою не лише ССО, а й усіх форм захворювання поверхні ока (Van Setten G.B. et al., 2019). Підвищене тертя між тканинами поверхні ока може виникати не лише через недостатню кількість MUC5AC, розчиненого в слизово-водному шарі сліз, а й через порушення глікокаліксу апікальних епітеліальних клітин або підвищений тиск повік (Yamaguchi M. et al., 2018). Глікокалікс містить муцини, зв'язані з плазматичною мембраною апікальних епітеліальних клітин рогівки та кон'юнктиви. Найбільший із цих муцинів, MUC16, простягається на 200-500 нм від верхівки мікроплік у слизово-водний шар слізної оболонки та запобігає клітинній адгезії, а також адгезії та інвазії бактерій (Hilkens J. et al., 1992; Blalock T.D. et al., 2007; Guzmán-Aránguez A. et al., 2010; Gipson I.K. et al., 2014). ССО змінює ступінь О-глікозилювання, зокрема MUC16, що призводить до порушення змочуваності, здатності утримувати воду, антиадгезійних

та змашувальних властивостей клітинного поверхневого бар'єра та, зрештою, навіть до появи сухих плям на поверхні епітелію (Gipson I.K. et al., 2003; Argüeso P., 2013; Hodges R.R. et al., 2013; Gipson I.K. et al., 2014; Danjo Y. et al., 1998; Gipson I.K. Hori Y., Argüeso P., 2014; Sumiyoshi M. et al., 2008; Shimazaki-Den S. et al., 2013; Uchino Y., 2018). Варто зазначити, що MUC16 відіграє важливу роль не лише у функції клітинного епітеліального бар'єра, а й сприяє щільним контактам між епітеліальними клітинами, а отже, і функції парацелюлярного бар'єра (Shimazaki-Den S. et al., 2013). Топографічні нерівності поверхні ока нещодавно привернули увагу як додаткове джерело тертя поверхні ока (Van Setten G., 2017). Показники концентрації та довжини ланцюга MUC5AC у слизово-водному шарі можуть бути або занадто високими, що призводить до утворення слизових тяжів, розмитості та високого тертя під час моргання, або занадто низькими, що зумовлює недостатнє змашування та нестабільність слізної плівки (García-Posadas L. et al., 2018). Будь-яке стійке підвищене тертя під час моргання створює механічне навантаження, що призводить до пошкодження епітелію. Це проявляється у вигляді забарвлення рогівки і кон'юнктиви та епітеліопатії кон'юнктиви повік, запалення краю повік, що пов'язане з обструкцією отворів мейбомієвих залоз, та можливих змін топографії поверхні ока, таких як паралельні повікам кон'юнктивальні складки (LIPCOF) (Höh H. et al., 1995; Korb D.R. et al., 2010; Van Setten G., 2017). Фактично лише 60 с тертя ока достатньо для підвищення рівня запальних маркерів, таких як MMP-13, IL-6 та TNF, у здорових очах (Balasubramanian S.A. et al., 2013). Тому можна припустити, що постійне навантаження на тканини очного епітелію через підвищене тертя спричиняє гостру запальну реакцію і зрештою може зумовити хронічне запалення. Аль-Акаба та колеги описали потенційну роль стирання рогівкових нервів у нейротрофічній кератопатії, постпроникаючій кератопластиці, лазерній рефракційній хірургії та хронічному набряку рогівки і дійшли висновку, що стирання також може пояснити спостережувану відсутність кореляції між щільністю рогівкового епітеліального нерва та чутливістю рогівки (Al Aqaba M.A. et al., 2019). Отже, осмолярність водної фази слізної рідини, що секретується основними слізними залозами, добре регулюється. Пікове значення підвищення осмолярності між двома морганнями здебільшого залежить від товщини слізного шару, часового інтервалу між морганнями та властивостей глікокаліксу і сліз утримувати воду (Willcox M.D. et al., 2017). Гіперосмолярність водно-слизового шару сліз вважається одним з основних етіологічних факторів запалення поверхні ока (Farris R.L., 1994; Baudouin C. et al., 2013, 2016). Іннервація епітелію рогівки включає холодові терморецептори, чутливі до змін температури та осмолярності через канали TRPM8. Збільшення позаклітинної осмолярності або зниження температури слізної плівки внаслідок випаровування провокує моргання ока (Parra A. et al., 2014). Моргання, своєю чергою, призводить до перерозподілу слізної плівки з резервуара слізного меніска.

Нерівності поверхні ока спричиняють утворення локалізованих ділянок тонкого слізного шару. Інтенсивний перегляд дисплея спричиняє подовжені інтервали між морганнями, а отже, вищі коливання осмолярності між морганнями (Sheppard A.L. et al., 2018; Van Setten G.-B., 2019). Ліпідний шар, який вкриває водно-слизову фазу, протягом десятиліть вважався найважливішим бар'єром проти випаровування сліз, і тому хвороба мейбомієвих залоз є найчастішою причиною ССО (Craig J.P. et al., 1997, 2017; Knop E. et al., 2011). Однак нещодавно з'явилися дані, що товщина ліпідного шару сліз має лише незначний вплив на швидкість їх випаровування (King-Smith P.E. et al., 2009, 2013; Georgiev G. et al., 2014).

Продовження на стор. 6.

С.Є. Мінакова, к.м.н., лікар-офтальмолог вищої категорії, м. Одеса

Очні краплі Гілайс® X — нові можливості перехресно-зшиті із сечовиною високомолекулярної 0,4% гіалуронової кислоти

Продовження. Початок на стор. 5.

Тому поширену думку про те, що слізна плівка при ССО порушена через підвищене випаровування внаслідок дефектного ліпідного шару було піддано сумніву (Millar T.J. et al., 2015). З іншого боку, гелеутворюючі муцини, такі як MUC5AC у слизовій оболонці слізної плівки та муцини глікокаліксу апікальних епітеліальних клітин на поверхні ока, мають здатність утримувати воду через свої вуглеводні бічні ланцюги (Willcox M.D. et al., 2017; Bron A.J. et al., 2017; Mantelli F. et al., 2008; Uchino Y., 2018; Carlstedt I. et al., 1985). Сухість ока пов'язана зі зниженою концентрацією MUC5AC, а також зі зниженим глікозилюванням молекул MUC5AC і MUC16 (Gipson I.K. et al., 2003; Argüeso P., 2002, 2013; Ralph R.A., 1975; Danjo Y. et al., 1998; Versura P. et al., 2009). Цілком ймовірно, що це одна з основних причин підвищеної швидкості випаровування сліз, а отже, гіперосмолярності або коливань осмолярності в пацієнтів із захворюваннями поверхні ока.

Гіалуронова кислота та її властивості

Медична спільнота завдячує появі високоочищеної ГК Ендре А. Балашу, який наприкінці 1960-х рр. виявив, що ГК не спричиняє запальної реакції в оці совиної мавпи та може бути використана для заміщення патологічної синовіальної рідини в артритних суглобах, а також склоподібного тіла та водянистої вологи людського ока (Nelson J.D. et al., 2017). У 1976 р. шведська фармацевтична компанія Pharmacia взяла на себе виробництво та світовий маркетинг високоочищеного високомолекулярного гіалуронану (HMW HA) під торговою назвою Healon (Pharmacia, м. Уппсала, Швеція) для використання як терапевтичного засобу для знеболення при артриті, а пізніше для офтальмологічної хірургії. Першим офтальмологічним хірургом був Роберт К. Стегман, який у 1978 р. успішно ввів Healon у передню камеру ока людини, щоб запобігти пошкодженню ендотелію рогівки під час операції з видалення катаракти (Craig J.P. et al., 2017). Перше повідомлення про клінічне застосування очних крапель із ГК у пацієнтів із тяжкою формою сухості очей датується 1982 роком. Полак і Мак-Ніс застосували 0,1% розчин ГК із залишків шприців Healon, що використовувалися для операції з видалення катаракти, для лікування пацієнтів із тяжким сухим кератокон'юнктивітом (Willcox M.D. et al., 2017). До середини 1990-х рр. вважалося, що ГК досягає своїх фізіологічних функцій виключно шляхом неспецифічних взаємодій, таких як змашування, механічна буферизація, гомеостаз води та макромолекулярна фільтрація (Bron A.J. et al., 2017).

У 1994 р. робоча група з питань використання лікарських засобів/приладів Європейської комісії під час свого засідання вирішила, що продукти медичного застосування, які містять ГК, регулюються як медичні вироби, якщо виробник не має наміру заявити про фармакологічну, імунологічну або метаболічну активність як про основний передбачуваний механізм дії. З 1998 р. у Європі було схвалено як медичні вироби безліч марок очних крапель, які містять ГК різної молекулярної маси в різних концентраціях.

У 1995 р. очні краплі з гіалуронаном марки Hyalein японського виробника офтальмологічних препаратів Santen (м. Осака, Японія) отримали схвалення японської влади як рецептурний препарат для лікування сухого ока. Ці очні краплі довели свою ефективність як високобіосумісний заміник водної фази людської слюзи. У той час як очні краплі, отримані шляхом розведення Healon, містять високомолекулярну ГК (HMW-HA), очні краплі Hyalein містять низькомолекулярний гіалуронан (LMW-HA).

У США слезозамінники регулюються як «офтальмологічні пом'якшувальні засоби», які, якщо містять певні активні інгредієнти у встановлених концентраціях, можуть бути зареєстровані як безрецептурні ліки без необхідності ретельного процесу затвердження (Belmonte C. et al., 2017). Наразі офтальмологічні демульценти (водорозчинні полімери), зокрема ГК, є життєво важливими компонентами як безрецептурних, так і рецептурних препаратів, що використовуються для лікування ССО та догляду за контактними лінзами. Вони змашують епітелій і зменшують поверхнєве подразнення.

ГК – це біосумісний і біорозкладний полімер. Він є життєво важливим компонентом фізіології ока людини і присутній у склоподібному тілі, слізній залозі, епітелії рогівки та кон'юнктиві (Berriaud N. et al., 2005; Lapcik L. et al., 1998; Stuart J.C. et al., 1985; Yoshida K. et al., 1996), а також був виявлений у слізній рідині (Berry M. et al., 1998; Frescura M. et al., 1994; Fukuda M. et al., 1996). ГК має унікальний в'язкопружний

профіль. Під час моргання напруга зсуву змушує молекули ГК вирівнюватися одна з одною. В результаті розчин на мить втрачає свою в'язкість і легко розподіляється по поверхні рогівки. Між морганнями ланцюги ГК утворюють сплутану сітку і розчин стає більш в'язким. Це стабілізує прекорнеальну слізну плівку та максимізує час перебування розчину на поверхні ока, де ГК здатна покращувати зволоження ока завдяки своїм гігроскопічним та слизово-адгезивним властивостям (Nakamura M. et al., 1993).

ГК – це високомолекулярний глікозаміноглікан, що складається з одиниць D-глюкуронової кислоти (GlcA) та N-ацетил-D-глюкозаміну (GlcNAc), з'єднаних β -(1 $\rightarrow$ 4)- та β -(1 $\rightarrow$ 3)-глікозидними зв'язками, що чергуються. ГК є однією з найважливіших та добре вивчених біомолекул позаклітинного матриксу, а також одним із найчастіше використовуваних інгредієнтів штучних сліз і багатоцільових розчинів. ГК застосовується як зволожувальний або заспокійливий засіб.

За молекулярною масою ГК можна класифікувати на п'ять груп: ГК з дуже високою молекулярною масою (vHMM-HA >5000 кДа), високомолекулярна ГК (HMW-HA, 3000-1000 кДа), середньомолекулярна ГК (MMW-HA, 1000-250 кДа), низькомолекулярна ГК (LMW-HA, 250-10 кДа) та олігосахариди (<10 кДа) (Tavianatou A.G. et al., 2019). Розмір молекули визначає її фізико-хімічні властивості, а також її біологічну активність (Müller-Lierheim W.G., 2020; Huerta-Angelès G. et al., 2021). Фактично на в'язкопружні властивості будь-якого препарату (складу), що містить нативну та/або модифіковану ГК, значною мірою впливатимуть її концентрація, молекулярна маса та хімічна чи фізична модифікація. У випадку очних крапель виробники зазвичай не повідомляють молекулярну масу ГК (Aragona P. et al., 2019). У деяких дослідженнях використовували vHMM-HA (Müller-Lierheim W.G., 2020). Однак очні краплі зазвичай автоклавують перед використанням, тому середня молекулярна маса ГК зменшується внаслідок гідролізу. Ідеальні очні краплі на основі ГК, ймовірно, повинні включати HMW-HA, що гарантує підвищену в'язкість при низькій швидкості зсуву без перевищення порогу розмиття (Aragona P. et al., 2019). Основні ефекти ГК реалізуються через її мукоадгезивні ефекти.

За визначенням, мукоадгезія – це ефект зчеплення двох поверхонь, одна з яких є слизовою оболонкою (Smart J.D., 2005). Мукоадгезія стала предметом інтересу через її потенціал для оптимізації локальної доставки ліків шляхом утримання та вивільнення активного фармацевтичного інгредієнта поблизу місця дії (Andrews G.P. et al., 2008; Smart J.D., 2005). Мукоадгезія відбувається у два етапи: взаємопроникнення та зв'язування мукоадгезивного полімеру, що містить функціональні групи, такі як гідроксильна (OH), карбоксильна (COOH), амідна (NH₂) або сульфатна (SO₄H), з ланцюгами муцину, а потім утворення водневого зв'язку між мукоадгезивним полімером і ланцюгами муцину (Andrews G.P. et al., 2008). При включенні до слизового гелю або шару мукоадгезивні полімери збільшують стійкість гелю до деформації (що називається реологічним синергізмом) і зміцнюють шар (Mortazavi S. et al., 1992; Madsen F. et al., 1998; Dodou D. et al., 2005). Гнучкість полімерних ланцюгів важлива для взаємопроникнення та заплутування з ланцюгами муцину, що дозволяє утворювати водневі зв'язки (Andrews G.P. et al., 2008; Smart J.D., 2005). Мукоадгезивні полімери можуть служити носіями ліків, але також можуть використовуватися самостійно для покриття та захисту, наприклад, пошкоджених тканин або діяти як змашувальні агенти (Smart J.D., 2005). На поверхні ока мукоадгезія стосується взаємодії з муцинами слизово-водяного шару сліз, а також з мембранозв'язаними муцинами глікокаліксу апікальних епітеліальних клітин. ГК – це дуже гнучкий поліаніон, здатний щільно зв'язуватися та прилипати до молекул муцину на поверхні ока. Взаємодія між молекулами муцину та мукоадгезивними молекулами викликає зміни форми або розташування макромолекул, що відображається у зміні в'язкості (Hassan E.E. et al., 1990). Мадсен і його колеги за підсумками своїх експериментів дійшли висновку, що реологічний синергізм, перевірений реологічними методами, не дає повного пояснення мукоадгезивного явища і не повинен розглядатися як самостійний метод для характеристики взаємодії слизу та полімеру (Madsen F., 1998). Разом із тим реологічний метод найкраще підходить для визначення взаємодії між слизовим гелем, таким як MUC5AC, та мукоадгезивними полімерами. Хансен і співавт. повідомили про зв'язування ГК з високою молекулярною масою з муцинами, пов'язаними з клітинною мембраною,

що в результаті зміцнює клітинний бар'єр проти вторгнення патогенів і подовжує час перебування для локальної доставки ліків (Khutoryansky V.V. et al., 2010).

На окрему увагу заслуговує вивчення переваг високомолекулярної ГК в очних каплях при лікуванні ССО. Так, препарати ГК з дуже високою молекулярною масою здатні замінити MUC5AC у слізній плівці та є абсолютно неалергенними. Ба більше, ГК з дуже високою молекулярною масою має здатність протидіяти запаленню (Petrey A.C. et al., 2014).

Зупинимося на фізіологічній ролі високомолекулярної ГК в гомеостазі поверхні ока та клінічній ефективності очних крапель, які містять високомолекулярну ГК. До середини 1990-х рр. вважалося, що ГК досягає своїх фізіологічних функцій виключно шляхом неспецифічних взаємодій, таких як змашування, механічна буферизація, гомеостаз води та макромолекулярна фільтрація (Laurent T.C. et al., 1996). Клоновання трьох рецепторів поверхні клітин ГК, CD44, RHAMM (рецептор для рухливості, опосередкованої ГК) спровокувало інтенсивні дослідження ГК (Goldstein L.A. et al., 1989; Aruffo A. et al., 1990; Hardwick C. et al., 1992; Borowsky M.L. et al., 1998; Bono P. et al., 2001). Це зрештою призвело до нашого сучасного всебічного розуміння активної участі ГК в гомеостазі тканин, загоєнні ран і запаленні.

R. Tammi та колеги виявили, що культивовані епідермальні кератиноцити щурів містять ГК, яка катаболізується шляхом лізосомальної деградації внутрішньоклітинно (Tammi R. et al., 2001). Ці автори встановили, що рецептор CD44 бере участь в ендцитозі ГК епідермальними кератиноцитами, але не виявили CD44 у везикулах, які містять ГК. Позаклітинна та внутрішньоклітинна ГК мали молекулярну масу до ≤ 6000 кДа та <400 кДа відповідно, це вказує на те, що кератиноцити вибірково видаляють низькомолекулярну ГК з позаклітинного матриксу (Tammi R. et al., 2001). Довгий ланцюг молекул ГК дуже чутливий до розщеплення активними формами кисню, які утворюються внаслідок запальних процесів, а також опромінення (Ågren U.M. et al., 1997). Цілком ймовірно, що епідермальні кератиноцити здатні обмежувати частку низькомолекулярної ГК в позаклітинному матриксі в гомеостазі.

У високомолекулярній формі ГК чинить імуносупресивну дію (Delmage J.M. et al., 1986; Jiang D. et al., 2011). Великі молекули ГК захищають від лімфоцит-опосередкованого цитолізу, пригнічують септичні реакції на ліпополісахариди, підтримують імунну толерантність, індують вироблення імуносупресивних макрофагів, зменшують експресію запальних цитокінів, модулюють імунну систему та є антиангіогенними; крім того, високомолекулярний гіалуронан має внутрішній омолоджувальний ефект (Petrey A.C. et al., 2014; Aya K.L. et al., 2014; Feinberg R. et al., 1983; Meyer L.J. et al., 1994; Mummert M.E. et al., 2002; Stern R. et al., 2008; Papakonstantinou E. et al., 2012; Tian X. et al., 2013). Також було постульовано, що ГК, особливо високомолекулярна, зменшує окисдаційний стрес (Litwiniuk M. et al., 2016). З іншого боку, повідомлялося, що активні форми кисню, які утворюються під час запальних процесів, деполімеризують ГК і що фрагменти ГК запускають гіперсекрецію муцину MUC5AC (Yu H. et al., 2011). Ба більше, низькомолекулярні продукти деградації гіалуронану можуть зумовити запалення та ангіогенез (Aya K.L. et al., 2014; Jiang D. et al., 2011; Jiang D. et al., 2007). Поряд із мукоадгезивним ефектом ГК може зв'язуватися з низкою рецепторів клітинної поверхні (гіаладгеринів), включно з CD44, LYVE-1, HARE, лайліном, TLR4 та RHAMM, у такий спосіб сприяючи відшаруванню тимчасових клітин та впливаючи на проліферацію, виживання, рухливість і міграцію клітин (Tammi R. et al., 2001; Solis M.A. et al., 2012). Також повідомлялося, що ГК бере участь у нейрогенезі (Preston M., 2011).

ГК присутня на всіх етапах процесу загоєння рани не лише як невід'ємний компонент середовища останньої, а і як фактор, котрий активно модулює регенерацію тканин (Litwiniuk M. et al., 2016; Price R.D. et al., 2005; Stiebel-Kalish H. et al., 1998). Низькомолекулярна ГК є продуктом гідролізу високомолекулярної ГК під час запалення, але, що важливіше, вона також діє як стимулятор запалення та всього процесу загоєння рани (Aya K.L. et al., 2014; Kavasi R.-M. et al., 2017). Тому K.L. Aya та співавт. запропонували звернути увагу на часто недооцінену участь ГК у загоєнні ран (Aya K.L. et al., 2014).

ГК і рецептор CD44, зв'язаний із клітинною мембраною, локалізовані в базальних клітинах, а також на апікальній поверхні поверхневих епітеліальних клітин рогівки та кон'юнктиви (Asari A. et al., 1992; Zhu S.-N. et al., 1997; Lerner L.E. et al., 1998; Asari A. et al., 2004). Покриття базальних клітин ГК узгоджується з її роллю у сприянні міграції та проліферації епітеліальних клітин (Lerner L.E. et al., 1998; Gomes J.A. et al., 2004; Evanko S.P. et al., 2007). Низька концентрація ГК високомолекулярних молекул підтримує перехресне зв'язування між ділянками рецепторів ГК сусідніх клітин і може сприяти механічній стабілізації шарів апікальних клітин епітелію рогівки (Evanko S.P. et al., 2007; Toole B., 1990; Knudson C.B. et al., 1993; 1999). Підвищений рівень CD44 і ГК на апікальній поверхні епітелію та підтверджена присутність ГК у слізній плівці підтверджують припущення, що мембранозв'язана ГК може суттєво сприяти гідратації, змашенню та бар'єрній

функції епітелію рогівки і зрештою навіть заміщувати пошкоджені мембранозв'язані муцини в глікокаліксі (Frescura M. et al., 1994; Dreyfuss J.L. et al., 2015). Молекулярна маса мембранно-асоційованої ГК визначає активність імунних клітин. Так, низькомолекулярна ГК пригнічує хемотаксис і фагоцитоз макрофагів, натомість високомолекулярна ГК майже не впливає на хемотаксис (Forrester J.V. et al., 1980; Tamoto K. et al., 1994). Високомолекулярна ГК є потужним активатором макрофагів і індукує IL-1 β , TNF та чотири члени родини нейтрофілів і зв'язування хемотаксичного фактора з поверхнею нейтрофілів, а також агрегацію адгезії нейтрофілів і зв'язування з поверхнями (Forrester J.V. et al., 1981). Фрагменти ГК є потужними активаторами дендритних клітин (Termeer C. et al., 2004; Powell J.D. et al., 2005). Здатність ГК функціонувати як про- або протизапальна молекула залежить від її розміру, мікрооточення, локалізації та наявності специфічних партнерів зв'язування; ГК відіграє роль вирішального регулятора запалення (Petrey A.C. et al., 2014; Lee-Sayer S.S.M. et al., 2015). Так, у стромі амніотичної оболонки ГК відіграє важливу роль у захопленні запальних клітин, включно з лімфоцитами (Higa K. et al., 2005). З іншого боку, активні форми кисню, які утворюються під час запальних процесів, ефективно розкладають високомолекулярну ГК, що, своєю чергою, підтримує запальний процес (Martínez-Cayuela M., 1995; Šoltés L. et al., 2006). Тому метаболізм ГК заслуговує на увагу при розгляді замкненого кола хронічного запалення при захворюваннях поверхні ока (Baudouin C. et al., 2017).

ГК відіграє ключову роль у загоєнні ран епітелію рогівки (Litwiniuk M. et al., 2016; Šoltés L. et al., 2006; Dua H.S. et al., 1994; Ruppert S.M. et al., 2014). У цьому контексті важливо, що рецептор HARE, відповідальний за зв'язування ГК та ендодитоз, сильно експресується на клітинах епітелію рогівки (Falkowski M. et al., 2003; Harris E.N. et al., 2020). Було показано, що ГК з високою молекулярною масою пригнічує активність у ноцицептивних аферентних нервах шляхом модуляції швидкості відкриття каналів полімодального транзитного рецепторного потенціалу ванілоїдного підтипу 1 (TRPV1) (Gomis A. et al., 2004; Caires R. et al., 2015). Крім того, високомолекулярна ГК, очевидно, є важливою для проліферації, диференціації та дозрівання нервових клітин (Preston M., 2011). Всі ці властивості високомолекулярної ГК, ймовірно, сприяють покращенню симптомів при захворюваннях поверхні ока та заслуговують на подальші дослідження.

Результати численних клінічних досліджень, виконаних протягом останніх 20-30 років, свідчать про високу ефективність очних крапель на основі високомолекулярної ГК у хворих із синдромом Шегрена, Стивенса-Джонсона, сухим кератитом, дистрофією рогівки, рецидивуючою ерозією, зумовленим контактними лінзами подразненням, пемфігоїдом, ниткоподібним кератитом і нейротрофічним кератитом (Deluise V.P. et al., 1984; Stuart J.C. et al., 1985).

Останніми роками порушення регуляції функції епітеліального бар'єра було визнано основним дефектом у патогенезі atopії та алергічних реакцій (Yokoi K. et al., 1984; Mantelli F. et al., 2013). Можна очікувати, що очні краплі, які містять високомолекулярну ГК, також доведуть свою ефективність у профілактиці та лікуванні алергічних захворювань очей завдяки підтримуючій активності в механічному видаленні алергенів зі слізної плівки, стабілізуючому внеску у функцію епітеліального бар'єра та здатності пригнічувати активацію запальних клітин. Було доведено, що краплі на основі високомолекулярної ГК протидіють запаленню в пацієнтів з atopією та алергією, на відміну від препаратів із низькомолекулярною ГК, які можуть навіть сприяти запаленню поверхні ока (Gipson I.K. et al., 2003; Hansen I.M. et al., 2017; Petrey A.C. et al., 2014; Lerner L.E. et al., 1998; Lee-Sayer S.S. et al., 2015; Mantelli F. et al., 2013). Наявність HARE-рецепторів на поверхні очних епітеліальних клітин дозволяє їм інтералізувати ГК шляхом ендодитозу. Це новий варіант транспортування активних фармацевтичних інгредієнтів із молекулами високомолекулярної ГК як транспортним засобом через клітинну мембрану епітеліальних клітин без пошкодження клітинної мембрани. Доведено, що ГК поякшує негативний вплив корнеотоксичних речовин (Wysenbeek Y.S. et al., 1988; Pauloin T. et al., 2008, 2009; Liu X. et al., 2015), тому очікується, що пацієнти, які потребують тривалого місцевого лікування таких захворювань, як глаукома, і які наразі страждають від негативних побічних ефектів лікування, отримають користь від нової технології.

На сьогодні існує безліч публікацій про очні краплі з високомолекулярною ГК, у яких доведено клінічну ефективність цих засобів. Результати досліджень підтверджують роль високомолекулярної ГК у регуляції запалення поверхні ока, загоєнні ран рогівки, регенерації уражених нервів, імунорегуляції, полегшенні симптомів алергічного кератокон'юнктивіту та atopії, а також у покращенні симптомів, пов'язаних із болем, шляхом взаємодії з поверхневими очними нервами. Високомолекулярна ГК підтримує транспортування наночастинок ліків через епітеліальний бар'єр ока. Зважаючи на це, високомолекулярна ГК є кандидатом на заміну сучасних підсилювачів проникнення та значно зменшити побічні ефекти при тривалому місцевому лікуванні очних захворювань, таких як глаукома, алергія/atopia та хронічне запалення.

Низкою досліджень було доведено, що ГК стимулює міграцію клітин епітелію рогівки та має протизапальні й антиоксидантні властивості; отже, вона може відігравати певну роль у загоєнні ран (Gomes J.A. et al., 2004; Inoue M. et al., 1993; Nishida T. et al., 1991; Presti D. et al., 1994; Scott J.E., 1995). Проведено багато досліджень для оцінки безпеки та ефективності очних крапель на основі ГК. Усі вони доводять помітне покращення симптомів та ознак ССО, пов'язане з концентрацією ГК та молекулярною масою ГК (зазвичай 0,1-0,4% розчини та 0,8-1,4 МДа ГК відповідно) (Stuart J.C. et al., 1995; Aragona P. et al., 2002; Dumbleton K. et al., 2009; Hamano T. et al., 1996; Johnson M.E. et al., 2006; Prabhasawat P. et al., 2007; Sand B.B. et al., 1989). Усе це пояснює величезну різноманітність комерційно доступних очних крапель, які містять ГК. Однак більшість цих засобів, представлених на ринку, характеризується лінійною формою цього полімеру. На українському ринку присутні лише кілька очних крапель, до складу яких входить зшита ГК.

Зшита гіалуронова кислота

Зшивання – це хімічна стратегія, метою якої є підвищення жорсткості полімерної сітки (тобто в'язкопружності гелю), подовження її стійкості в місці застосування та зменшення схильності до ферментативної деградації, щоб зменшити щоденну кількість застосувань препарату (Fallacara A. et al., 2017). Серед найпопулярніших стратегій – зшивання за допомогою реакцій конденсації, ферментативне зшивання, дисульфідне зшивання, клік-хімія та полімеризація для утворення подвійних зв'язків різних ланцюгів. Зшиті ін'єкційні гідрогелі на основі ГК продемонстрували *in vitro* чудові фототермічні антибактеріальні властивості проти *E. coli* та *Staphylococcus aureus*. Дослідження *in vivo* також показали, що один із цих гідрогелів значно низив інфекцію *E. coli*, зменшив запалення та сприяв ангіогенезу і загоєнню ран у пацієнтів з *E. coli* (Ren Y. et al., 2022). Серед різних підходів, що використовуються для зшивання ГК, одним з найбільш вивчених є модифікація доступних гідроксильних груп за допомогою гомобіфункціональних зшиваючих агентів, таких як 1,4-бутандіол дигліциділовий ефір (BDDE), глутаральдегід, етиленсульфід, метакриловий ангідрид і дивінілсульфон (DVS). Ці похідні застосовувалися для внутрішньосуглобових і шкірних ін'єкцій.

Використання вищезгаданих сполук як зшиваючих агентів спростило синтез зшитої ГК та забезпечило хороші механічні властивості. Однак ці сполуки після вивільнення для гідролізу ГК стали потенційними джерелами побічних реакцій, багато з них визнані мутагенними та токсичними молекулами (Schanté, C.E. et al., 2011). Поодинокі наукові роботи підтверджують відсутність токсичності для клітин легень і стійкості до ферментативної деградації зшитої ГК, де як зшиваючий агент використовували аргінін (Sciabica S. et al., 2023). Також відзначають антибактеріальні властивості аргінін-зшитої ГК проти *S. aureus* та *P. acnes* і вплив на *S. pneumoniae*, що може бути корисно для використання в косметичних препаратах для шкірного застосування та для бронхопульмонального введення (Sciabica S. et al., 2023). Досить небагато наукових публікацій висвітлюють дію зшитої ГК в офтальмологічних препаратах (Calles J.A. et al., 2013; Calles J.A. et al., 2016; Postorino E.I. et al., 2017; Cagini C.; et al., 2017). Зважаючи на це, хотілося б зупинитися на огляді використання ГК, зшитої за допомогою сечовини, в офтальмологічних продуктах.

Сечовина добре відома як зволожувальний агент завдяки здатності утримувати воду, що сприяє регенерації та відновленню клітин (Fallacara A. et al., 2017). J.F. Charlton і співавт. (1996) виявили, що місцева сечовина здатна стимулювати реепітелізацію рогівки та обмежувати пошкодження епітелію рогівки після його ураження. Отже, всі згадані раніше дослідження щодо офтальмологічного застосування ГК та сечовини свідчать про те, що ГК, зшита із сечовиною (Citernes U.R. et al., 2015), може бути інноваційним перспективним інгредієнтом для очних крапель із метою індукції реепітелізації рогівки. Сечовина є не лише зшиваючим агентом, який збільшує в'язкість нативної ГК, зв'язуючи її ланцюги, що, можливо, визначає її триваліше утримання на епітелії рогівки. Сечовина також є нетоксичною молекулою з власною корисною для здоров'я активністю (Citernes U.R. et al., 2015; Fallacara A. et al., 2017). Отже, ГК, зшита із сечовиною, є перспективним полімером, оскільки вона була розроблена для покращення не лише механічних властивостей молекули, а і її біологічної активності (Citernes U.R. et al., 2015; Fallacara A. et al., 2017).

Дослідження А. Fallacara та співавт. (2017) мало на меті вивчення безпеки й ефективності очних крапель на основі нової високомолекулярної ГК, зшитої за допомогою сечовини, щодо покращення реепітелізації рогівки. Дослідження проводилося на 2D клітинах рогівки людини (HCEpC) та на 3D реконструйованих тканинах епітелію рогівки людини (HCE). Для дослідження діапазонів ефективності були проаналізовані концентрації зшитої із сечовиною ГК 0,02% (розчин S1) і 0,4% (розчин S2). Було оцінено вивільнення прозапальних цитокінів (IL-8) за допомогою ELISA та морфологію рогівки за допомогою фарбування гематоксиліном та еозином. Крім того, для

розуміння молекулярної основи властивостей реепітелізації рівні цикліну D1 були оцінені за допомогою вестерн-блотингу. Результати показали відсутність клітинної токсичності, незначне зниження вивільнення IL-8 та відновлення цілісності епітелію після обробки 3D-моделі рани розчинами S1 та S2. Паралельно рівні цикліну D1 збільшувалися в клітинах, оброблених як S1, так і S2. Епітелій рогівки, оброблений двома розчинами S1 та S2, продемонстрував помітне покращення закриття рани порівняно з позитивним контролем за даними морфології рогівки. Ці дані свідчать про те, що розчини S1 та S2 можуть пришвидшувати закриття епітеліальної рани, сприяючи проліферації клітин, індукованій цикліном D1.

Дослідження *in vitro* чітко продемонструвало багатообіцяючі результати використання штучних сліз, що містять ГК, зшиту із сечовиною, для лікування ССО та пошкоджень рогівки в ока. Незважаючи на те що як S1, так і S2 не змогли суттєво знизити рівень IL-8, вони продемонстрували цікаві властивості загоєння ран та ефективність реепітелізації на проаналізованих клітинних моделях: спостерігалось чітке відновлення рани як у 2D-моделі, так і в 3D-моделі. Це також було підтверджено гістологічним аналізом, який показав відновлення мікроскопічної епітеліальної структури після обробки розчинами S1 та S2. Висновки попередніх *in vivo* та *in vitro* досліджень (Gomes J.A. et al., 2004; Inoue M. et al., 1993; Nishida T. et al., 1991; Condon P.I. et al., 1999; Papa V. et al., 2001; Williams D. et al., 2012) теж підтвердили, що загоєнню ран епітелію рогівки сприяє нативна ГК та інші типи зшитої ГК (Williams D.L. et al., 2013, 2014; Yang G. et al., 2010; Wirostko B. et al., 2014; Williams D.L. et al., 2017; Calles J.A. et al., 2013, 2016; Postorino E.I. et al., 2017; Cagini C. et al., 2017). Ба більше, вестерн-блот аналіз показав, що після лікування очними краплями S1 та S2 рівень проліферативного маркера цикліну D1 був підвищений порівняно з контролем. Отже, два розчини зшитої із сечовиною ГК прискорили процес проліферації тканин, пов'язаний із реепітелізацією.

Це дослідження відкриває обнадійливі перспективи, оскільки зшита із сечовиною ГК може швидко полегшити як ознаки, так і симптоми ССО, навіть якщо її використовувати в концентрації (0,02%), тобто меншій, ніж зазвичай використовуються для штучних сліз на основі ГК (зазвичай 0,1-0,4%) (Stuart J.C. et al., 1985; Aragona P. et al., 2002; Dumbleton K. et al., 2009; Hamano T. et al., 1996; Johnson M.E. et al., 2006; Prabhasawat P. et al., 2007; Sand B.B. et al., 1989; Condon P.I. et al., 1999). Отже, очні краплі на основі високомолекулярної ГК, зшитої із сечовиною, можуть ефективно застосовуватися для лікування ССО та травматичних і післяопераційних пошкоджень рогівки ока. Ці дослідження показують багатообіцяючі результати та відкривають цікаві перспективи для застосування зшитої за допомогою сечовини ГК в офтальмології.

На фармацевтичний ринок України виходять інноваційні очні краплі **Гілайс® X**, до складу яких входить високомолекулярна 0,4 % ГК, отримана на основі запатентованої технології перехресного зшивання за допомогою сечовини.

➡ Завдяки новітній формулі **Гілайс® X** має такі переваги перед звичайною ГК:

- довше протистоїть гіалуронідазній деградації;
- вираженіший ефект епітелізації та регенерації рогівки і кон'юнктиви;
- краща та триваліша змашувальна і зволожуюча дія;
- утримання більшої кількості молекул води;
- забезпечення максимального комфорту вже в перші хвилини після застосування;
- відсутність протизапальної та судинозвужувальної дії;
- відсутність консервантів у складі;
- сумісність із контактними лінзами.

АТ «Київський вітамінний завод» традиційно пропонує і гарантує високу якість та ефективність **Гілайс® X** при його економічній доступності.

➡ **Гілайс® X** може широко застосовуватися при таких офтальмологічних станах:

- травматичні та післяопераційні пошкодження рогівки;
- ССО (хвороба сухого ока);
- комп'ютерний синдром;
- негативний вплив навколишнього середовища (хлорована вода, кондиціоноване повітря, пил, дим, УФ-випромінювання);
- хронічні блефарити;
- вікове зменшення вироблення слізної рідини;
- рефракційна хірургія;
- хірургічні втручання з приводу катаракти;
- естетичні операції на повіках;
- носіння контактних лінз.

Очні краплі **Гілайс® X** від АТ «Київський вітамінний завод» – це інноваційне рішення для покращення якості життя в умовах «епідемії» сухого ока! Дозвольте собі комфорт очей за будь яких обставин!

Редакційна колегія

К.М. Амосова, д.м.н., професор, член-кореспондент НАМН України
О.Я. Бабак, д.м.н., професор
Г.М. Бутенко, д.м.н., професор, академік НАМН України, член-кореспондент НАН України
Б.М. Венцківський, д.м.н., професор, член-кореспондент НАМН України
Ю.В. Вороненко, д.м.н., професор, академік НАМН України
І.І. Горпинченко, д.м.н., професор, генеральний директор Українського інституту сексології та андрології
Д.І. Заболотний, д.м.н., професор, академік НАМН України, член президії НАМН України, директор ДУ «Інститут отоларингології ім. О.С. Коломійченка НАМН України»
Д.Д. Іванов, д.м.н., професор
В.М. Коваленко, д.м.н., професор, академік НАМН України, член президії НАМН України, директор ДУ «ННЦ «Інститут кардіології, клінічної та регенеративної медицини ім. М.Д. Стражеска» НАМН України»
В.В. Корпачев, д.м.н., професор
Б.М. Маньковський, д.м.н., професор, член-кореспондент НАМН України, директор ДУ «Інститут геронтології ім. Д.Ф. Чеботарьова НАМН України»
Ю.М. Мостовой, д.м.н., професор
В.І. Паньків, д.м.н., професор, завідувач відділу профілактики, лікування цукрового діабету та його ускладнень Українського науково-практичного центру ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин МОЗ України
О.М. Пархоменко, д.м.н., професор, член-кореспондент НАМН України, науковий керівник спеціалізованого відділення інтенсивної терапії та реанімації кардіологічного профілю ДУ «ННЦ «Інститут кардіології, клінічної та регенеративної медицини ім. М.Д. Стражеска» НАМН України»
Н.В. Пасєчнікова, д.м.н., професор, член-кореспондент НАМН України, директор ДУ «Інститут очних хвороб і тканинної терапії ім. В.П. Філатова НАМН України»
М.Д. Тронько, д.м.н., професор, академік НАМН України, член-кореспондент НАН України, член президії НАМН України, директор ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України»
Ю.І. Фещенко, д.м.н., професор, академік НАМН України, генеральний директор ДУ «Національний науковий центр фтизіатрії, пульмонології та алергології ім. Ф.Г. Яновського НАМН України»
Н.В. Харченко, д.м.н., професор, член-кореспондент НАМН України, завідувачка кафедри гастроентерології, дієтології і ендоскопії НУОЗ України ім. П.Л. Шупика
В.І. Цимбалюк, д.м.н., професор, академік НАМН України, академік НАН України, почесний президент НАМН України
В.П. Черних, д.ф.н., професор, академік НАН України

Засновник – Ігор Іванченко
ВИДАВЕЦЬ – ТОВ «РЕКЛАМНЕ АГЕНТСТВО «ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ»

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

Ідентифікатор медіа R30-05149

Передплатний індекс 35272

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

Головний редактор **Марія Ареф'єва**
Випусковий редактор **Галина Теркун**
Менеджер із реклами **Зоя Маймескул**

Редакція **zu@health-ua.com**
Відділ реклами та маркетингу **zoia@health-ua.com**
..... **artemenko@health-ua.com**

Відділ передплати..... **podpiska@health-ua.com**

Літературне редагування / коректура:
Анастасія Божко
Ірина Колесник
Дизайн/верстка: **Олена Дудко**
Наталія Дехтяр-Дігузова
Світлана Бойко

Поштова адреса
04123, м. Київ, вул. Світлицького, 35, офіс 23з.
Телефон
+380 (95) 117-34-36
E-mail: zu@health-ua.com; www.health-ua.com
Газету віддруковано в ТОВ «Бізнес-Логіка»,
03124, м. Київ, пров. Юрія Матушак, будинок 4.
Свідцтво суб'єкта видавничої справи
ДК №3693 від 02.02.2010.
Підписано до друку: серпень 2025 р.
Замовлення № 13371
Загальний наклад 28 000 прим.

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

Матеріали з позначкою «реклама» містять інформацію рекламного характеру про медичні виробы та методи профілактики, діагностики, лікування і реабілітації, медичні лабораторії, послуги медичних клінік, медичну апаратуру, біологічно активні добавки, харчові продукти для спеціального дієтичного споживання, функціональні харчові продукти та дієтичні добавки тощо, а також про лікарські засоби, які відпускаються без рецепта лікаря та не внесені до переліку заборонених до рекламування лікарських засобів.

Публікації з позначкою ① містять інформацію про лікарські засоби, застосування та відпуск яких дозволяється лише за рецептом лікаря, а також про ті, які внесені до переліку заборонених до рекламування лікарських засобів. Публікації з позначкою ① призначені для медичних установ, лікарів і фармацевтів, а також для розповсюдження на спеціалізованих семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики.

Правовий режим інформації, викладеної в цьому виданні або наданій для розповсюдження на спеціалізованих заходах із медичної тематики, визначається Законом України № 123/96-ВР «Про лікарські засоби», а також Законом України № 270/96-ВР «Про рекламу».

Відповідальність за зміст рекламних та інформаційних матеріалів, а також за їх відповідність вимогам чинного законодавства несуть особи, які подали їх для розміщення у виданні. Повне або часткове відтворення та тиражування в будь-який спосіб матеріалів, опублікованих у цьому виданні, допускається тільки з письмового дозволу видавця та з посиланням на джерело. Рукописи не повертаються і не рецензуються.

ЗМІСТ



ОФТАЛЬМОЛОГІЯ

Очні краплі Гілайс® Х – нові можливості перехресно-зшитої із сечовиною високомолекулярної 0,4% гіалуронової кислоти
С.Є. Мінакова **5-7**

Сучасні підходи до ведення пацієнтів із хворобою сухого ока: за результатами профільної наради європейських експертів у рамках EuDEC 2025
О.П. Вітовська, І.В. Деряпа **10-11**

Короткочасна втрата зору: виклики для діагностики
За матеріалами науково-практичної конференції з міжнародною участю «Філатовські читання-2025»
Н.А. Тихончук **12-13**

Офтальмологія • Дайджест **13**

Нормотензивна глаукома та міопія: сучасний погляд і можливості терапії
За матеріалами науково-практичної конференції дитячих офтальмологів, офтальмологів та оптометристів України «Своє дитинство треба бачити '25»
Н.В. Коновалова **14-15**

ІНФЕКЦІЙНІ ХВОРОБИ

Аналіз впливу енісаміуму йодиду на клінічний перебіг гострих респіраторних вірусних інфекцій, грипу та COVID-19 в амбулаторних пацієнтів
О.А. Голубовська, К.О. Чалий, О.В. Безродна, А.О. Голубовська **16-17**

ОХОРОНА ЗДОРОВ'Я

Відкриття проєкту TORV у межах програми «Міста здорового життя» **9**

ЛАБОРАТОРНА ДІАГНОСТИКА

Фізіологічні антикоагулянти в організмі людини та механізм їхньої дії
О.О. Мельник **22-23, 36-37**

ЗМІСТ



ГАСТРОЕНТЕРОЛОГІЯ

Наука та практика змінюють майбутнє:

за підсумками конференції

«Харчування. Здоров'я. Довголіття»

О.В. Швець.....18-19

Омепразол:

більше ніж зниження кислотності.

Неочевидні властивості добре відомого

інгібітора протонної помпи21

ЖІНОЧЕ ЗДОРОВ'Я

Стандарт медичної допомоги

«Доброякісні захворювання молочних залоз.

Тактика ведення аномальних результатів

обстеження молочних залоз»..... 30-33

Наказ Міністерства охорони здоров'я України

від 26 березня 2025 року № 535

Мікологічний інтелект:

як *Candida* створює оборону і як її зруйнувати 35

МІЖДИСЦИПЛІНАРНІ ПРОБЛЕМИ

Метаболізм сечової кислоти в патофізіології

ішемічної хвороби серця: нові уявлення та інсайти

Ф. Піані, Л. Аннесі, К. Боргі 3

Діагностика та лікування ІХС

при цукровому діабеті 2 типу

С.А. Серік, В.В. Рябуха24-28

Гепсидин – основний регулятор метаболізму заліза.

Фізіологічна роль і клінічні кореляції

М. Войцеховська, О.В. Вісневський, П. Колодзейський та ін.38-39

ПОСТРЕЛІЗ

Відкриття проєкту TORV у межах програми
«Міста здорового життя»

5 липня в Києві відбулося офіційне відкриття проєкту TORV, що стало важливим кроком у межах реалізації програми «Міста здорового життя». Ця ініціатива є еволюцією міжнародної програми «Міста долають діабет» (Cities Changing Diabetes), до якої Київ приєднався у 2021 році.



Мета програми полягає в поліпшенні здоров'я громади шляхом створення ефективних партнерств на місцевому рівні для профілактики хронічних захворювань, як-от ожиріння, цукровий діабет і серцево-судинна патологія. Доступна, безпечна та приємна фізична активність – це основа здорового міста і добробуту його мешканців.

На відкритті були присутні представники місцевої влади, пацієнтських організацій, медичні експерти, а також гості та мешканці міста. Учасники мали можливість ознайомитися з різноманітними локаціями, взяти участь у спортивних іграх, перевірити рівень цукру в крові й інші метаболічні показники, а також розвінчати міфи про цукровий діабет та ожиріння. Серед гостей були заступник голови Київської міської державної адміністрації Валентин Мондриївський, голова Подільської районної державної адміністрації Володимир Наконечний, заступник посла Королівства Данії в Україні пан Ларс Олаф Совндаль Петерсен, генеральний директор ТОВ «Ново Нордиск Україна» Владислав Мороз, президент громадської організації «Юкрейн Ектив» Андрій Боляк, а також автор ідеї та керівник проєкту, данський урбаніст Мікаель Колвілл-Андерсен.

Владислав МОРОЗ, генеральний директор ТОВ «Ново Нордиск Україна»: «Ми сподіваємося, що простір TORV надихне киян на здоровий спосіб життя та фізичну активність, що є вкрай важливим для профілактики таких захворювань, як цукровий діабет, ожиріння і серцево-судинні хвороби. Це не лише про красу Контрактової площі, а й про створення живого та безпечного середовища для всіх.

Висловлюємо вдячність за підтримку нашим партнерам, серед яких громадська організація «Юкрейн Ектив», посольство Королівства Данії



в Україні, Київська міська рада, Подільська районна державна адміністрація, громадська організація «Дій Україна», GAU Fonden, «Карлсберг Україна», «Юрека», «Bosch Україна», DSNmarket, Данська спортивна федерація, Swift Market і Національний університет «Киево-Могилянська академія».

TORV має на меті формування інклюзивного середовища, яке заохочує фізичну активність, соціальну взаємодію та підтримує ментальне здоров'я. На площі встановлено різноманітні локації для фізичної активності, як-от: спортивні майданчики, поле для петанку, столи для настільного тенісу, а також облаштовано комфортні зони для сімейних ігор і відпочинку на свіжому повітрі. Проєкт розрахований на півтора року, після чого його елементи можна буде легко демонтувати або трансформувати в інший об'єкт в іншому просторі. Окрім цього, TORV увійшов до Книги рекордів України як найбільша площа міського тимчасового простору для фізичних активностей загальною площею 6321 кв. м.

У світі, де більш ніж половина населення проживає в містах, саме міські простори можуть стати основою для позитивних змін і суттєво вплинути на тривалість і якість життя кожної людини.

Про компанію «Ново Нордиск»

«Ново Нордиск» – провідна міжнародна компанія в галузі охорони здоров'я, заснована в 1923 році зі штаб-квартирою в Данії. Наша мета – сприяти змінам, спрямованим на подолання серйозних хронічних захворювань, спираючись на наш досвід у сфері цукрового діабету. Ми робимо це, впроваджуючи наукові відкриття, розширюючи доступ до лікарських засобів та працюючи над запобіганням і, зрештою, лікуванням хвороб. У компанії «Ново Нордиск» працює близько 77 400 співробітників у 80 країнах світу, а продукція продається приблизно в 170 країнах. Для отримання додаткової інформації відвідайте novonordisk.ua.

UA25NNM00019

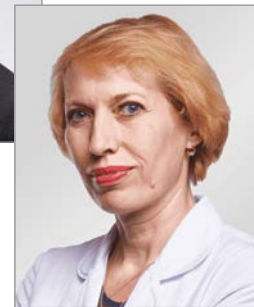
реклама



Сучасні підходи до ведення пацієнтів із хворобою сухого ока: за результатами профільної наради європейських експертів у рамках EuDEC 2025



О.П. Вітовська



І.В. Деряпа

У сучасному диджиталізованому світі хвороба сухого ока (ХСО) набуває дедалі більшого поширення. ХСО може перешкоджати ефективній професійній діяльності, навчанню, комунікації, негативно впливати на якість життя пацієнта загалом. Дослідники, лікарі-офтальмологи, суміжні спеціалісти невпинно працюють над розширенням знань про це захворювання та вдосконаленням терапевтичних підходів, але багато запитань все ще потребують відповідей.

Пошукам шляхів розв'язання проблем, пов'язаних із ХСО, було присвячено конгрес EuDES 2025 (www.dryeye-society.com/congress/congress) Європейського товариства сухого ока (www.dryeye-society.com), який відбувся 19-21 червня в Кракові (Польща). Його учасники мали змогу ознайомитися з останніми досягненнями в напрямі менеджменту та лікування пацієнтів із ХСО, поспілкуватися на полях заходу з провідними європейськими фахівцями в галузі офтальмології, обмінятися практичним досвідом і теоретичними напрацюваннями, а також взяти участь у профільній нараді європейських експертів. Україну на нараді експертів представляли голова правління ГС «Всеукраїнський альянс офтальмологів», доктор медичних наук, професорка Оксана Петрівна Вітовська та доцентка кафедри офтальмології Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця (м. Київ), кандидат медичних наук Ірина Валентинівна Деряпа, які люб'язно поділилися з нашою кореспонденткою своїми враженнями про подію.

Які ключові положення на сьогодні виокремлюють профільні медичні спільноти щодо менеджменту ХСО?

Професорка О.П. Вітовська зазначила, що EuDES – провідна міжнародна спільнота, яка вивчає ХСО й об'єднує більшість європейських фахівців; є основою для створення профільної робочої групи на європейському рівні й розширює знання в сфері патології сухого ока шляхом проведення конгресів, вебінарів та інформаційної підтримки спеціалістів. Цьогоріч 19-21 червня в Кракові EuDES організовано масштабний конгрес, на якому висвітлено найактуальніші досягнення щодо діагностики та лікування ХСО. Обмін передовими науковими знаннями та практичним досвідом дозволяє заповнити прогалину між фундаментальною наукою, клінічною практикою і підходами до ведення пацієнтів. Понад 700 учасників, міжнародних експертів і довірених партнерів із 49 країн були присутні на конгресі, що дозволило виокремити основні напрями покращення менеджменту ХСО.

«Європейські фахівці наголосили, що ХСО – це багатовідне захворювання поверхні ока, яке характеризується порушенням гомеостазу слізної плівки, крім того, супроводжується очними симптомами. Основну роль у патогенезі відіграють нестабільність і гіперосмолярність слізної плівки, запалення поверхні ока та нейро-сенсорні порушення. Мікросередовище поверхні ока – це тонка збалансована система, яка включає складну взаємодію структур, що відповідають за слюзопродукцію, а також імунних клітин, позаклітинного матриксу, гормонів та специфічного мікробіому. Всі зазначені складові регулюють і підтримують гомеостатичну рівновагу поверхні ока. Зміни будь-якого із цих компонентів можуть спричинити розвиток ХСО.

Згідно з даними європейських науковців, розповсюдженість ХСО надзвичайно висока та становить 5-34% з перевагою

в жіночій популяції. Розвиток патології може пов'язуватися з недостатньою продукцією компонентів слюзи чи з надлишковим випаровуванням (наприклад, при роботі за монітором). До основних проявів хвороби належать симптоми дискомфорту, порушення зору, біль в очних яблуках, печіння. Також пацієнти можуть спостерігати підвищену чутливість і слюзотечу під впливом негативних зовнішніх факторів, як-от вітер, яскраве світло, тютюновий дим. Існують спеціальні опитувальники, котрі дозволяють фахівцю підтвердити діагноз і підвищити показники ефективності скринінгу ХСО. Патологія тісно асоційована зі зниженням якості життя, негативно впливає на зорову функцію, щоденну активність пацієнтів і їхню працездатність», – зауважила І.В. Деряпа.

Чим відзначився EuDEC 2025 порівняно з конгресами минулих років?

Відповідаючи на це запитання, О.П. Вітовська зазначила, що важливою новиною конгресу було обговорення оновлених стратегій діагностики та лікування ХСО (TFOS DEWS III). DEWS у контексті офтальмології розшифровується як Dry Eye Workshop (семинар із сухого ока) Товариства слізної плівки та поверхні ока (TFOS). Оновлений підхід TFOS DEWS III полягає у визначенні етіологічних факторів ХСО в окремого пацієнта та їхньому зіставленні з можливостями і доступністю терапії. Професорка наголосила, що практичний досвід країн, у яких лікування ХСО передбачено програмами медичних гарантій, демонструє вищі показники ефективності лікування та залученості пацієнтів.

В оновленому документі значна увага приділяється нейропатичному компоненту проявів ХСО. Крім традиційних методів діагностики, симптоматика ХСО має провідне значення поряд зі ступенем запального процесу. Хронізація останнього у майбутньому може зумовити тяжкий кератит і втрату

зору. Саме тому в оновлених настановах наявність запального процесу незалежно від інших факторів є показанням для призначення лікування. Відповідно до важливості симптоматичних ефектів, DEWS III зазначає, що виявлення випадків сухого ока слід розпочинати з початкових даних пацієнта, в ідеалі – у формі анкети для заповнення, наприклад опитувальник із сухого ока з 5 пунктів (DEQ-5) або опитувальник для визначення індексу захворювання поверхні ока (OSDI) та ін. Далі необхідно виміряти або час розриву слізної плівки (порогове значення <10 с), або її осмолярність (порогове значення ≥ 308 мОсм/л), а також провести тест Ширмера й оцінку забарвлення поверхні ока.

Актуальним питанням як для України, так і для європейських медичних установ є робота та впровадження новітніх методів діагностики ХСО, особливо патології поверхні ока. Це пов'язано з тим, що ураження очної поверхні є беззаперечним наслідком порушення продукції слізної рідини. На EuDEC 2025 ця тема була в центрі уваги. Надзвичайно інформативною була доповідь, яка включала огляд новітніх методик діагностики офтальмологічних захворювань. Так, інтерес фахівців зосереджувався на можливостях оптичної когерентної томографії із високою роздільною здатністю. Така технологія є унікальною і дозволяє візуалізувати не лише шари рогівки, а й окремі клітини та нервові закінчення. Це перспективний інструмент для раннього виявлення патологій передньої поверхні ока.

І.В. Деряпа додала, що при ускладненому перебігу захворювання в пацієнтів може спостерігатися сухий кератокон'юнктивіт. У цьому випадку розвивається тяжке ураження рогівки, тому надзвичайно важливо проводити діагностику ХСО за допомогою проби Ширмера та фарбування вітальними фарбниками (наприклад, флуоресцеїном). Якщо під час обстеження спостерігається ураження рогівки, це є ознакою вираженого прогресування патології. За відсутності

лікування кератит може спричинити рубцювання кон'юнктиви, утворення слизових філаментів, виразок і перфорацій рогівки, а також потенційну втрату зору. Кератит часто є ознакою вираженого прогресування захворювання, проте він також може діагностуватися в пацієнтів із легкою формою ХСО.

Під час DEWS III було підкреслено важливу роль факторів ризику ХСО та роль способу життя в патології. Причина полягає у тому, що розвиток ХСО пов'язаний з надзвичайно великою кількістю факторів, серед яких виокремлюють вік, жіночу стать, постменопаузу, системні захворювання сполучної тканини (колагенози), приймання певних груп гіпотензивних препаратів, оперативні втручання на рогівці ока, променевою терапією, трансплантацію органа/органів в анамнезі, дефіцит вітаміну А, андрогенів, цукровий діабет, системну хіміотерапію, приймання ретиноїдів, антихолінергічних препаратів, куріння, ін'єкції ботулотоксину, подагру.

Чи були додаткові обговорення щодо найактуальніших оновлень положень DEWS III?

За словами І.В. Деряпи, 19 червня в межах конгресу EuDEC відбулося засідання Ради експертів Європи «Шлях пацієнта із ХСО, шляхи вирішення», в якому взяли участь представники Польщі, Болгарії, Угорщини, Словаччини, Чехії, Італії, Іспанії, України, Казахстану та ін. На заході прицільно розглянули питання лікування та корекції клінічних проявів ХСО.

Так, загальна схема підходів до лікування ХСО розподіляється залежно від ступеня тяжкості захворювання:

➔ легкий ступінь тяжкості ХСО: освітні консультації пацієнтів, вплив на зовнішні фактори ризику (відмова від куріння, зволоження повітря, контроль часу роботи за монітором, відміна препаратів, які погіршують ХСО (антигістамінні препарати), гігієна повік (теплі компреси, очищення країв повік), використання зволожувальних крапель, «штучні слюзи»;

➔ середній ступінь тяжкості ХСО: заміники сліз без консервантів, світлова терапія в разі дисфункції мейбомієвих залоз, топічні антибіотики або комбінації з кортикостероїдами (за наявності блефариту), топічні кортикостероїди нетривалим курсом у низьких дозах, топічні імуномодулятори (циклоспорин А), топічні препарати групи LFA-1-антагоністів, ω_3 -жирні кислоти, препарати, що стимулюють секрецію слізної рідини, секретостимулятори (в Україні не зареєстровані), тимчасова оклюзія слізних точок;

➔ тяжкий ступінь: терапевтичні контактні лінзи, пероральні секретостимулятори, муколітики, топічні імуномодулятори (циклоспорин А), холінергічні засоби, застосування автологічної сироватки, довготривале застосування кортикостероїдів, пересадка амніотичної мембрани, постійна оклюзія слізних точок.

Провідним лейтмотивом заходу стало питання вчасного призначення циклоспоринів. **На сьогодні рекомендовано застосовувати топічний циклоспорин А уже на етапі середнього ступеня тяжкості, оскільки відтермінування до тяжких форм має низьку ефективність терапії.** Імуноопосередковане запалення відіграє ключову роль у розвитку ХСО, тому основним напрямом лікування є протизапальна терапія. Кортикостероїди демонструють потужний протизапальний ефект, однак через обмеження щодо довготривалого використання (понад 1 міс) і ризик побічних реакцій (стероїдна глаукома, катаракта) їхнє застосування обмежується до 2-4 тиж. Основними засобами в такому випадку є циклоспорин А, який демонструє лише місцевий лікувальний ефект. Офтальмологічний циклоспорин А практично не всмоктується в системний кровоток, а його досконале вивчення і багаторічне застосування підтверджують ефективність і безпеку для пацієнтів із ХСО. На європейському конгресі також наголосили на тому, що 79% фахівців рекомендують призначення циклоспори́ну А пацієнтам із клінічними проявами ХСО середнього ступеня тяжкості й обов'язково додають цю групу препаратів до терапії у разі тяжких проявів патології. Циклоспорин А чинить потужний протизапальний та імуномодулювальний ефект. Він пригнічує активацію Т-клітин, знижує синтез прозапальних цитокінів і маркерів запалення на поверхні ока. Топічний циклоспорин А збільшує кількість келихоподібних клітин, знижує апоптоз епітеліальних клітин. Такі ефекти суттєво покращують стан поверхні ока та сприяють стабільності слізної плівки. Доповідачі Ради експертів зауважили, що циклоспорин А додатково сприяє слюзопродукції. Під його впливом сенсорні нервові закінчення рогівки та кон'юнктиви активуються, нормалізується передача нервових сигналів до слізної залози, що сприяє покращенню як якості, так і кількості слізної рідини. З метою розірвання хибного кола патогенезу ХСО призначення циклоспори́нів є надзвичайно важливим. В Україні 0,1% топічний циклоспорин А для прийому 1 раз на день представлений під торговою маркою Ікервіс® (Santen, Японія). Особливості призначення і застосування циклоспори́ну широко висвітлювали учасники Ради експертів. Було зазначено, що досі спостерігається несвоечасність терапії та її невідповідність сучасним підходам щодо менеджменту ХСО. Важливо додавати препарат до схеми лікування вже на середньому ступені тяжкості ХСО.

Професорка О.П. Вітовська додала, що на засіданні Ради експертів окремо було розглянуто питання щодо тривалості застосування циклоспоринів. Було зазначено, зокрема, що, згідно із сучасними рекомендаціями, тривалість застосування циклоспоринів не обмежується 12 міс і такий режим застосування не несе побічних наслідків для очей. Такий підхід дозволяє довготривало контролювати рівень запалення й унеможливає подальше прогресування захворювання. На сьогодні лікування ХСО, згідно з оновленими положеннями DEWS III, потребує дотримання персоналізованого підходу з урахуванням ступеня запального процесу, проявів патології, супутніх захворювань, що покращує результати терапії.

У межах заходу підкреслили важливість ранньої діагностики ХСО, проведення скринінгу та співпраці із суміжними спеціалістами (ендокринологи, ревматологи). Фахівці різних країн поділилися досвідом та наявними проблемами щодо ранньої діагностики ХСО. Крім лікарів-офтальмологів, суміжні спеціалісти також представляли досвід виявлення і ведення ХСО в коморбідних пацієнтів. Було зазначено, що рання діагностика в груп ризику дозволяє профілактувати тяжкі наслідки захворювання.

«Багато уваги на сучасних офтальмологічних заходах приділяють суміжному веденню пацієнтів із ХСО, зокрема ревматологічного профілю. Так, синдром Шегрена, який супроводжується ХСО, первинно діагностується саме ревматологами. В Європейському Союзі лікарі-ревматологи можуть самостійно призначати та проводити пацієнтам пробу Ширмера і встановлювати діагноз ХСО на додаток до визначення хворобоспецифічних антитіл. Деякі ревматологи при підтвердженні діагнозу призначають циклоспорин А як цільову специфічну терапію. Довідчакі активно ділилися позитивним досвідом застосування циклоспорину А протягом 2,3 і 4 років», – додала І.В. Деряпа.

? Наскільки достовірними на сьогодні є дані щодо ефективності окремих компонентів терапії ХСО та її тривалості?

«Ключові питання конгресу EuDEC 2025 тісно перепліталися із тематикою симпозіуму «10 років використання Ікервису», який відбувся 10 червня. На заході детально приділено увагу ключовим компонентам консервативної терапії ХСО згідно з оновленими рекомендаціями DEWS III. Особливо варто зауважити про організацію саміту. Замість класичних односторонніх доповідей модератор оголошував актуальне питання і декілька представників різних країн приходили до спільного консенсусу разом з іншими учасниками. Такий формат суттєво підвищує практичну орієнтованість знань і дозволяє запозичити досвід найкращих практик. Наукова база симпозіуму була синтезом сучасних настанов щодо ведення ХСО. Що стосується зволожувальних засобів, які покращують стан передньої поверхні ока, то учасники симпозіуму підкреслили високу користь і низький ризик використання катіонних емульсій, які мають ефект впливу на ліпідний шар слізної плівки, також обговорили вищу ефективність високомолекулярних формул гіалуронової кислоти та ґрунтовні перспективи для перехресно-зв'язаної форми гіалуронової кислоти. Однак таргетний вплив на запальний компонент патології залишається визначальним», – зауважила О.П. Вітовська.

I.B. Деряпа додала, що звіт TFOS DEWS II рекомендує протизапальну терапію, якщо штучні сльози виявилися неефективними. Комбінування терапії циклоспорино А з глюкокортикоїдами (ГК) дозволяє компенсувати відносно повільний початок протизапальної дії останнього. Топічні ГК слід застосовувати при лікуванні ХСО лише протягом обмеженого періоду через можливі небажані явища, включаючи підвищення внутрішньоочного тиску, розвиток катаракти й опортуністичних інфекцій. Препарат Ікервис® також на початковому етапі застосовується разом з топічними ГК. Це обумовлено тим, що діюча речовина має накопичувальний ефект зі стійким результатом через 3-4 тиж. За досягнення максимального ефекту Ікервису комбінація ГК не потрібна. Надалі показана поступова деескаляція терапії з постійним застосуванням Ікервису. Такий нюанс терапії варто пояснювати пацієнтам.

Під час складання плану лікування пацієнти із ХСО очікують на негайний результат, однак механізм дії обумовлений саме процесом накопичення. Згодом постійна терапія гарантує стійкий та позитивний результат. Початок короткострокової перехідної терапії з використанням непроникних ГК без консервантів одночасно із призначенням топічного циклоспорину сприяє позитивним результатам. Пацієнти спостерігають суттєве зниження інтенсивності симптомів ХСО, а також кращу місцеву переносимість препарату. Ікервіс® – це катіонна емульсія, що є надзвичайно ефективним методом доставки діючої речовини на поверхню ока. Катіонні

емульсії – ефективні системи доставки ліків на поверхню ока, що забезпечують результати покращення стану саме очної поверхні. Катионна емульсія складається з позитивно заряджених нанокрапель, є запатентованою емульсією типу «олія у воді», що не містить консервантів. Цю формулу розроблено для оптимізації взаємодії очних крапель як зі слізною плівкою, так і з поверхнею ока. Додатковою перевагою Ікервісу є одноразове застосування, що підвищує комплаєнс.

Однією з розповсюджених помилок при лікуванні ХСО є призначення циклоспоринолу А нетривалим курсом (2-3 міс). Максимальний ефект за призначення Ікервісу спостерігається через 6 міс. Тривалість курсу може становити декілька років, що відповідає сучасним міжнародним протоколам лікування ХСО. На сьогодні у Європі циклоспоринолу активно застосовуються не лише при ХСО. Існує позитивний досвід призначення препарату Ікервіс® у дітей із сезонним кератокон'юнктивітом. Це тяжке алергічне захворювання, при лікуванні якого циклоспоринолу демонструють ефективність і безпеку в разі довготривалого застосування. Серед побічних ефектів використання топічного циклоспоринолу $\approx 10\%$ пацієнтів спостерігають дискомфорт і печіння під час крапакування. Однак це самоліквідувальні реакції, які впродовж 3-4 тиж минають самостійно.

Відносними обмеженнями використання топічного циклоспорину А в Україні є відсутність програм компенсації лікування з боку держави, що безпосередньо впливає на дотримання пацієнтами схеми лікування. Порівняно з європейськими країнами Україна має певні виклики в діагностиці та лікуванні ХСО, зумовлені комплексом факторів.

Професорка О.П. Вітовська виокремила провідні чинники, які погіршують результати ведення пацієнтів офтальмологічного профілю:

- ✓ низький рівень поінформованості населення щодо захворювання та його наслідків;

- ✓ відсутність системного скринінгу в групах ризику;
- ✓ воєнні дії та пов'язані з ними логістичні труднощі з отриманням спеціалізованої медичної допомоги;
- ✓ економічний фактор доступності медичних препаратів і недосконалостей бюджетних програм;
- ✓ відсутність оновлених власних стандартів і нормативних документів щодо ведення пацієнтів із ХСО. Чинні настанови рекомендовані для застосування в клінічній практиці та є перекладом європейських протоколів.

Незважаючи на ситуацію в країні, рівень надання медичної допомоги й обсягів застосування сучасних технологій у діагностиці та лікуванні ХСО відповідає європейським стандартам», – зазначила професорка О.П. Вітовська.

Висновки

ХСО – це захворювання поверхні ока, що характеризується втратою гомеостазу слізної плівки та проявляється спектром клінічних ознак, які можуть коливатися від легких до тяжких симптомів. Незважаючи на те що ХСО є основною причиною звернення до офтальмологів, вона все ще залишається недостатньо діагностованою в багатьох країнах світу. Запальний компонент є провідним у патогенезі ХСО, довготривала персистенція котрого може зумовити ускладнений перебіг патології, включаючи втрату зору. Топічні циклоспорини А демонструють високо-ефективний вплив на запалення при ХСО, починаючи із середнього ступеня тяжкості, та є безпечними в разі довготривалого використання (понад 12 міс), що відповідає провідним міжнародним стандартам лікування патології сухого ока.

Підготувала **Катерина Пашинська**



Ikervis®
Гіперосмолальний лікарський засіб з антибактеріальною та протизапальною дією

Прокладіть шлях до довготривалого полегшення стану пацієнтів із хворобою сухого ока^{1, 2}

Почніть застосовувати Ікервіс® сьогодні

- ✓ Тривалий контроль запалення та полегшення симптомів при постійному застосуванні^{3, 4}
- ✓ Значне поліпшення стану поверхні ока та запобігання рецидивам^{1, 5}
- ✓ Добре переноситься, застосовується один раз на добу^{2, 4, 6, 7}

Якщо штучних сліз недостатньо і ви розглядаєте можливість застосування стероїдів, саме час розглянути застосування Ікервіс®

ІНСТРУКЦІЯ для медичного застосування лікарського засобу ІКЕРВІС®

Ікервіс краплі очні, емульсія 1 мг/мл по 0,3 мл №30 (5x6) у туб., -крап. Склад: діюча речовина: циклоспорин А; м'якушисміємість 1 мг циклоспорину. Допоміжні речовини: цетилалконій хлорид, тригіцерин середнього ланцюга, гіпокасол, гітцерин, полісорбат 188, натрію гідроксид 0,1 N, вода для ін'єкцій. Фармакотерапевтична група. Засоби що застосовуються в офтальмології. Інші офтальмологічні засоби. Циклоспорин. Код ATX S01XA18. Фармакологічні властивості. Циклоспорин (також відомий як циклоспорин А) – це циклічний поліпептид, який є імунomodulatorом і чинить імуносупресивну дію. Було показано, що циклоспорин має протизапальний ефект. Дослідження на тваринах показали, що циклоспорин притримчує розвиток клітинно опосередкованих реакцій. Було показано, що циклоспорин притримчує вироблення і викинення прозапальних цитокінів, включаючи інтерлейкіни 2 (IL-2), фактор росту T-клітин (TCGF), а також підвищує викинення протизапальних цитокінів та блокує лімфоцити у фазі G0 або G1 клітинного циклу. Формальні дослідження фармакокінетики препарату ІКЕРВІС® за участю людей не проводились. Показання. Лікування тяжкого кератиту у дорослих пацієнтів зі синдромом сухого ока за відсутності покращення на тілі терапії препаратами штучної слози. Протипоказання. Гіперчутливості до діючої речовини або до будь-якого іншого компонента препарату. Зловживання наркотиками чи прийомом інших або передумових засобів. Інфекції очей чи прилеглих тканин або порожнин на них. Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій. Особливості щодо застосування. Застосування лікарського препарату ІКЕРВІС® пацієнтам з герпетичними ураженнями очей в анамнезі не вивчали, тому його слід з обережністю використовувати таким пацієнтам. Застосування препарату пацієнтам, які носять контактні линзи, не вивчалось. Ікервіс® показаний для лікування тяжкого кератиту у дорослих пацієнтів із синдромом сухого ока за відсутності покращення на тілі терапії препаратами штучної слози¹. 1. Geerling GJ et al. Ophthalmol Ther 2022; 11: 1101–17. 2. Pisella PJ et al. Clin Ophthalmol 2018; 12: 289–99. 3. Jones L et al. Ocul Surf 2017; 15: 575–628. 4. Ikervis® (cyclosporin). Summary of Product Characteristics. Sanofi. Last updated January 2022. 5. Labelle M et al. Clin Ther 2018; 40: 1894–906. 6. Hoy S.M. Drugs 2017; 77: 1909–16. 7. Leonard A et al. Eur J Ophthalmol 2016; 26: 287–96. & Meschter E et al. Eur J Ophthalmol 2023; 33: 1294–307.

Інформація для ведення дискусії з користувачем. Після застосування препарату була складна ознайомила спільнота медичного застосування лікарського засобу. Цей матеріал не є рекламою лікарського засобу, містить наукову та медичну довідкову інформацію призначений для персонального використання практикуючих осіб. Цей матеріал не є продуктом медичного призначення. Ви можете за адресою чи телефоном Представництва або за e-mail: sanofi.ukraine.pv@sanofi.com.

Представництво «Санті О» в Україні: м. Київ, вул. М. Пимоненка, 13, корпус 7-б, офіс 12. Тел.: +38 044 200 68 85. E-mail: ua.santen@santen.com.

Необхідний ретельний моніторинг стану пацієнта з тяжким кератитом. Перед сном при застосуванні препарату слід зняти контактні линзи і одягти їх після пробудження. ІКЕРВІС® не рекомендується застосовувати жінкам репродуктивного віку, які не використовують ефективну контрацепцію. Дані щодо застосування препарату ІКЕРВІС® вагітним жінкам відсутні. Рішення щодо необхідності продовження годування груддю або припинення/приглушення терапії препаратом ІКЕРВІС® слід приймати, беручи до уваги користь грудного вигодовування для дитини і користь проведення терапії для матері. Лікарський засіб може викликати тимчасове двояння в очах або інші порушення зору, що може впливати на здатність керувати транспортним засобом або працювати з іншими механізмами (дил. родін «Побічні реакції»). Пацієнт рекомендується не керувати транспортними засобами і не працювати з іншими механізмами, поки не відновиться нормальний зір. Спосіб застосування та дози. Рекомендована доза становить 1 краплю препарату один раз на добу вранці око (око) перед сном. Відповідно на лікування слід очікувати не рідше 1 разу на 6 місяців. У разі пропуску дози лікування слід продовжити з наступного дня в звичайному режимі. Необхідно рекомендувати пацієнтам не закапувати більше однієї краплі в уражене (і-і) око (очі). Побічні ефекти. Серед побічних реакцій частіше відзначались біль в очах (19,0%), подразнення очей (17,5 %), гіперемія очей (5,5 %), збільшення слизової (4,9%) і еритема повік (1,7 %), які завдячують місцевій тимчасовій реакції і виникали після закапування препарату. Термін придатності. Зрок. Умови зберігання. Зберігати при температурі не вище 25 °C. Не заморожувати. Виробник. Санті АТ, Фінляндія. Місцезаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності: Котлінорпінтія, 1 Тампере, 33100, Фінляндія.

Santen

SA-NEN-UK-UA-202404 Тиражі: 08 до 16.01.26

Короткочасна втрата зору: виклики для діагностики

За матеріалами науково-практичної конференції з міжнародною участю
«Філатовські читання-2025»



Н.А. Тихончук

У середині травня в Одесі відбулася науково-практична конференція з міжнародною участю «Філатовські читання-2025», під час якої провідні офтальмологи представили цікаві доповіді та поділилися унікальним досвідом. У програмі заходу були як основні засідання, так і сателітні симпозиуми, майстер-класи. Особливу увагу доповідачі приділили патології рогівки, кератопластиці, вітреоретинальній хірургії, нейроофтальмології, лікуванню глаукоми, катаракти, офтальмоонкології. У межах цієї масштабної події виступила доцент кафедри офтальмології Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця (м. Київ), кандидат медичних наук Наталія Анатоліївна Тихончук. У своїй доповіді «Короткочасна втрата зору: виклики для діагностики» спікерка детально висвітлила причини транзиторної втрати зору (ТВЗ), надала інформацію щодо диференційної діагностики та тактики ведення пацієнтів із цією патологією.

Що таке раптова втрата зору?

Раптова втрата зору – це один із ключових симптомів при гострих судинних порушеннях сітківки та зорового нерва; може виникати за нападу закритокутової глаукоми, відшарування сітківки, в разі запалення зорового нерва й при інших станах. Зниження чи втрата зору можуть бути не лише наслідком захворювання органа зору, а й проявом серйозних системних патологій. Раннє виявлення таких змін завдяки своєчасній діагностиці дозволяє швидше розпочати лікування та підвищити його ефективність.

Доповідачка наголосила, що особливу увагу варто звернути на нейроофтальмологічний симптом, як-от ТВЗ, що часто є проявом транзиторної ішемічної атаки. При її виникненні необхідний комплексний підхід до діагностики та ведення пацієнта.

Транзиторна втрата зору

ТВЗ, яку ще називають транзиторною ішемічною атакою, – це раптове тимчасове зниження зору чи його втрата на одному або обох очах, що може супроводжуватися пульсуючим головним болем на боці ураження. Порушення зорової функції зазвичай триває <24 год. Зір відновлюється самостійно протягом декількох десятків хвилин або декількох годин. ТВЗ може бути монокулярною або значно рідше бінокулярною. Основними причинами ТВЗ є ішемія, мігрень або судоми.

Транзиторна монокулярна сліпота (ТМС) – це доволі поширене явище, що не є самостійним захворюванням, а симптомом основної патології, яка спричиняє недостатнє кровопостачання очей. Саме детальний анамнез із ретельним офтальмологічним і системним обстеженням, доповненим відповідними дослідженнями, є ключовими для встановлення діагнозу.

Наталія Анатоліївна зауважила, що термін *amaurosis fugax* (грец. *tauros* – тьмянний, темний; лат. *fugax* – тимчасовий; той, що швидко літає) зазвичай використовують для позначення ТМС через емболію в судинах сітківки з каротидних судин або серця.

Діагностичний підхід

➡ Під час діагностичного процесу необхідно відповісти на декілька запитань.

- 1» **ТМС є монокулярною або бінокулярною?**
Важливо це розрізняти, оскільки бінокулярні симптоми зазвичай локалізуються в первинній зоровій корі.
- 2» **Чи спровокована ТВЗ якимось конкретним чинником?**
ТВЗ здебільшого є спонтанною, але іноді вона спровокована прийняттям вертикального положення, яскравим світлом, травмою голови та церебральною ангіографією.
- 3» **Чи супроводжувалася ТВЗ мерехтінням?**
Мерехтливі зигзагоподібні лінії, які проходять через поле зору та накопичуються протягом 20-30 хв, є типовими для мігрені, а вітреоретинальні захворювання можуть зумовлювати короткочасні скроневі спалахи в одному оці.
- 4» **Якою була тривалість порушення зору?**
Порушення або зниження зору тривалістю 1 с є типовим для візуального затуманення зору через набряк диска зорового нерва. При мігрені втрата зору зазвичай триває 20-30 хв, а за миготливої аритмії напади виникають раптово та тривають від декількох секунд до декількох хвилин.

Причини монокулярної ТВЗ

Серед причин монокулярної ТВЗ варто звернути увагу на оклюзійне захворювання артерії: це може зумовити атеросклероз, тромбоемболію, артеріїт. Іншими причинами є мігрень, вазоспазм, низький перфузійний тиск, перехідне зорове затемнення, яке може бути при набряку сосочка зорового нерва або збільшенні орбітальної маси. Також монокулярну ТВЗ може спричинити феномен макулярного фотостресу. Є багато очних причин цього стану, зокрема закритокутова глаукома, оклюзія вен сітківки. Інші чинники – симптом

підвищеної в'язкості, демілінізуюча хвороба, токсичність фенциклідину, діабетична ретинопатія, терапія інтерлейкіном-2, серпоподібноклітинна анемія, психогенні фактори тощо.

Причини бінокулярної ТВЗ

Серед причин бінокулярної ТВЗ основними є мігрень, тромбоемболія заднього кола кровообігу, системна гіпотензія, судоми, злаякісна гіпертензія, еклампсія, травма голови, папілярний набряк, судоми, психогенні причини.

Спровокована ТВЗ

Обов'язково слід звертати увагу на те, чи була втрата зору спровокована чимось або ні. У випадку спровокованої ТВЗ важливими є такі дані анамнезу: чи була спровокована ТВЗ зміною положення тіла, яскравим світлом або ексцентричним поглядом, проведенням церебральної ангіограми, вузликосим поліартеріїтом, підвищеною в'язкістю плазми, травмою голови чи пухлиною мозку або раптовим звуженням кровоносних судин ока при фізичному навантаженні.

Якщо ТВЗ спровокована зміною положення тіла (ортостатична причина), в такому випадку зрозуміло, що при крайовій перфузії ока вертикальне положення зумовлює втрату зору. Стеноз переднього кола кровообігу спричиняє ішемію ока, що зумовлює раптове потьмарення або втрату зору. Хронічна недостатня перфузія проявляється мікроаневризмами сітківки, розширенням вен, крововиливами та неоваскуляризацією, іноді зумовленими напруженнями.

Якщо ТВЗ була спровокована яскравим світлом, треба звернути увагу на те, що вплив сильного світла спричиняє уповільнене відновлення зору. Передбачуваний механізм цієї втрати зору – порушення регенерації фотопігментів сітківки внаслідок ішемії ока. Це також може спостерігатися при спадкових або запальних ретинохороїдальних захворюваннях.

Втрата зору може бути спровокована ексцентричним поглядом через стиснення зорового нерва орбітальним утворенням, розташованим у конусі екстраокулярного м'яза. Повна втрата зору спостерігається через 15 хв після того, як очі переводяться в крайнє положення, і відновлюється майже за той самий час, коли вони повертаються в початкове положення. Зазвичай причиною є гемангіома або менінгіома оболонки зорового нерва.

Легка закрита черепно-мозкова травма теж може спричинити транзиторну кіркову сліпоту при збереженій неврологічній функції. Зір зазвичай відновлюється через декілька годин. Вважається, що пацієнти з тимчасовою сліпотою є уразливими до мігрені та судом.

Проведення церебральної ангіографії також може спровокувати ТВЗ. Це рідкісне ускладнення після проведення такого дослідження; однією з його можливих причин є побічна реакція на контрастну речовину, що зумовлює осмотичне порушення гематоенцефалічного бар'єра, який є селективним для потиличної кори.

Неспровокована втрата зору

Якщо ТВЗ неспровокована, слід насамперед уточнити наявність мерехтіння, адже це допоможе встановити причину (табл. 1).

Таблиця 1. Причини ТВЗ залежно від наявності мерехтіння	
Мерехтіння наявне	Мерехтіння відсутнє
Мігрень Судоми Ішемія Набряк диска зорового нерва	Емболія судин сітківки (захворювання сонної артерії / серцеві причини / атеросклероз дуги аорти) Вазоспастичний <i>amaurosis fugax</i> Набряк диска зорового нерва Очні причини: закритокутова глаукома, венозний застій при ретинопатії

Мігрень і ТВЗ

Мігрень є однією з найвідоміших причин ТВЗ. У разі мігрені виникає зорове мерехтіння, воно є найпоширенішою аурую мігрені. Головний біль зазвичай спостерігається після аури, але іноді може не виникати; в такому випадку мерехтіння вважають еквівалентом мігрені. З віком тяжкість болю в пацієнтів часто зменшується, тоді як аура залишається.

В дітей аура супроводжує біль або передує йому. Мерехтіння зазвичай бінокулярне, часто обмежується частиною поля зору, але може впливати на іншу частину поля зору під час наступних нападів. Пацієнти зазвичай описують однакову картину кожного нападу. Зорова аура може проявлятися у вигляді парестезії або оніміння обличчя, губ чи кінчиків пальців. Це може виникати без візуальної аури. Найпоширенішою картиною мерехтіння є мерехтлива скотома. Також використовують термін «тейхопсія» (грец. *teichos* – міська стіна), оскільки вона виглядає як контур середньовічної фортеці.

Ішемія як причина ТВЗ

Причиною неспровокованої втрати зору може бути ішемія. Мерехтіння можуть виникати при ішемії острогової борозни (*sulcus calcarinus*), це може впливати на частину поля зору або на весь зір і виглядати як сніжинка, блиск чи світло вогнів. Слід звернути увагу на інші ознаки вертебробазиллярної ішемії: запаморочення, нудоту, блювання, атаксію, диплопію, дизартрію, слабкість або оніміння кінцівок. Головний біль рідко супроводжує ішемію, але може виникнути при інфаркті задньої зорової кори з іррадіацією болю в око.

Судоми та ТВЗ

Наступна причина неспровокованої втрати зору – це напад судом. Дуже часто мерехтіння та ТВЗ можуть виникати при доброякісній дитячій епілепсії з потиличним пароксизмом, що уражає переважно дівчат у підлітковому віці. Мерехтіння зазвичай триває декілька хвилин і складається з ліній, зірочок, квадратів, блискучих точок, рідко – зигзагів. Важливими для діагностики є ознаки нападу судом, як-от відхилення погляду, часте моргання, відхилення ший, тонічні рухи та порушення свідомості.

Емболія судин сітківки

Неспровокована втрата зору може виникати при емболії судин сітківки. До судин сітківки можуть потрапляти 3 основні типи ендогенних емболів: холестеринові, тромботичарно-фібринові та кальцієві.

Вазоспазм та *amaurosis fugax*

Повторні напади монокулярної ТВЗ при вазоспазмі тривають у середньому 10-15 хв, іноді спостерігається до кількох нападів на день. Офтальмологічний огляд під час нападів виявляє блідий диск зорового нерва, звужені артерії та сегментарно звужені вени, що свідчить про млявий кровоток або його відсутність. Між нападами зазвичай немає порушень гостроти зору, сприйняття кольорів, поля зору, зіниць, рухливості ока, внутрішньоочного тиску; під час офтальмоскопічного огляду патології не виявляють, а емболії не візуалізуються.

Обстеження та диференційна діагностика

Пацієнту із ТВЗ призначають комплексне обстеження, яке включає офтальмологічний огляд, загальний і системний огляд, вимірювання артеріального тиску при зміні положення й обов'язково пальпацію поверхневої скроневої та периферичних артерій, аускультацию сонних, серцевих, ниркових артерій.

- ➡ Пацієнтам із ТВЗ рекомендовано проведення таких загальних обстежень:
- загальний аналіз крові;
 - біохімічний аналіз крові: визначення електролітів сироватки крові, печінкові проби, креатинін;
 - аналіз сечі;
 - рентгенографія органів грудної клітки;
 - УЗД сонних артерій;
 - транскраніальна доплерографія;
 - комп'ютерна томографія;
 - ехокардіографія;
 - ангіографія судин ший.

Доповідачка зауважила, що спектр обстежень для встановлення точного діагнозу дуже великий. Після всіх цих обстежень необхідно провести диференційну діагностику між ТВЗ і постійною втратою зору (ПВЗ) (табл. 2).

Таблиця 2. Порівняння ТВЗ і ПВЗ		
	ТВЗ	ПВЗ
Причини	ТВЗ є тимчасовим симптомом, що зазвичай триває від декількох секунд до декількох хвилин. Вона може бути симптомом серйозних судинних захворювань, як-от оклюзія центральної артерії сітківки або її гілок	ПВЗ, навпаки, може свідчити про незворотні ушкодження, які потребують інших підходів до лікування та реабілітації
Прогноз	ТВЗ зазвичай має кращий прогноз, якщо вчасно виявити та лікувати основну причину	ПВЗ часто свідчить про серйозніші чи незворотні ушкодження, що може вплинути на якість життя пацієнтів
Психологічні аспекти	Пацієнти із ТВЗ можуть відчувати менший стрес та тривогу, знаючи, що їхній стан є тимчасовим і лікується	ПВЗ потребує адаптації пацієнта до нових умов життя та може потребувати психологічної підтримки

Висновки

Отже, Наталія Анатоліївна наголосила, що ретельний збір анамнезу та відповідні дослідження допомагають визначити основну причину ТВЗ. Розуміння причин ТВЗ може допомогти вжити заходів для запобігання повторним епізодам або розвитку ПВЗ. Лікування пацієнтів із ТВЗ залежить від виявленої причини; воно може включати медикаментозну терапію для контролю судинних факторів ризику, хірургічне втручання або інтервенційні процедури для відновлення кровотоку. Прогноз залежить від основної причини, ранньої діагностики та своєчасного лікування, що може значно покращити результати.

Підготувала **Наталія Горбаль**

ДАЙДЖЕСТ

ОФТАЛЬМОЛОГІЯ

Перша успішна тривала нейронна регенерація за патологій сітківки

Зір є одним із найважливіших органів чуття, проте >300 млн людей у всьому світі ризикують його втратити через захворювання сітківки. Незважаючи на те що нещодавні досягнення в лікуванні таких патологій успішно сповільнили прогресування хвороб, ефективної терапії для відновлення вже втраченого зору досі не розроблено. Дослідники Корейського провідного науково-технологічного інституту під керівництвом професора Джинву Кіма з Департаменту біологічних наук успішно створили новий препарат для відновлення зору шляхом регенерації зорового нерва, що переходить у сітківку.

Дослідницька група вдало індукувала нервову регенерацію та відновлення зору в лабораторних гризунів за допомогою введення сполуки, яка блокує білок PROX1 (Prospero Nomeobox 1), що пригнічує регенерацію сітківки. Ефект від лікування тримався понад пів року. Це дослідження знаменує першу у світі ефективну довгострокову нервову регенерацію в сітківці ссавців, що надає нову надію пацієнтам із дегенеративними захворюваннями сітківки, які раніше не мали можливості лікування. Найнебезпечнішими станами, що уражають сітківку, вважають вікову макулодистрофію, пігментний ретиніт і діабетичну ретинопатію. Учені планують розпочати клінічні випробування до 2028 року.

Оскільки нервова тканина сітківки складається із двох найпоширеніших типів клітин, нейронів і гліальних клітин Мюллера, науковці шукали можливості взаємоперетворення цих структур. Попередні тривалі експерименти з холонокровними тваринами, які відомі своєю потужною регенерацією сітківки, показали, що ушкодження сітківки запускають процес перетворення клітин Мюллера на нервові клітини-попередники, які потім генерують нові нейрони. Однак у ссавців ця функція втрачена, що спричиняє постійне ушкодження сітківки за різних патологічних станів. Згодом було ідентифіковано білок PROX1 як ключовий інгібітор дедиференціації глії Мюллера у ссавців. PROX1 міститься в нейронах сітківки, гіпокампа та спинного мозку, де він пригнічує проліферацію нейронних стовбурових клітин.

На основі цих висновків команда вчених розробила метод відновлення регенеративної здатності глії Мюллера шляхом усунення PROX1. Підхід науковців передбачає використання антитіла, яке зв'язується із PROX1. Експериментальне антитіло було створено біотехнологічним стартапом Celliaz Inc., заснованим дослідницькою лабораторією професора Кіма. Це антитіло сприяло значній регенерації нейронів після його введення в сітківку ока хворих мишей. Крім того, якщо застосовувати інгібітор PROX1 як тип генної терапії для гризунів із вродженою дегенерацією сітківки, можна запустити постійне виробництво нейронів і відновлення зору протягом >6 міс.

Джерело: <https://www.nature.com/articles/s41467-025-58290-8>.

Методика f-ORG допомагає завчасно діагностувати захворювання очей

Учені з Міжнародного центру дослідження очей (ICTER, Варшава, Польща) розробили інноваційну техніку під назвою «мерехтлива опторетинографія» (f-ORG), яка сприяє швидкому неінвазивному та точному моніторингу процесів, що відбуваються у фоторецепторах. Цей метод може революціонізувати діагностику захворювань сітківки, як-от дегенерація жовтої плями, пігментний ретиніт і вроджені дистрофії сітківки. Потенційне застосування техніки f-ORG є широким: завдяки можливості реєструвати реакції фоторецепторів на нанорозмірі лікарі зможуть виявляти патологічні зміни набагато раніше, ніж у разі традиційних методів. Нова методика може бути використана не лише в офтальмології, а й у неврології, оскільки сітківка є природним «вікном» у нервову систему та може надати цінну інформацію про функціонування мозку.

Мерехтлива електроретинографія (f-ERG) є цінним і широко використовуваним інструментом для вивчення фізіологічних функцій сітківки. Однак метод f-ERG має свої недоліки, тому вчені з ICTER вирішили розробити його оптичний еквівалент. f-ORG – це технологія, яка дозволяє спостерігати в реальному часі фізичні зміни, що відбуваються у фоторецепторах ока. Фоторецептори колбочки та палички є надзвичайно чутливими клітинами, які реагують на світло, подовжуючи або вкорочуючи свої зовнішні сегменти. Ці зміни довжини сегментів відображають функціональну активність і здоров'я сітківки.

Фосфодіестераза-6 (PDE 6) є ключовим ферментом у фототрансдукції – процесі, за допомогою якого світло перетворюється на електричні сигнали, котрі мозок інтерпретує як зображення. PDE 6 розташований у зовнішніх сегментах паличкоподібних і колбочкових фоторецепторів і діє як регулятор світлового сигналу. Порушення у функціонуванні PDE 6 пов'язані з багатьма захворюваннями сітківки, включно з пігментним ретинітом і дистрофіями сітківки. Нова методика f-ORG дозволяє безпосередньо спостерігати за ефектами дії цього ферменту в режимі реального часу, що надає вченим і лікарям новий інструмент для вивчення початку та прогресування захворювань сітківки, а також оцінки ефективності медикаментозного лікування і генної терапії.

Техніка f-ORG може реєструвати фізичні явища на молекулярному рівні за допомогою оптичної когерентної томографії, яка дозволяє отримати точне зображення будови сітківки. Поточна публікація є ще одним досягненням для команди ICTER: у 2022 році дослідницька група центру показала, що можна виконувати вимірювання f-ORG у широкому діапазоні частот (до 50 Гц), а в 2024 році науковці запропонували новий підхід, який дозволяє швидко визначати частотні характеристики фоторецепторів.

Учені ICTER планують і надалі розвивати технологію f-ORG та адаптувати її для клінічного застосування. Нині триває підготовка до досліджень за участю пацієнтів із ранніми симптомами дегенерації жовтої плями та пігментного ретиніту. Також планується розробити портативну версію пристрою, який можна було б використовувати в кабінетах офтальмологів навіть для скринінгових тестів груп населення з підвищеним ризиком захворювань сітківки.

Джерело: <https://www.pnas.org/doi/10.1073/pnas.2421722122>.

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

Нормотензивна глаукома та міопія: сучасний погляд і можливості терапії

За матеріалами науково-практичної конференції
дитячих офтальмологів, офтальмологів та оптометристів України
«Своє дитинство треба бачити '25»



Н.В. Коновалова

Нормотензивна глаукома: виклики діагностики та сучасне розуміння патогенезу

Тема глаукоми нормального тиску (ГНТ) у дитячій офтальмології, без перебільшення, є однією з найскладніших і водночас надзвичайно актуальних. Як зазначила професорка Н.В. Коновалова, ГНТ є формою відкритокутової глаукоми, діагностувати яку своєчасно буває вкрай складно. Особливі труднощі виникають у педіатричній практиці, адже діти рідко скаржаться на порушення зору або дискомфорт, тож захворювання часто виявляється випадково під час планового огляду, коли лікар фіксує зміни, характерні для глаукоматозної офтальмопатії.

Науково доведено, що найраніші ушкодження при глаукомі виникають саме в мітохондріях аксонів гангліозних клітин сітківки (ГКС). Ці органи відіграють ключову роль у клітинному метаболізмі й енергозабезпеченні, і їхня дисфункція запускає каскад патологічних процесів, що включають апоптоз та розвиток нейродегенеративних змін, до яких дедалі частіше зараховують і глаукому. Відповідно, прогресування глаукоми, розвиток глаукомної оптичної нейропатії, а згодом й атрофії зорового нерва (ЗН) розглядають у контексті мітохондріальної патології.

Особливістю глаукоми в молодому віці є її значний генетичний компонент. Статистично підтверджено, що на ГНТ можуть страждати особи як чоловічої, так і жіночої статі. Починається захворювання з одного ока, частіше з лівого, через 2-5 років приєднується умовно здорове око. Серед численних факторів ризику окрему увагу доповідачка звернула на індивідуальні анатомічні особливості ока та міопію. Саме висока короткозорість істотно підвищує ймовірність розвитку глаукоми. За прогресуючої міопії відбувається збільшення розмірів очного яблука, підвищується радіус кривизни рогівки, вона ущільнюється, що створює додаткові механічні та біохімічні передумови для ураження ЗН. Додатковими провокуючими чинниками виступають цукровий діабет, порушення харчування, стреси, надмірні фізичні чи розумові навантаження, а також супутні соматичні захворювання, як-от синдром Фламмера чи хвороба Рейно.

Варто зазначити, що кількість випадків глаукоми із внутрішньоочним тиском (ВОТ), який залишається в межах статистичної норми (<21-22 мм рт. ст. за стандартними методиками), невинно зростає. Це пов'язують як із глобальною тенденцією до міопізації населення, так і з поширенням кераторефракційних втручань, які також впливають на біомеханічні властивості ока.

Попри досягнутий прогрес у діагностиці, патогенез ГНТ і досі залишається до кінця не з'ясованим. Навіть в одній родині можуть спостерігатися різні форми захворювання – як ГНТ, так і гіпертензивна глаукома (Werner E.B., 1996). Наявність ГНТ у близьких родичів, за даними різних досліджень, фіксується в 5-40% випадків (Geijssen H.C., 1991; Miglior M., 1987), що підкреслює важливість ретельного збору сімейного анамнезу. Деякі автори пов'язують виникнення ГНТ зі стійким низьким тиском спинномозкової рідини (СМР) в очній частині ЗН, хронічним порушенням мікроциркуляції крові в ДЗН та дуже низькою толерантністю до рівня ВОТ, який для більшості людей є нормальним (Ren R. et al., 2010; Ahmad S.S., 2023).

Клініка та діагностика

Як наголосила професорка Н.В. Коновалова, клінічна картина ГНТ залишається багатогранною та нерідко зумовлює значні труднощі в діагностиці, особливо в педіатричній практиці.

Ще в 1973 році S.M. Drance з колегами виокремили дві форми ГНТ: непрогресуючу, яка часто пов'язана з минулими судинними порушеннями (наприклад, станами шоку), та прогресуючу, що виникає внаслідок хронічної недостатності кровообігу в диску ЗН (ДЗН).

У клінічній практиці нині застосовують класифікацію ГНТ відповідно до стану ДЗН. Доповідачка виокремила кілька ключових форм захворювання:

- міопічна форма, яка вважається найагресивнішою та має високий ризик прогресування. Для неї характерні помітні

Гліхат

Зволоження
та полегшення
дискомfortу
при подразненні очей¹

ПОТРІЙНА ДІЯ КОМПОНЕНТІВ

НА 0,2%

Гіалуринова кислота
зволожує (поліпшення
стабільності слізної плівки),
відновлює (реепітелізація
очної поверхні)¹

PEG 400

сприяє
ДОВГОТРИВАЛОМУ
утриманню вологи
на слизовій¹

SOC

захищає
(має антимікробні
властивості)²

Рекомендований для зволоження слизової оболонки ока:



- в умовах підвищеної сухості повітря;
- при виникненні відчуття дискомфорту, печіння, подразнення;
- при контактних кон'юнктивітах, спричинених дією косметики, хлорованої води, потоків пересушеного кондиціонером повітря, вітру, пилу, диму, УФ випромінювання;
- внаслідок прийому лікарських засобів;
- для зменшення подразнення при використанні контактних лінз (при цьому відсутня необхідність попередньо знімати контактні лінзи);
- при синдромі сухого ока в перед- та післяопераційні періоди з приводу катаракти, після лазерної корекції зору тощо;
- для очищення слизової оболонки ока від пилу та алергенів;
- при тривалому перебуванні за монітором комп'ютера, читанні, керуванні автомобілем;
- з профілактичною метою при роботі в шкідливих умовах, при поганому освітленні;
- при віковому зменшенні вироблення слізної рідини.¹



Від
3
років

МОЖНА
використовувати
під час носіння
КОНТАКТНИХ ЛІНЗ¹

¹ІНСТРУКЦІЯ ГЛІХАТ, краплі очні. ²Preservatives in topical ophthalmic medications: historical and clinical perspectives /doi.org/10.1586/17469899.4.1.59

ГЛІХАТ. Склад: Змісті речовини: 1 мл (10) розчину крапель очних містить поліетиленгліколь 400 (рег 400) 0,25%, натрію гіалуронат 0,20%, допоміжні речовини: оксихлороксометил стабілізований (натрію хлорид, натрію хлорат, діоксид хлору), кислота борна, динатрію тетраборат декагидрат, натрію хлорид, кальцію хлорид дигідрат, натрію хлорид гексагідрат, вода для ін'єкцій. **Речовини:** ГЛІХАТ підтримує зволоження та полегшує стан дискомфорту при подразненні очей. **Протипоказання.** Відомі протипоказання відсутні. Не слід застосовувати при наявності алергічних проявів до будь-яких із складових крапель. **Діти.** Не застосовувати дітям до 3-х років. **Застосування у період вагітності або годування груддю.** ГЛІХАТ не рекомендується до використання у період вагітності та годування груддю. **Уповноважений представник в Україні.** ТОВ «ТРОКАС ФАРМА УКРАЇНА». **Виробник.** УОРЛД МЕДІЦИН ІЛІАЧ САН. ВЕ.ТІДЖ. А.Ш., Туреччина. Місцезнаходження виробника: 15 Теммуз Махаллеші Джамі Йолу Джакдесі №50 Гонешлі Багджилар, Стамбул, Туреччина. Сертифікат відповідності №РЗМ 792 252 ВІ виданий ТОВ «Український Інститут Стандарти» Рішення №252-000. Дата видачі: 20.05.2024 р. Дійсний з 20.05.2024 р. до 19.05.2029 р. Інформація надана скорочено. З повною інформацією про препарат можна ознайомитися в інструкції виробу медичного призначення. Інформація для медичних та фармацевтичних працівників, а також для розповсюдження в рамках спеціальних заходів з медичної тематики.

втраті нейрогліального кільця ДЗН при помірній міопії, а в разі високих ступенів короткозорості – різко змінена конфігурація ДЗН із його блідістю та деформацією;

- форма в пацієнтів із серцево-судинною патологією, за якої часто спостерігається так звана блюцеподібна екскавація ДЗН;

- фокальна ішемічна форма, властива молодим людям, котрі схильні до вазоспазму. В анамнезі в таких пацієнтів часто відзначаються епізоди мігрені, синдром Рейно чи синдром Фламмера. Для цієї форми характерні локальні прориви нейрогліяльного кільця, поодинокі крововиливи на ДЗН та зони ішемії сітківки.

➡ Окрім цих форм, існує низка загальних клінічних ознак ГНТ:

- ВОТ зазвичай не перевищує верхню межу норми і частіше коливається в діапазоні 16-19 мм рт. ст.;

- захворювання, як правило, уражає обидва ока, однак ураження часто має асиметричний перебіг. Якщо патологічні зміни виявляють на одному оці, статистично в 40% випадків протягом 5 років аналогічні зміни виникають і на другому оці;

- на ранніх стадіях симптоматика відсутня, кут передньої камери залишається відкритим. Під час огляду лікар може виявити зміни, типові для глаукоми, навіть за нормального ВОТ.

До характерних морфологічних ознак ГНТ належать втрата нейроретинального обідка ДЗН, розширення екскавації, зниження товщини шару нервових волокон сітківки, а також специфічні зміни поля зору. Порушення поля зору часто мають вигляд парацентрального скотом, назальної сходинки чи дугоподібної скотоми. Варто також зазначити, що в багатьох пацієнтів діагностуються супутні серцево-судинні розлади, як-от артеріальна гіпотонія, периферичний спазм судин або стенози сонних артерій, які додатково ускладнюють перебіг захворювання.

Сучасні дані підтверджують, що оксидативний стрес є одним із ключових факторів, який запускає каскад патологічних процесів при глаукомі, негативно впливаючи на функціональну активність і цілісність клітин сітківки та ЗН. У хворих на розвинену відкритокутову глаукому спостерігається також зниження контрастної чутливості зору, що суттєво впливає на якість життя, особливо в умовах підвищеного зорового навантаження.

Важливо пам'ятати, що однією з найраніших ознак патологічного впливу навіть нормального ВОР при глаукомі є зміни ДЗН. Саме тому значне місце в діагностиці ГНТ займає оптична когерентна томографія, яка дозволяє виявляти зміни на доклінічній стадії.

Комплексна діагностика ГНТ передбачає проведення низки досліджень, серед яких оцінка судинного статусу, визначення функціонального стану ЗН та сітківки, вивчення топографії ДЗН, моніторинг динаміки ВОТ протягом доби та при зміні положення тіла, проведення функціональних проб.

Цікавим аспектом патогенезу ГНТ залишається роль тиску СМР. Встановлено, що при відкритокутовій глаукомі з нормальним ВОТ тиск СМР часто знижується до 10-11 мм рт. ст., що призводить до підвищеної градієнтної різниці через решітчасту пластинку. Такий патогенетичний механізм у багатьох випадках розглядають як аналог високого ВОТ при гіпертензивній глаукомі. Саме на цьому тлі з'являються ідеї нових методів терапії, спрямованих не на зниження ВОТ, а на підвищення тиску СМР.

Лікування

➡ Як зазначила професорка Н.В. Коновалова під час свого виступу, головними завданнями терапії ГНТ залишаються:

- зниження ВОТ приблизно на 30% від вихідного рівня з обов'язковим контролем поля зору за допомогою порогової статичної комп'ютерної периметрії для уточнення індивідуального цільового ВОТ та запобігання його надмірному зниженню;

- стабілізація поля зору та збереження функцій ЗН;
- виявлення та корекція усіх факторів ризику, які сприяють прогресуванню глаукомної оптичної нейропатії;
- профілактика інвалідизації пацієнтів, особливо в разі характерного випадіння поля зору в ділянці точки фіксації, що суттєво впливає на якість життя та працездатність.

Особливої уваги, за словами доповідачки, заслуговує питання комп'ютерного зорового синдрому (КЗС), який не має прямого патогенетичного зв'язку з глаукомою, однак значно погіршує стан пацієнтів, особливо дітей із міопією. Тривале перебування за комп'ютером або гаджетами посилює симптоми втоми очей, викликає сухість і дискомфорт, що створює додаткове навантаження на вже ослаблений ЗН. У таких випадках для профілактики та полегшення проявів КЗС доцільно застосовувати Гліхат – препарат штучних сліз, до складу якого входять поліетиленгліколь 400 (0,25%), котрий характеризується вираженими вологоутримувальними властивостями, і натрію гіалуронат (0,20%) – природний компонент позаклітинного матриксу, що сприяє збереженню гідродинамічного балансу тканин ока, проліферації клітин і має проангіогенну дію. Отже, Гліхат не лише зволожує поверхню ока, а й створює стійку захисну плівку, полегшуючи симптоми дискомфорту, що супроводжують КЗС та інші офтальмопатії.

Серед медикаментозних засобів для контролю ВОТ особливе місце займає Дорзамед (дорзоламід 2 мг/мл). Він забезпечує зниження ВОТ до 30% від вихідного рівня та має перевагу в плані відсутності побічних ефектів з боку серцево-судинної чи дихальної системи, що вигідно відрізняє його від β -блокаторів, як-от тимолол. Крім того, на відміну від аналогів простагландинів, Дорзамед не підвищує ризику розвитку макулярного набряку в пацієнтів із цукровим діабетом. Механізм дії дорзоламіду полягає в покращенні транспорту рідини із сітківки, зменшенні об'єму кістозних просторів, а також у стимулюванні клітинної адгезії за рахунок посилення кислотності субретинального простору. Це зменшує макулярний набряк і сприяє активнішому транспорту рідини крізь пігментний епітелій сітківки до судинної оболонки.

Ще одним ефективним засобом у терапії глаукоми є Даверіс (травопрост), який посилює як трабекулярний, так й увеосклеральний шлях відтоку внутрішньоочної рідини. Зниження ВОТ починається вже через 2 години після застосування, досягаючи максимуму приблизно за 12 годин. Даверіс дозволяє знизити ВОТ на 8-9 мм рт. ст. (близько 30% від вихідного рівня), при цьому ефект зберігається протягом 30 годин, що забезпечує тривалий контроль офтальмотонусу.

Для пацієнтів із ГНТ, особливо в контексті нейродегенеративних змін, дуже важливими є підтримання мікроциркуляції та захист нейроретинальних структур. У цьому аспекті заслуговує уваги фітозасіб Білларіум, який містить екстракти гінкго білоба та центели азіатської. Гінкго білоба покращує кровообіг у судинах ока, зменшує вплив оксидативного стресу, забезпечує захист і репарацію клітин сітківки та ЗН. Центела азіатська має властивості відновлювати пошкоджені нервові клітини, що особливо актуально при глаукомній оптичній нейропатії. Білларіум сприяє збереженню

гостроти зору та може бути корисним при глаукомі, катаракті, діабетичній ретинопатії, віковій макулярній дегенерації, міопії, а також у період реабілітації після офтальмологічних втручань чи при синдромі сухого ока. На сьогодні завдяки доказовій базі доведеним засобом для лікування оптичних нейропатій різного генезу, в тому числі внаслідок глаукоми, є цитиколін.

Відповідаючи на запитання аудиторії щодо гіпотензивної терапії при ГНТ, професорка Н.В. Коновалова підкреслила необхідність індивідуального підходу в кожному випадку:

«Гіпотензивні препарати слід призначати за наявності клінічних показань. Якщо в пацієнта прогресує міопія і ВОТ коливається в межах 22-23 мм рт. ст., за відсутності ознак увеїту ми можемо розглянути застосування аналогів простагландинів. Якщо ж ВОТ сягає 24-25 мм рт. ст., до схеми терапії можна додати інші засоби, наприклад дорзоламід. Під нашим спостереженням перебували діти з міопією та ГНТ, і важливо своєчасно надати таким пацієнтам допомогу, аби запобігти розвитку атрофії ЗН. Цільовий тиск ми визначаємо індивідуально для кожного пацієнта, орієнтуючись на стабільність поля зору та інші клінічні показники. Американська академія офтальмології рекомендує при ГНТ знижувати ВОТ на 25-30%».

Отже, лікування ГНТ передбачає комплексний підхід, який включає контроль ВОТ, нейропротекцію та підтримання якості життя пацієнтів на належному рівні. І саме тут сучасні офтальмологічні засоби, як-от Гліхат, Дорзамед, Даверіс і Біллариум, відкривають нові можливості для збереження зору та профілактики прогресування глаукомної оптичної нейропатії.

Підготував **Олексій Терещенко**

3

Дорзамед

Дорзоламід 2% | 5 мл

краплі очні, розчин

ДОРЗОЛАМІД – сильний інгібітор карбоангідрази II¹

Знижує підвищений внутрішньоочний тиск, пов'язаний або не пов'язаний з глаукомою

► **Нейропротекторний ефект**
за рахунок контролю BDNF²

► Підвищує ретинальну перфузію²



¹ Інструкція для медичного застосування лікарського засобу ДОРЗАМЕД.

²Neuroprotection in glaucoma Vishwaraj C R, Srinivasan Kavitha, Rengaraj Venkatesh, Aakriti Garg Shukla 2022 Indian Journal of Ophthalmology DOI:10.4103/ijo.IJO_1158_21

Склад: діюча речовина: дозопамід; 1 мл препарату містить дозопамід догідрохлориду 22,3 мг, що еквівалентно дозопаміду 20 мг; допоміжні речовини: бензалконію хлорид, гідроксиметилцелюлоза, натрію гідроксид, маніт (Е-421), кислота лимонна, моногідрат, вода очищена, Кропін очні, розчин. **Показання:** Додаткова терапія при лікуванні мисливих біо-факторами. Монотерапія, коли лікування мисливих біо-факторами є недостатньо ефективним або протипоказано. Терапія підвищеного очного тиску при очній гіпертензії, відкритого кута, глаукоми; псевдофактичної глаукоми. **Протипоказання:** Перетримувати до діючої речовини або до інших компонентів препарату. Існують порушення функцій нирок (К_р менше 30 мл/хвилини). Гіпертрофічний кардіоміопатоз. **Спосіб застосування:** 1 крапля 4 рази на день. **Термін придатності:** 2 роки з дня виготовлення. Не вмієть застосовувати препарат, якщо він змішаний з різними застосуваннями препарату наступного дня. **Побічні реакції:** головний біль, нудота, запаморочення, 3-гоку очної розчеплення та пошкодження. **Категорія відпуску:** За рецептом. **Виробник:** «ЮРПД МЕДІКАЛ ПАУ С.А. ВЕ. ПД. А.», Туреччина. **Заявник:** ТОВ «ЮРПД МЕДІКАЛ», Україна, Наказ МОЗ №29555 від 11.01.2021 р. РЛНУА/1843/01/01/01/21. **Виробник:** КО. «РОМАРІ КОМПАНІ С.Р.Л.», Румунія. **Заявник:** ТОВ «ЮРПД МЕДІКАЛ», Україна, Наказ МОЗ №545 від 19.05.2017 р. РЛНУА/12079/01/01/1 зм.1. Інформація надана скорочено. Знаяно інформацію про препарат можна ознайомитися в інструкції для медичного застосування препарату. Інформація для медичних та фармацевтичних працівників, а також для розповсюдження в рамках спеціалізованих заходів з медичної науки. Інформація про реєстраційні лікарські засоби для професійної діяльності спеціалістів у галузі очної хірургії. Платити та інформація щодо фармакокінетики за тел.: +38 098 909 56 32, info@worldmedica.com

Аналіз впливу енісаміуму йодиду на клінічний перебіг гострих респіраторних вірусних інфекцій, грипу та COVID-19 в амбулаторних пацієнтів

Гострі респіраторні вірусні інфекції (ГРВІ) в загальній структурі інфекційної патології беззаперечно займають перше місце та залишаються критичною проблемою систем охорони здоров'я. Останнє обумовлено як тягарем на здоров'я населення, так і значними економічними витратами. Щороку респіраторні інфекції спричиняють втрату мільйонів життів серед дорослих та дітей і входять до 10 найпоширеніших причин смерті в усьому світі [1-3].

Основною мішенню для збудників ГРВІ є епітеліальні клітини дихальних шляхів. Інфекційний процес може бути обмежений верхніми дихальними шляхами (ВДШ) або прогресувати до ураження нижніх дихальних шляхів (НДШ), спричиняючи розвиток бронхіоліту або пневмонії [4-6]. Досягнення балансу між імунною відповіддю макроорганізму та дією вірусного агента багато в чому залежить від віку пацієнта, захисних механізмів господаря, а також вірусного навантаження та властивостей збудника [7-9].

Серед найчастіших етіологічних агентів ГРВІ слід зазначити віруси грипу та парагрипу, коронавіруси (в т. ч. збудник коронавірусної хвороби 2019 – SARS-CoV-2), риновіруси, респіраторно-синцитіальний вірус (RSV), метапневмовіруси, аденовіруси та ентеновіруси [10-12]. На жаль, у всьому світі продовжують займати провідне місце як причина значної кількості летальних наслідків вірус грипу, RSV, а останніми роками й SARS-CoV-2, незважаючи на численні стратегії профілактики та вакцинації, створені з метою обмеження поширення цих інфекцій, і наявні на сьогодні препарати прямої противірусної дії (інгібітори нейрамінідази та інгібітори ендонуклеази – для лікування грипу, рибавірин – для лікування респіраторно-синцитіальної інфекції, препарати нирматрелвір/ритоनावір і молнупіравір – для лікування коронавірусної хвороби) [13-15]. Також слід не забувати, що згадані збудники здатні швидко поширюватися серед людей, ставати стійкими до противірусних препаратів, спричиняти тяжкі захворювання та бути пов'язаними із вторинними ускладненнями.

Так, віруси сезонного грипу є поширеною причиною тяжкої вірусної пневмонії, що згідно із глобальними оцінками стає наслідком від 290 000 до 650 000 смертей щороку, тоді як RSV вважається найпоширенішим етіологічним чинником інфекцій НДШ у дітей і спричиняє майже 3,2 млн випадків госпіталізації та 60 000 смертей у всьому світі серед дітей віком до 5 років [16, 17]. Окрім того, відповідно до результатів останніх досліджень щороку зростає роль метапневмовірусної інфекції у структурі респіраторних захворювань дітей (приблизна частка складає 10-12%), що призводить до госпіталізації в 1 випадку з 1000 серед дітей віком до 5 років, з найвищим показником для дітей віком до 2 років [18]. За даними Центру громадського здоров'я МОЗ

України від початку епідемічного сезону (з 30 вересня 2024 року по 09 лютого 2025 року) на грип, ГРВІ та COVID-19 перехворіло 2 262 760 людей (6,3% від населення країни) [19].

До факторів ризику тяжкого / ускладненого перебігу вірусних інфекцій нижніх дихальних шляхів належать вік пацієнтів (молодше 5 років або старше 65 років), наявні супутні імунodefіцитні стани (ВІЛ-інфекція, прийом імуносупресивних препаратів), хронічні соматичні захворювання (серцево-судинної системи, хронічні обструктивні захворювання легень, цукровий діабет тощо), проживання в країнах з низьким рівнем доходу, що часто асоційоване з низькою доступністю до медичних послуг. Все зазначене призводить до зростання частоти госпіталізацій, особливо до відділень інтенсивної терапії та реанімації, отже, й до потреби штучної вентиляції легень [20]. Це викликає щоразу більший інтерес щодо нових стратегій противірусного лікування захворювань групи ГРВІ з метою запобігання прогресуванню легких та середньотяжких форм захворювання до тяжких на етапі амбулаторного ведення пацієнтів.

Одним із таких препаратів є енісаміум йодид, що продемонстрував позитивний ефект у лікуванні гострих респіраторних вірусних інфекцій. Зокрема, на сьогодні енісаміум схвалений для лікування грипу в 11 країнах світу та для лікування COVID-19 у госпіталізованих пацієнтів із середньотяжким перебігом захворювання в Україні [21]. Окрім того, відповідно до результатів нещодавніх досліджень була підтверджена інгібувальна активність активного метаболіту енісаміуму щодо РНК-полімерази вірусу грипу *in vitro* [22], а результати III фази клінічних досліджень, довели, що лікування енісаміумом зменшує тривалість виділення вірусу та покращує одужання хворих на грип [23].

Метою роботи було проаналізувати ефективність застосування препарату енісаміум йодид у лікуванні амбулаторних пацієнтів зі встановленим діагнозом гострої респіраторної вірусної інфекції, грипу або COVID-19 шляхом вивчення динаміки основних клінічних проявів захворювання.

Матеріали та методи

У ході масштабного дослідження, проведеного в період з 30 вересня по 15 листопада 2024 року у 21-й

області України, із залученням 334 лікарів сімейної практики – загальної медицини та лікарів-терапевтів, які надають медичну допомогу на догоспітальному рівні, здійснювався набір пацієнтів із встановленим діагнозом ГРВІ, грипу і COVID-19, яким у комплексному лікуванні призначався препарат енісаміум йодид із подальшим ретроспективним аналізом заповнених анкет. У дослідженні взяли участь 6414 дорослих пацієнтів.

Деперсоніфіковані дані щодо результатів анкетування пацієнтів були впорядковані для подальшого статистичного аналізу за допомогою програми для роботи з електронними таблицями Microsoft https://ru.wikipedia.org/wiki/Microsoft_OfficeExcel. Статистичний аналіз наявних даних щодо об'єктів вибірки здійснювався за допомогою спеціалізованого статистичного програмного забезпечення EZR on R commander v. 1.64 (Jichi Medical University, Japan).

Інформацію із заповнених опитувальних листів пацієнтів було отримано за допомогою технологій інтелектуального розпізнавання документів.

При статистичному описі якісних ознак розраховували частоти та відповідні відсотки. Під час аналізу часток і визначення відповідних довірчих інтервалів (95% ДІ) застосовувався метод кутового перетворення Фішера (Arcsine Transformation Method). Для порівняння частотних характеристик у групах дослідження використовувався критерій χ^2 (хі-квадрат). Також, якщо це було доцільно, проводилися розрахунки відносного ризику (Relative Risk, RR) і співвідношення шансів (Odds Ratio, OR) із зазначенням 95% ДІ та р-значенням для оцінки статистичної значущості. Водночас, з огляду на достатньо великий об'єм вибірки, було застосовано метод Вальда (Wald Method). Репрезентативність обмежених вибірок, за окремими показниками дослідження, перевірялася шляхом оцінки стандартної похибки (Standard Error, SE), а також застосовувався критерій χ^2 (хі-квадрат) для перевірки відмінностей між характеристиками вибірки та генеральної сукупності. Розрахунки проводилися із врахуванням двобічної критичної області. Дослідження кореляційного взаємозв'язку між змінними проводилося із застосуванням непараметричного методу розрахунку коефіцієнту рангової кореляції Спірмана (Spearman's Rank Correlation Coefficient, ρ). Статистично значущими вважалися відмінності характеристик об'єктів статистичного спостереження та/або кореляції між ними при рівні значущості $p < 0,05$ (приймається, що критичне значення рівня статистичної значущості дорівнює 0,05).

Результати та обговорення

Проведено ретроспективний аналіз даних анкетування 6414 дорослих пацієнтів із гострими респіраторними вірусними захворюваннями, які в період

з 30 вересня по 15 листопада 2024 року зверталися щодо амбулаторного лікування до сімейних лікарів та лікарів-терапевтів і яким було встановлено діагноз ГРВІ, грипу або COVID-19.

Аналіз структури вікового розподілу респондентів ($n=6414$), які взяли участь в опитуванні, наведено у таблиці 1 із розрахунком часток у відсотках (%) та 95% ДІ. Дані представлено відповідно до 5-інтервального розподілу вікових груп пацієнтів, який було застосовано в опитувальних листах.

Вікові групи пацієнтів	Кількість ($n=6414$)	Частка (%)	95% ДІ
15-25	900	14,03%	13,18-14,88%
26-35	1288	20,08%	19,10-21,06%
36-45	1572	24,51%	23,46-25,56%
46-55	1232	19,21%	18,24-20,17%
56+	1422	22,17%	21,15-23,19%

Під час аналізу даних виявлено, що група пацієнтів віком 36-45 років складає найбільшу частку серед респондентів (24,51%). Це свідчить про високу представленість пацієнтів середнього віку в дослідженні. Найменше представлена група – це особи віком 15-25 років (14,03%), це може бути пов'язано із тим, що молодь меншою мірою звертається до лікарів щодо амбулаторного лікування грипу, ГРВІ та COVID-19.

За наявними даними виявлено, що найбільшу частку серед захворювань пацієнтів ($n=6414$), які брали участь у дослідженні, представляють випадки ГРВІ – 82,51% (95% ДІ 81,58-83,44%). COVID-19 діагностовано у 11,60% пацієнтів (95% ДІ 10,82-12,38%), найменшу частку займають випадки грипу – 5,89% (95% ДІ 5,32-6,47%), що може бути пов'язано з наявною наразі епідемічною ситуацією, рівнем вакцинації та профілактичними заходами.

При аналізі даних щодо поширеності окремих діагнозів серед населення різних областей України було також відзначено переважання діагнозу ГРВІ, частка якого варіювала в межах $\approx 70-90\%$. Найвищий відсоток зафіксовано у Львівській (90,7%) та Чернігівській (89,3%) областях. Частка COVID-19 становила у середньому 10-15% в різних регіонах з найвищими показниками у Миколаївській (24,6%), Сумській (20,0%) та Хмельницькій (18,8%) областях. Найменший рівень COVID-19 відзначено у Дніпропетровській області (4,8%).

Частка грипу виявилася найнижчою серед усіх діагнозів, але коливалася у межах 3-13% залежно від області. Найбільший відсоток випадків грипу зафіксовано у Тернопільській (13,0%) та Івано-Франківській (11,7%) областях.

У ході дослідження було встановлено, що 97,65% пацієнтів отримували противірусну терапію

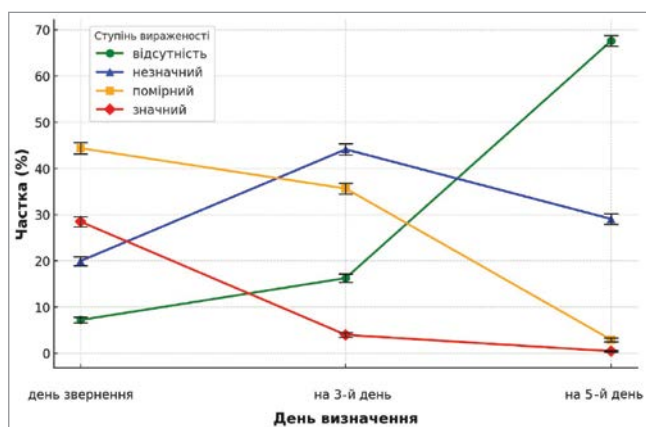


Рис. 1. Графіки зміни частки пацієнтів із різним ступенем вираженості болю в горлі протягом лікування

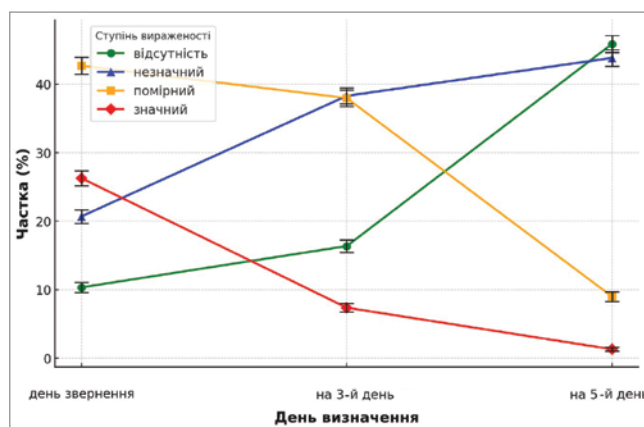


Рис. 2. Графіки зміни частки пацієнтів із різним ступенем вираженості кашлю протягом лікування

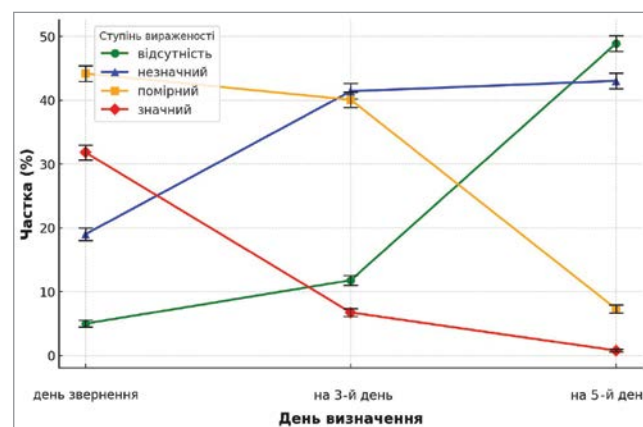


Рис. 3. Графіки зміни частки пацієнтів із різним ступенем вираженості нежиття та закладеності носа протягом лікування

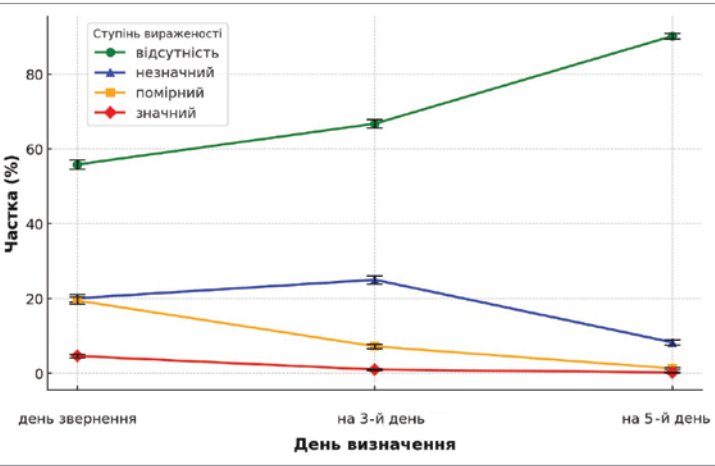


Рис. 4. Графіки зміни частки пацієнтів із різним ступенем вираженості задишки та утрудненого дихання протягом лікування

із застосуванням енісаміуму йодиду протягом 5 або 7 днів (5 днів – 52,98% пацієнтів, 7 днів – 44,67% хворих, інші варіанти – 2,35%). 2,35% нестандартних відповідей можуть свідчити про індивідуальні підходи, неповні дані або самостійне припинення прийому препарату пацієнтом.

Аналіз структури розподілу хворих за тривалістю противірусної терапії (n=6414), наведено у таблиці 2 із розрахунком часток у відсотках (%) та 95% ДІ.

Таблиця 2			
Тривалість терапії	Кількість випадків	Частка (%)	95% ДІ
5 днів	3398	52,98%	51,76-54,20%
7 днів	2865	44,67%	43,45-45,89%
інше	151	2,35%	1,98-2,72%

При проведенні аналізу динаміки зниження вираженості симптомів захворювання в процесі лікування було досліджено зміни вираженості таких клінічних проявів: біль у горлі, кашель, нежить та закладеність носа, задишка й утруднене дихання, температура тіла. В опитувальних листах було застосовано 4 градациї ступеня вираженості симптомів, зокрема відсутність ознаки, незначний ступінь вираженості ознаки, помірний ступінь вираженості ознаки та значний ступінь вираженості ознаки. Відповідні дані збиралися у день звернення до лікаря, а також на 3-й та 5-й дні лікування.

Аналіз динаміки змін вираженості болю в горлі у пацієнтів із грипом, ГРВІ або COVID-19 показав статистично значущу тенденцію до зменшення вираженості цього симптому протягом періоду спостереження. Висока значущість отриманого тренду ($\chi^2=10045,72$; $p<0,0001$) свідчить про чітку закономірність, яка може підтверджувати ефективність лікування.

Дані щодо зміни частки пацієнтів із різним ступенем вираженості болю в горлі протягом лікування наведено на рисунку 1 із розрахунком часток у відсотках (%) та 95% ДІ.

Зміни у розподілі вираженості симптому демонструють суттєве зменшення частки пацієнтів із високими ступенями вираженості болю в горлі. Зокрема, частка хворих, які мали «значний» біль у горлі на момент звернення до лікаря, становила 28,48%, однак вже на 5-й день вона знизилася до мінімальних 0,44%, що означає абсолютне зменшення на 28,05% (95 ДІ від -29,30 до -26,76%). Аналогічно, частка пацієнтів із «помірним» ступенем вираженості цього симптому також значно зменшилася – з 44,37% на день звернення до 2,92% на 5-й день, що відповідає зменшенню на 41,46% (95 ДІ від -43,06 до -39,80%).

Водночас відбулося суттєве зростання частки пацієнтів, у яких біль у горлі повністю зник. Якщо на початку лікування таких було лише 7,19%, то на 5-й день їхня частка зросла до 67,59%, що свідчить про абсолютне зростання на 60,40% (95 ДІ 58,59-62,14%).

Аналіз динаміки змін вираженості кашлю у пацієнтів із грипом, ГРВІ або COVID-19 демонструє статистично значуще зниження цього симптому протягом перших 5 днів лікування. Високе значення критерію χ^2 -квадрат (5756,90; $p<0,0001$) підтверджує виражену тенденцію до зменшення частки пацієнтів із «значним» та «помірним» ступенем кашлю, а також суттєве зростання кількості осіб, у яких цей симптом повністю зник.

Дані щодо зміни частки пацієнтів із різним ступенем вираженості кашлю протягом лікування наведено на рисунку 2 із розрахунком часток у відсотках (%) та 95% ДІ.

На початку лікування «значний» кашель спостерігався у 26,27% пацієнтів, однак уже на 5-й день ця частка знизилася до 1,31%, що свідчить про абсолютне зменшення на 24,96% (95 ДІ від -26,30 до -23,59%). Схожа динаміка простежується і для пацієнтів із «помірним» ступенем кашлю, частка яких скоротилася з 42,69% до 9,00%, тобто на 33,69% (95 ДІ від -35,58 до -31,76%).

Паралельно відбулося значне збільшення кількості пацієнтів, у яких кашель зник повністю. Якщо на момент звернення до лікаря таких було лише 10,34%, то на 5-й день їхня частка зросла до 45,87%, що відповідає приросту на 35,53% (95 ДІ 33,55-37,47%).

Аналіз динаміки змін вираженості нежитю та закладеності носа у пацієнтів із грипом, ГРВІ або COVID-19 показує виражене зниження цього симптому протягом перших 5 днів лікування. Високе значення критерію χ^2 -квадрат (8311,04; $p<0,0001$) підтверджує наявність чіткої тенденції до зменшення частки пацієнтів із «значним» та «помірним» ступенем вираженості цього симптому, а також суттєве зростання частки осіб, у яких нежить та закладеність носа повністю зникли.

Дані щодо зміни частки пацієнтів із різним ступенем вираженості нежитю та закладеності носа протягом лікування наведено на рисунку 3 із розрахунком часток у відсотках (%) та 95% ДІ.

На момент звернення до лікаря 31,82% пацієнтів мали виражений нежить та закладеність носа, однак уже на 5-й день їхня частка знизилася до 0,78%, що свідчить про абсолютне зменшення на 31,04% (95 ДІ від -32,38 до -29,67%). Водночас серед пацієнтів із «помірним» ступенем вираженості симптому також спостерігалася суттєва зміна, оскільки їхня частка скоротилася з 44,17% до 7,31%, тобто на 36,86% (95 ДІ від -38,69 до -34,98%).

Паралельно відбулося значне зростання частки пацієнтів, у яких симптом повністю зник. Якщо на момент звернення до лікаря таких було лише 5,00%, то на 5-й день їхня частка зросла до 48,89%, що означає абсолютне зростання на 43,89% (95 ДІ 42,10-45,62%).

Аналіз динаміки змін вираженості задишки та утрудненого дихання у пацієнтів із грипом, ГРВІ або COVID-19 виявив статистично значуще зниження цього симптому протягом перших 5 днів лікування. Високе значення критерію χ^2 -квадрат (2627,45; $p<0,0001$) підтверджує стійку тенденцію до зменшення частки пацієнтів із «значним» та «помірним» ступенем вираженості задишки, а також суттєве зростання кількості осіб, у яких цей симптом повністю зник.

Дані щодо зміни частки пацієнтів із різним ступенем вираженості задишки та утрудненого дихання протягом лікування наведено на рисунку 4 із розрахунком часток у відсотках (%) та 95% ДІ.

На момент звернення до лікаря 4,63% пацієнтів мали виражену задишку та утруднене дихання, однак уже на 5-й день ця частка зменшилася до 0,23%, що свідчить про абсолютне зменшення на 4,40% (95 ДІ від -5,03 до -3,76%). Водночас серед пацієнтів із «помірним» ступенем вираженості симптому також спостерігалася суттєва зміна, оскільки їхня частка скоротилася з 19,46% до 1,31%, тобто на 18,15% (95 ДІ від -19,39 до -16,89%).

Частка пацієнтів, у яких задишка та утруднене дихання повністю зникли на момент звернення була 55,83%; на 5-й день цей показник зріс до 90,16%, що означає абсолютне зростання на 34,33% (95 ДІ 32,37-36,25%).

Аналіз динаміки змін температури тіла у пацієнтів із грипом, ГРВІ або COVID-19 показав суттєве зниження частки осіб із підвищеною температурою

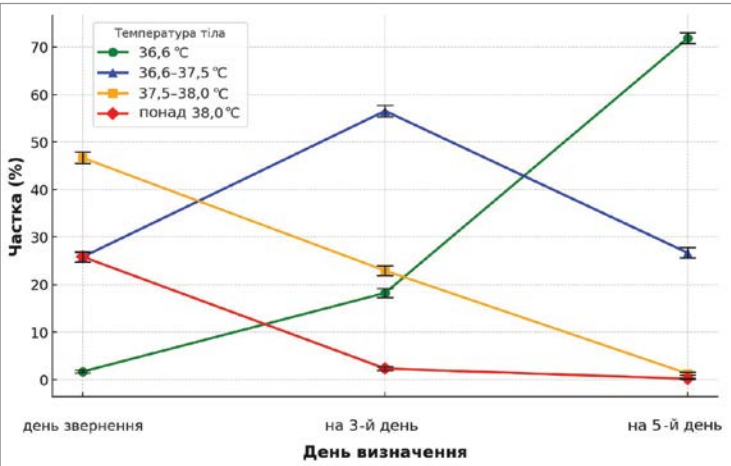


Рис. 5. Графіки зміни частки пацієнтів із різним ступенем підвищення температури тіла протягом лікування

протягом перших 5 днів лікування. Високе значення критерію χ^2 -квадрат (12 293,90; $p<0,0001$) підтверджує статистично значущу тенденцію до зменшення частки пацієнтів із температурою вище 37,5 °C, а також значне зростання кількості осіб, у яких температура нормалізувалася до 36,6 °C.

Дані щодо зміни частки пацієнтів із різним ступенем підвищення температури тіла протягом лікування наведено на рисунку 5 із розрахунком часток у відсотках (%) та 95% ДІ.

На момент звернення до лікаря температура вище 38,0 °C спостерігалася у 25,85% пацієнтів, однак уже на 5-й день ця частка зменшилася до 0,17%, що свідчить про абсолютне зниження на 25,68% (95 ДІ від -26,84 до -24,49%). Водночас серед пацієнтів із температурою в межах 37,5-38,0 °C також спостерігалася суттєва зміна, оскільки їхня частка скоротилася з 46,68% до 1,25%, що відповідає зменшенню на 45,43% (95 ДІ від -46,90 до -43,91%).

Паралельно суттєво зросла частка пацієнтів, у яких температура тіла нормалізувалася до 36,6 °C. Якщо на момент звернення таких було лише 1,67%, то на 5-й день цей показник зріс до 71,89%, що означає абсолютне зростання на 70,22% (95 ДІ 68,76-71,59%).

Загалом додатково варто зазначити про те, що більшим є значення за критерієм χ^2 , то впевненіше можна говорити, що зниження симптомів є реальним ефектом (наприклад, завдяки

лікуванню чи природному перебігу хвороби), а не випадковою флуктуацією у даних. У проведеному дослідженні високі значення χ^2 (наприклад, 12 293,90 у випадку температури тіла) свідчать про те, що зменшення вираженості симптомів у часі є дуже значущим. Це означає, що спостережувані зміни не є випадковими і з високою ймовірністю відображають реальну динаміку одужання пацієнтів протягом 5 днів лікування. Також треба враховувати таке: якщо $p<0,0001$, то ймовірність випадкового виникнення таких відмінностей практично відсутня. Всі отримані результати щодо динаміки зміни вираженості симптомів захворювання в процесі лікування мають дуже низькі р-значення, що підтверджує статистично значущу тенденцію до зменшення вираженості усіх досліджуваних симптомів.

Висновки

За результатами проведеного дослідження було відзначено високу ефективність застосування в лікуванні амбулаторних пацієнтів із встановленим діагнозом ГРВІ, грипу або COVID-19 препарату енісаміум йодид. Аналіз основних клінічних симптомів виявив статистично значуще покращення стану хворих вже на 5-й день від початку терапії енісаміумом йодидом порівняно з першим днем звернення. Зокрема:

- 1 На 5-й день лікування частка пацієнтів, у яких кашель став відсутнім, склала 45,87 проти 10,34% на початку лікування.
- 2 Задишка та утруднене дихання припинилися у 90,16% випадків, що значно перевищує показник 55,83% першого дня.
- 3 Нежить і закладеність носа зникли у 48,89% пацієнтів проти 5,00% на старті терапії.
- 4 Нормалізація температури тіла була зафіксована у 71,89% випадків порівняно з 1,67% у день звернення.

Отже, отримані дані свідчать про високу клінічну ефективність препарату енісаміум йодид у зменшенні вираженості симптомів гострих респіраторних вірусних інфекцій.

Стаття друкується в скороченні.
Список літератури доступний в оригінальній публікації.
Медицина невідкладних станів, 2025, т. 21, № 1.



Амізон®

оригінальний противірусний засіб
з прямою противірусною дією¹

Амізон® МАКС довів противірусну ефективність при COVID-19 в багатоцентровому подвійному рандомізованому, плацебо-контрольованому клінічному дослідженні³

АМІЗОН® чинить противірусну дію проти різних штамів:^{1,2}

- Вірус грипу типу А (H1N1, H3N2, H5N1, H7N9)
- Вірус грипу В
- Респіраторно-синцитіальний вірус
- Штам альфа-коронавірусу NL-63
- Штамів бета-коронавірусу SARS-Cov-2 in vitro

Результати досліджень засвідчують ефективність препарату Амізон® у лікуванні гострих респіраторних вірусних інфекцій. Препарат Амізон® зареєстрований в Україні та інших країнах. Інформація про препарат Амізон® доступна на сайті www.amizon.com.ua.
1. Данишевська О.В., Данишевський О.В. Противірусний засіб Амізон®: результати дослідження ефективності та безпеки. Журнал «Медицина невідкладних станів». 2024; 21(1): 1-10.
2. Данишевська О.В., Данишевський О.В. Противірусний засіб Амізон®: результати дослідження ефективності та безпеки. Журнал «Медицина невідкладних станів». 2024; 21(1): 1-10.
3. Данишевська О.В., Данишевський О.В. Противірусний засіб Амізон®: результати дослідження ефективності та безпеки. Журнал «Медицина невідкладних станів». 2024; 21(1): 1-10.

Наука та практика змінюють майбутнє: за підсумками конференції «Харчування. Здоров'я. Довголіття»

29-30 травня в Києві відбулася щорічна конференція «Харчування. Здоров'я. Довголіття», яка вже стала знаковою подією не лише для лікарів, дієтологів, а й для всіх зацікавлених у збереженні здоров'я. Змішаний формат заходу об'єднав >1000 учасників як з України, так і з інших країн, завдяки чому конференція стала справжнім майданчиком для обговорення сучасних уявлень щодо здорового харчування, способів збереження активного довголіття, впровадження національної політики з раціонального харчування та проведення спеціалізованих освітніх ініціатив.

Про головні теми й виклики, підсумки та заклики, які лунали на конференції, кореспондентка «Здоров'я України» спілкувалася з одним із ключових її натхненників – президентом Асоціації дієтологів України, завідувачем кафедри громадського здоров'я та нутриціології Національного університету біоресурсів і природокористування України (м. Київ), кандидатом медичних наук, професором Олегом Віталійовичем Швецем.



О.В. Швець

Яка основна мета конференції «Харчування. Здоров'я. Довголіття»?

– Основна мета конференції полягала у створенні багатопрофільного комунікаційного майданчика для міждисциплінарного діалогу навколо теми харчування, здоров'я та довголіття. Ініціатори заходу, серед яких вітчизняні й міжнародні експерти із профілактичної та функціональної медицини, лікарі-дієтологи, нутриціологи, терапевти, сімейні лікарі, педіатри, ендокринологи, гастроентерологи, дерматологи, представники біофармацевтичної, а також харчової індустрій, поставили перед собою досить амбітне завдання – об'єднати фахівців, які щодня працюють над збереженням здоров'я українців і розуміють значущу роль харчування в цьому питанні.

Під час організації конференції ми прагнули не лише поділитися сучасними знаннями щодо нутрицевтиків, макро- і мікронутрієнтів, впливу моделей харчування на здоров'я, а й створити простір для обміну практичним досвідом між фахівцями з різних галузей. Саме такий міждисциплінарний підхід здатний сформувати цілісне бачення профілактики та лікування різноманітних захворювань, підтримання фізичного й ментального здоров'я завдяки здоровому збалансованому харчуванню. Особливе значення ми також приділяємо об'єднанню зусиль медичної спільноти, науковців, бізнесу, політиків для створення засад і реалізації принципів здорового харчування на національному рівні.

Як усе починалося? Наскільки складно було організувати проведення такого масштабного заходу цього року? Чи багато долучилося учасників?

– Перша конференція, яка стала праотцем сучасного заходу, була проведена у 2008 р. Той захід був, по суті, своєрідним експериментом як за масштабами, так і за підходом. Ідея його створення виникла в невеликому колі однодумців, які працювали в різних галузях, але мали спільне переконання, що харчування є основою здоров'я, яку не можна ігнорувати в сучасних умовах. Ми вирішили провести науковий захід, на якому могли б зібратися не лише лікарі, а й науковці, представники фармацевтичної індустрії, експерти з різних сфер і разом обговорювати ефективні способи збереження здоров'я через здорове харчування. Із цієї метою створено професійне об'єднання – Асоціацію дієтологів України, яка стала головним організатором конференції. Згодом коло організаторів розширилося: до нас приєднався Національний університет біоресурсів і природокористування України, який першим запровадив європейські освітні програми з нутриціології. Цьогоріч у роботі конференції взяли участь >1000 учасників, які були надзвичайно активними та поставили дуже

багато запитань, брали активну участь у панельних дискусіях.

Цьогоріч організатори значно оновили структуру наукової програми: звичним тематичним напрямом із нутриціології, значущості активного способу життя і мікробіоти додали нового звучання симпозиуми зі психонутриціології, антиейдж-потенціалу різноманітних нутрієнтів і харчових продуктів, можливостей та стандартів освіти в галузі нутриціології. Особливу увагу учасники конференції зосередили на форумах із практичною складовою, у яких представляли результати клінічних спостережень або окремих клінічних випадків.

Організація такого масштабного заходу завжди є непростим завданням. З одного боку, необхідно вирішити різноманітні питання з логістики, фінансування, безпеки, що значно ускладнюється в умовах воєнного стану та нестабільної ситуації у країні, особливо коли організатори прагнуть забезпечити змішаний формат конференції. Безумовно, онлайн-формат є найбезпечнішим, але фізичний контакт зі спікером та однодумцями, можливість поспілкуватися в кулуарах, обмінятися думками і планами є надзвичайно важливими для успішного професійного росту. З іншого боку, потрібно організувати участь висококваліфікованих експертів і лекторів, сформувати дійсно актуальний порядок денний та створити єдину й цілісну наративну лінію конференції, у якій різноманітні теми доповнюють одна одну, а не конкурують. Крім того, іноді справжнім викликом стає подолання скепсису тієї частки спільноти, яка й досі розглядає харчування як щось другорядне. Але, як показав інтерес до конференції, цей підхід змінюється. Значна кількість учасників, активне обговорення кожної доповіді, цікаві запитання свідчать про реальний інтерес до нашого заходу.

Які основні теми були представлені на конференції цього року?

– Цьогоріч конференція виявилася надзвичайно насиченою: упродовж 2 днів було проведено 7 наукових симпозиумів, представлено >35 доповідей, які охопили найактуальніші теми з нутриціології, превентивної медицини, дитячого харчування, психології харчування, мікробіоти, психонутриціології, здорового старіння та довголіття. Організатори структурували програму так, щоб вона не просто знайомила з окремими знаннями, а вибудовувала цілісне бачення здоров'я через призму харчування.

Одна із провідних тем – концепція національної моделі харчування, яка відповідає вимогам більшості українців. Ця ініціатива завжди викликає жвавий інтерес і знаходить активну підтримку в учасників. У центрі дискусії були питання щодо адаптування сучасних міжнародних рекомендацій до наших локальних потреб з урахуванням національних

традицій харчування, звичних продуктів, культури споживання їжі та ментальних особливостей населення. Широко висвітлювали здатність нутрицевтиків впливати на різноманітні обмінні процеси, метаболізм ліпідів, стан імунної та нервової систем. Деякі доповіді зосередилися на психонутриціології – напрямі, що вивчає взаємозв'язок між психоемоційним станом людини та її харчовою поведінкою. Обговорювалися тригери емоційного переїдання, залежності від їжі, особливості харчування при депресивних розладах і тривожності. Окремо наголошувалося, що робота з такими пацієнтами потребує мультидисциплінарної команди, яка складається з лікарів, психологів, дієтологів.

Справжнім відкриттям для багатьох стали лекції, присвячені темі антиейдж-харчування. Експерти говорили про нутрієнтні стратегії, здатні впливати на темпи старіння, підтримувати функціональний резерв організму в літньому віці, запобігати розвитку саркопенії, зниженню когнітивних функцій та виникненню остеопорозу. Не залишилися поза увагою і новітні стратегії функціональної медицини: нюанси впровадження та застосування нутрицевтиків, адаптогенів, вітамінно-мінеральних комплексів, омега-кислот тощо. Всі рекомендації, що лунали на конференції, базувалися на доказовій медицині, реальних клінічних кейсах, результатах змістовних метааналізів.

Загалом цьогорічна програма конференції характеризувалася не лише глибиною, а й логічністю побудови. Теми плавно переходили одна в одну, створюючи інтегральну картину здоров'я, де харчування – не фрагмент, а ядро, навколо якого формуються сучасні підходи до профілактики, лікування та підтримки якості життя.

Що слід розуміти під національною українською моделлю харчування? У чому її значущість? Наскільки складним є впровадження її в практику?

– Національна модель харчування – спроба створити науково обґрунтовану, культурно адаптовану, практичну та змістовну систему рекомендацій щодо здорового харчування, яка враховує українські традиції, доступність продуктів, гастрономічні звички, кліматичні умови й актуальну соціально-економічну ситуацію. Ініціатива зародилася в середовищі експертів, які усвідомили, що сліпе копіювання закордонних моделей (зокрема, середземноморської дієти чи американської тарілки харчування) не надає бажаного ефекту, адже не враховує реалій українського суспільства.

Модель надає відповідь на декілька важливих запитань: які корисні продукти справді доступні українцям? Яке харчування є оптимальним для людей різного віку, осіб, котрі ведуть різний спосіб життя

та мають різний початковий стан здоров'я? Як сформувати в населення нову харчову культуру – усвідомлену, адаптовану, таку, що сприяє профілактиці хвороб і покращенню якості життя? Значущість цієї моделі полягає у тому, що вона може стати не лише інструментом у руках лікарів, дієтологів і нутриціологів, а й основою державної політики в галузі охорони здоров'я. Правильно сформована модель харчування здатна знизити тягар неінфекційних захворювань (ожиріння, діабету, серцево-судинних патологій, онкології), скоротити витрати на медичну допомогу, підвищити тривалість та якість життя населення.

Однак процес упровадження цієї моделі харчування є складним і багаторівневим. Потрібні підтримка з боку державних інституцій, розробка чітких настанов, адаптованих до можливостей сімейних лікарів і терапевтів. Перелік заходів, які необхідно втілити, значний: потрібні освітні кампанії для населення, оновлення навчальних програм для школярів і студентів, популяризація здорового способу життя, обґрунтовані державні вимоги до харчування в закладах освіти, кваліфіковані дієтологи в дитячих садках та школах. Брак знань у загальній та медичній спільноті щодо впливу харчування на здоров'я, низький рівень довіри до нутриціології, обмежений доступ до якісних харчових продуктів є одними з основних перешкод на шляху впровадження національної моделі харчування. Також складнощі виникають через стереотипи, вкорінені в свідомості суспільства. Наприклад, уявлення про «здорову їжу» часто формується на основі реклами, виступу блогерів або застарілих уявлень. Попри це, експерти переконані, що розробка та реалізація національної моделі харчування – це необхідний крок, без якого неможливим є збереження та зміцнення здоров'я нації.



Наскільки суттєвою для України є проблема ожиріння як у дорослих, так і серед дітей? Які найзначиміші новини щодо дієтичних інтервенцій, моделей харчування були представлені на конференції цьогоріч?

– Ожиріння є однією з найгостріших проблем сучасної медицини як у світі, так і в Україні; саме тому ця тема стала наскрізною в багатьох презентаціях. За статистичними даними, надмірну масу тіла та ожиріння мають майже 60% дорослого населення країни, а ожиріння діагностують щонайменше в кожного п'ятого. Не менш тривожною є ситуація серед дітей: пандемія ожиріння набирає обертів; дедалі частіше виявляються випадки метаболічного синдрому, інсулінорезистентності, порушення ліпідного обміну вже в підлітковому віці. Дослідження поширеності надмірної ваги та ожиріння в ранньому шкільному віці, яке було проведено в Україні минулого року, виявило більш ніж 22% дітей із зайвою вагою, включно з понад 9% хворих на ожиріння.

Ожиріння не можна вважати суто естетичною чи «побутовою» проблемою, яка заважає одягти брендові речі або швидко піднятися сходами. Це повноцінне хронічне захворювання, котре сприяє розвитку інших різноманітних патологій: від цукрового діабету 2 типу до серцево-судинних хвороб, онкологічних захворювань, ураження печінки, безпліддя. Особливо актуальною проблема ожиріння є в умовах війни, коли зростає рівень стресу, порушується режим харчування, знижується фізична активність – усе це сприяє розвитку та прогресуванню ожиріння.

На конференції було чітко озвучено, що боротьба з ожирінням має виходити за межі порад на кшталт «менше їж та більше рухайся». Нутриціологи, психологи, сімейні лікарі, педіатри, ендокринологи – всі мають працювати як єдина команда. Особливу увагу делегати приділили сучасним дієтичним інтервенціям, які мають наукове обґрунтування, дійсно сприяють зменшенню маси тіла та можуть стати базисною складовою терапії ожиріння.

Серед найважливіших новин слід виокремити презентацію адаптованих моделей харчування, які

базуються не на заборонах, а на формуванні сталих корисних звичок. Варто розглянути такі сучасні підходи до корекції харчових звичок, як стратегія збалансованого тарілкового методу, принципи інтервального харчування, раціональні шляхи зниження споживання простих вуглеводів і трансжирів. Доповідачі наголошували, що зміна харчових звичок потребує складної психологічної роботи зі спеціальною підтримкою, мотивацією, розумінням своїх тригерів. Наголошувалося на важливості та значущості державної політики в сфері харчування, ролі соціальної реклами і превентивних заходів.



Про які основні дієтичні інтервенції у комплексному лікуванні хворих різного профілю йшлося на конференції?

– На конференції був представлений спектр дієтичних інтервенцій, які можна ефективно застосовувати в комплексному лікуванні пацієнтів із різними захворюваннями – від метаболічних порушень до серцево-судинних, ендокринних, гастроентерологічних, психоневрологічних й онкологічних захворювань. Однією із ключових тем стала індивідуалізація харчування, адже не існує універсальної дієти для всіх пацієнтів, однак є загальні принципи, які дозволяють адаптувати харчування до конкретного клінічного випадку. Зокрема, розглядали такі дієтичні стратегії, які більше підходять для хворих на цукровий діабет 2 типу: наприклад, споживання продуктів з урахуванням їхнього глікемічного індексу, зменшення вмісту швидких вуглеводів і збільшення частки клітковини, цільнозернових продуктів, здорових жирів.

Цьогоріч на перший план вийшли дебати щодо обговорення доцільних нутритивних підходів до ведення пацієнтів із метаболічно-асоційованою стеатотичною хворобою печінки – патологією, яка є складовою метаболічного синдрому та потребує обов'язкової корекції маси тіла, збалансованої дієти з адекватною калорійністю, зменшення інсулінорезистентності й нормалізації ліпідного обміну. Саме тому здорове харчування для таких хворих базується на зменшенні калорійності, вживанні ω-3 жирних кислот, відмові від споживання фруктози та трансжирів.

Також досить активно обговорювали дієтичні інтервенції у кардіології: зокрема, середземноморську модель харчування як золотий стандарт профілактики серцево-судинних захворювань. Водночас доповідачі наголошували, що українцям недоцільно максимально точно копіювати середземноморську модель харчування. Набагато важливіше інтегрувати її загальні принципи до звичного вітчизняного способу харчування, використовуючи т. зв. чорноморську дієту. Це збалансована й цілком досяжна для наших умов модель, що передбачає, зокрема, заміну оливкової олії на суміш лляної та соняшникової, обмеження вживання червоного м'яса і промислово оброблених м'ясних виробів (ковбаси, сосиски), а також регулярне включення до раціону морської риби, овочів, фруктів, злакових і бобових у достатній кількості. Одна із ключових переваг такої дієти – її універсальність і відсутність протипоказань. Вона забезпечує організм усіма необхідними поживними речовинами, тому підходить навіть людям із хронічними захворюваннями. Її можуть дотримуватися й вагітні, зокрема при гестаційному діабеті. Окрему увагу варто приділити морській рибі, яку особливо важливо включати до щоденного меню. Вона є природним джерелом поліненасичених жирних кислот – незамінних харчових компонентів, що відіграють важливу роль у підтримці імунної системи.

Були представлені цікаві кейси в сфері геріатрії: делегати активно обговорювали особливості харчування осіб літнього та старечого віку, які часто мають дефіцит маси тіла, білків і мікронутрієнтів на тлі фізіологічного зниження апетиту. Розбір клінічних випадків продемонстрував, що за допомогою продуктів і харчових добавок можна покращити нутритивний та функціональний статус таких пацієнтів.

Не залишилися поза увагою й деякі аспекти психонутриціології. Лектори говорили про зв'язок між дисбалансом мікробіоти та депресивними станами, тривожними розладами, порушенням харчової поведінки. В такому разі хорошою підтримкою фармакологічного психотерапевтичного супроводу можуть стати дієтичні рекомендації щодо збагачення раціону пребіотиками, пробіотиками, продуктами, багатими на поліфеноли й антиоксиданти. Особливу цінність для лікарів-практиків мали конкретні приклади щодо побудови добового меню, оптимального використання харчових добавок, алгоритмів дій лікаря в різних клінічних випадках. Конференція ще раз підтвердила, що харчування – це не другорядний аспект у веденні пацієнтів, а повноцінний терапевтичний інструмент, який потрібно інтегрувати в щоденну практику.



Що цікавого було в доповідях іноземних експертів?

– Міжнародна участь була однією із «родзинок» цьогорічної конференції. Доповіді іноземних фахівців не лише розширили науковий горизонт, а й додали практичного розуміння щодо глобальних тенденцій у сфері харчування та превентивної медицини. Їхні виступи стали своєрідним містком між локальними викликами, з якими мають справу вітчизняні спеціалісти, та світовими підходами до профілактики і лікування різноманітних захворювань завдяки змінам способу життя й харчових звичок.

Насамперед значний інтерес викликали дані латвійських дослідників, які представила Іветта Пудуле. Вона ознайомила делегатів із досвідом Латвії щодо впровадження інтервенцій у громадське здоров'я та політику харчування в рамках дослідження Європейської ініціативи BOO3 (COSI). Тему пандемії ожиріння, якої торкнулася Іветта Пудуле, ширше представили румунські спеціалісти. Денісія Паска поділилася результатами румунського популяційного дослідження щодо вивчення особливостей харчування підлітків і думками стосовно поліпшення непростой ситуації. Не менш важливою та цікавою була доповідь іншого румунського експерта – Дана Думітраску – щодо впровадження клінічних рекомендацій з дієтотерапії синдрому подразненого кишечника. Він акцентував увагу на доказовій базі ефективності раціоналізації харчування за наявності цього захворювання, а також поділився висновками і практичними порадами, які можна реалізувати в сучасних українських реаліях. Загалом іноземні спікери запропонували не лише теоретичну інформацію, а й практичні поради, які можна адаптувати для вітчизняних умов. Їхні виступи збагатили конференцію глобальним контекстом, підкреслили важливість реалізації української моделі харчування.



Які основні підсумки конференції? На що хотілося би звернути увагу лікарів-практиків?

– Конференція «Харчування. Здоров'я. Довголіття» стала потужним майданчиком для об'єднання знань, досвіду та доказової практики в сфері нутриціології. Для лікарів-практиків важливо усвідомити: навіть базові знання із сучасної нутриціології дозволяють значно покращити результати терапії. Йдеться не про призначення модних дієт, а про розуміння принципів: збалансованість, індивідуалізація, вплив на поведінкові механізми. Конференція наголосила, що роль лікаря – не лише призначити пігулку, а й супроводжувати пацієнта в процесі змін, підтримуючи його зусилля щодо поліпшення раціону харчування.

Конференція також актуалізувала потребу в національній моделі харчування, адаптованій до українських реалій, культурних традицій і доступності продуктів. Вона має стати основою не лише для клінічної практики, а й для освітніх програм, шкільного харчування, державної політики.

Підготувала **Тетяна Можина**



РОКІВ
ДОСВІДУ
В УКРАЇНІ¹

ОМЕЗ - БРЕНД ГЕНЕРИЧНОГО ОМЕПРАЗОЛУ №1 У ВИБОРЦІ 75 КРАЇН СВІТУ* ПРОТЯГОМ 2018-2024 РР.



**ОМЕЗ – ПЕРШИЙ ІПП
НА РИНКУ УКРАЇНИ
І ЗАЛИШАЄТЬСЯ ЛІДЕРОМ^{2,3}**

*За даними IQVIA, MIDAS Database квартално по вересень 2024 року включно (MAT Sep 2024) та за 5-річний період, по березень 2023 року включно (5MAT Mar 2023). Серед брендovаних генеричних омепразолів на світовому ринку, в упаковках. Листи підтвердження IQVIA від: 06.12.2024; 08.06.2023, 22.06.2022, 05.08.2021, 22.01.2021, 02.03.2020, 31.10.2019, 13.02.2019, 19.01.2018, 18.09.2018 на основі екстраполяції даних бази MIDAS компанії IQVIA, отриманих для виборки з 75 країн та територій світу. Розрахунки можуть містити статистичну похибку.

¹Відповідно до постанови КМУ від 27.04.1998 р. № 569 видано реєстраційне посвідчення № П.12.99/01208 від 23.12.1999 р. для лікарського засобу ОМЕЗ®, капсули 20 мг, № 30.

²Листи-підтвердження №533, 534, 535, 536, 537, 538, 539, 540, 541, 542, 543, 544, 545, 546, 547, 548, 11 Проксіма Рісерч Інтернешнл від 02 вересня 2024 та 16 січня 2025; серед інгібіторів протонної помпи А 02 В С, в уп. та грн, в роздрібному сегменті, сумарно період 2008, 2009, 2010, 2011, 2012, 2013, 2014, 2015, 2016, 2017, 2018, 2019, 2020, 2021, 2022, 2023, 2024; за даними бази даних PharmExplorer.

³С.М. Ткач. Використання подвійних доз інгібіторів протонної помпи як кислотосупресивну терапію: у яких випадках це доцільно? Медична газета «Здоров'я України 21 сторіччя»; Гастроентерологія; №6 (574-575), 2017 р.; ст. 40-41.

Витяг з інструкції для медичного застосування лікарського засобу ОМЕЗ® Склад: 1 капсула містить омепразолу 20 мг; допоміжні речовини: маніт (Е 421); лактоза, моногідрат; натрію лаурилсульфат; динатрію гідрофосфат; цукроза; гіпромелоза; метакрилатний сополімер (тип С); натрію гідроксид; макрогол; тальк; титану діоксид (Е 171); склад капсули: желатин, метилпарагідроксибензоат (Е 218), пропілпарагідроксибензоат (Е 216), кармоізін (Е 122). Фармакотерапевтична група. Засоби для лікування пептичної виразки та гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби. Інгібітори протонної помпи. Код АТС А02В С01. Фармакологічні властивості. Омепразол, рацемічна суміш двох енантіомерів, знижує секрецію кислоти шлункового соку завдяки цільовому механізму дії. Це специфічний інгібітор шлункової протонної помпи у паріетальних клітинах. Він швидко діє та встановлює контроль над пригніченням секреції кислоти шлункового соку при дозуванні 1 раз на добу. Показання. Для лікування та профілактики рецидивів виразки дванадцятипалої кишки та доброякісної виразки шлунка, у тому числі пов'язаних із прийомом нестероїдних протизапальних засобів (НПЗЗ); для профілактики виразки шлунка і дванадцятипалої кишки, пов'язаної із застосуванням нестероїдних протизапальних засобів (НПЗЗ) у пацієнтів категорії ризику; для ерадикації *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) при пептичній виразці у комбінації з відповідними антибіотиками; для лікування гастроєзофагеальної хвороби, у т. ч. рефлюкс-езофагіту; для довготривалого лікування пацієнтів з гастроєзофагеальною рефлюксною хворобою; для лікування синдрому Золлінгера Еллісона. Протипоказання. Підвищена чутливість до омепразолу та/або інших компонентів препарату; одночасне застосування з атазанавіром; спадкова непереносимість галактози, дефіцит лактази або синдром мальабсорбції глюкози та галактози, інші. Спосіб застосування та дози. Рекомендована доза становить 20 мг омепразолу 1 раз на добу. Побічні реакції. Найчастішими побічними ефектами є головний біль, абдомінальний біль, запор, діарея, здуття живота та нудота/блювання. З боку систем: крові та лімфатичної, імунної, метаболізму та травлення, психіки, нервової системи, органів зору, органів слуху та рівноваги, дихальної системи, органів грудної клітки та середостіння, шлунково-кишкового тракту, печінки та жовчовивідних шляхів, шкіри та підшкірних тканин, опорно-рухового апарату, нирок та сечовивідних шляхів, статеві системи та молочних залоз. Загальні порушення: дискомфорт, нездужання, периферичний набряк, посилене потовиділення. Інші побічні реакції з боку органів та систем органів. Термін придатності. 3 роки. Категорія відпуску. Відпускається за рецептом. Упаковка. По 10 капсул у стрипі або блістері, по 3 стрипи або блістери у коробці. Виробник. «Д-р Реддіс Лабораторіс Лтд», Індія. Р.П. №UA/0235/02/01, Наказ МОЗ України №1212 від 30.05.2019. Строк дії - необмежений.

Інформація про лікарський засіб, призначена для медичних і фармацевтичних працівників.

Перед призначенням ознайомтесь з інструкцією для медичного застосування лікарського засобу. Не є рекламою.

Про випадки підозрюваних побічних реакцій та відсутності ефективності лікарського засобу слід повідомляти через

Автоматизовану інформаційну систему з фармаконагляду за посиланням: <https://aisf.dec.gov.ua/>; а також за електронною

адресою: DrugSafetyUa@drreddys.com. Повні версії інструкцій в Держреєстрі: <http://www.drlez.com.ua/>.

За додатковою інформацією звертайтеся за адресою:

ТОВ «Др. Реддіс Лабораторіс» Столичне шосе, 103, оф. 11-А, м. Київ, Україна, 03026, тел. +380444923173.

02-31.03.2025-Rx1-7.1



Омепразол: більше ніж зниження кислотності

Неочевидні властивості добре відомого інгібітора протонної помпи

Омепразол – один із найвідоміших і найчастіше призначуваних препаратів у гастроентерологічній практиці. Саме він став першим інгібітором протонної помпи (ІПП), що докорінно змінив підходи до лікування кислотозалежних захворювань (КЗЗ) шлунково-кишкового тракту (ШКТ). Здатність омепразолу ефективно блокувати H^+/K^+ -АТФазу парієтальних клітин і в такий спосіб пригнічувати шлункову секрецію кислоти зробила його золотим стандартом терапії гастроезофагеальної рефлюксної хвороби (ГЕРХ), пептичних виразок, гастропатій, асоційованих із застосуванням нестероїдних протизапальних препаратів (НПЗП), а також компонентом схем ерадикації *Helicobacter pylori* [1, 2]. Ефективність і безпека омепразолу як кислотознижувального засобу підтверджені численними дослідженнями і десятиліттями клінічного використання. Проте сучасна наука пропонує подивитися на добре відомий препарат під новим кутом. Чи справді дія омепразолу обмежується лише пригніченням кислотоутворення?

Дедалі більше досліджень свідчать про те, що омепразол може реалізовувати низку неексцитозалежних непрямих потенційних ефектів – репаративних, протекторних, молекулярно-регуляторних. Йдеться не лише про симптоматичне полегшення, а й про сприяння епітелізації, зміцненню слизового бар'єра, зменшенню оксидативного стресу та модуляції імунної відповіді. Ці властивості важливі, зокрема, в пацієнтів з ускладненим перебігом гастропатії, поліморбідністю та високим ризиком рецидивів КЗЗ.

Стимуляція епітеліального відновлення

Чому це важливо?

Слизова оболонка шлунка та дванадцятипалої кишки постійно зазнає впливу агресивних чинників: соляної кислоти, пепсину, жовчних кислот, мікробної флори, а також лікарських засобів, як-от НПЗП. У таких умовах навіть незначні порушення рівноваги між агресією та захистом можуть призвести до формування ерозій, виразок або мікротравм. Найчастіше такі ушкодження виникають у контексті НПЗП-гастропатій, стресових гастритів, інфекції *Helicobacter pylori*, рефлюкс-езофагіту [3].

Водночас репарація слизової відіграє ключову роль у запобіганні прогресуванню захворювання: повільне відновлення епітелію підвищує ризик хронізації патологічного процесу, спричиняє рецидиви і загрожує розвитком ускладнень, зокрема шлунково-кишкових кровотеч [3].

Серед клінічно значущих чинників – вік пацієнта, наявність супутніх захворювань (цукровий діабет, ішемічна хвороба серця, ниркова недостатність), куріння та тривалий прийом медикаментів. За цих умов активація процесів загоєння набуває особливої ваги [3-5].

Що відомо?

На відміну від класичного уявлення про ІПП як винятково кислотознижувальні засоби, омепразол демонструє здатність безпосередньо впливати на процеси репарації. У ситуації НПЗП-індукованих ушкоджень він підвищує експресію антиапоптотичного білка Bcl-2, що сприяє зниженню рівня запрограмованої загибелі клітин слизової [6].

Паралельно активується синтез Ki-67 – маркера проліферації клітин, що свідчить про стимуляцію оновлення епітелію. Сукупно це забезпечує прискорене загоєння ерозивно-виразкових дефектів, зменшення зони ураження та зміцнення слизової оболонки [6].

Зазначені ефекти підтверджено як експериментальними моделями (наприклад, на щурах з індукованими виразками), так і клінічними спостереженнями [6, 7]. Особливо важливими вони є в пацієнтів із виразками, ускладненими кровотечами: за даними досліджень, призначення омепразолу асоціюється зі зниженням ризику повторних епізодів кровотеч, скороченням термінів епітелізації уражень, зменшенням потреби в хірургічному втручанні [8-10].

Крім того, омепразол демонструє позитивний вплив на мікросудинне русло слизової оболонки, покращуючи мікроциркуляцію і доставку кисню – ще один чинник, важливий для репаративного потенціалу тканин [12].

Отже, омепразол не лише пригнічує секрецію соляної кислоти, а й бере участь у нормалізації клітинного оновлення та відновленні бар'єрної функції слизової. Це може суттєво підвищувати ефективність терапії, особливо в складних клінічних сценаріях, і сприяти покращенню прогнозу.

Антиоксидантні властивості

Чому це важливо?

Оксидативний стрес і хронічне запалення – ключові механізми ушкодження слизової оболонки за низки кислотозалежних і неексцитозалежних захворювань ШКТ. Надмірне утворення вільних радикалів ушкоджує клітинні мембрани, білки та ДНК, що активує каскад запальних реакцій, пригнічує регенерацію і посилює апоптоз. Подібна ситуація характерна для гастриту, виразкової хвороби, ГЕРХ, НПЗП-індукованих уражень, ентеропатій, а також для коморбідних станів, наприклад запальних захворювань кишечника або аутоімунної патології, де страждає бар'єрна функція слизової оболонки [12, 13].

Модулювання цих процесів може покращити перебіг основного захворювання і запобігти розвитку ускладнень – кровотеч, перфорацій, фіброзу, порушень моторики чи всмоктування.

Що відомо?

Омепразол виявляє низку властивостей, які виходять за межі простого пригнічення H^+/K^+ -АТФази, й серед них – антиоксидантна активність. У дослідженнях на тваринних моделях було показано, що омепразол здатен знижувати утворення вільних радикалів і пригнічувати процеси перекисного окислення ліпідів у слизовій оболонці шлунка. Він може зменшувати активність прозапальних ферментів (зокрема, мієлопероксидази) й рівень оксиду азоту, який у надлишку сприяє пошкодженню клітин [14-16].

Також описана здатність омепразолу інгібувати продукцію цитокінів, як-от TNF, IL-1 β , IL-6, які відіграють центральну роль у формуванні та підтриманні запальної реакції в слизовій оболонці у тваринній моделі [17].

В умовах хронічного запалення омепразол може діяти як модулятор

транскрипційних факторів (наприклад, NF- κ B), котрі регулюють експресію багатьох прозапальних генів [19, 20].

Отже, здатність омепразолу впливати на запальні й оксидативні механізми патогенезу дозволяє розглядати його не просто як кислотоблокатор, а як засіб, що бере участь у модифікації патологічного процесу, забезпечуючи глибший гастропротекторний ефект.

Омепразол і модуляція вісцеральної чутливості: новий вимір гастропротекції

Чому це важливо?

Підвищена вісцеральна чутливість (вісцеральна гіпералгезія) є ключовим патофізіологічним механізмом у багатьох кислотозалежних та функціональних захворюваннях ШКТ, як-от ГЕРХ, функціональна диспепсія [22-25]. Надмірна активація ноцицепторів, зокрема рецепторів TRPV1 (transient receptor potential vanilloid 1), і нейропептидів, передусім субстанції Р, призводить до формування больового синдрому навіть за відсутності активного запалення. У деяких пацієнтів кислотозалежні симптоми можуть бути також наслідком нейросенсорної дисрегуляції. Це зумовлює потребу в терапії, здатній не лише знижувати кислотність, а й впливати на вісцеральну сенситизацію.

Що відомо?

Дані експериментальних досліджень свідчать, що омепразол має властивості, які виходять за межі кислотозниження і торкаються нейросенсорного компонента патології. Зокрема, у тваринних моделях кислото-індукованого езофагіту доведено, що омепразол пригнічує експресію TRPV1-рецепторів і субстанції Р у слизовій оболонці травного тракту, зменшуючи запалення та вісцеральну гіперчутливість [26]. Ці ефекти можуть бути реалізовані за рахунок зменшення запального навантаження. Завдяки цьому омепразол можна розглядати не лише

як кислотоблокатор, а і як засіб, котрий впливає на глибинні механізми гіперсенситизації відділів ШКТ.

Чому це важливо для клініциста

Сьогодні омепразол сприймають як базовий ІПП, добре відомий лікарям завдяки здатності швидко й ефективно знижувати кислотність. Однак клініцисту важливо пам'ятати: дія омепразолу не обмежується лише блокадою H^+/K^+ -АТФази.

Завдяки додатковим непрямим ефектам – репаративному, вісцеромодулюючому, протизапальному та антиоксидантному – омепразол додатково до кислотозниження при КЗЗ потенційно здатен:

- сприяти загоєнню уражень слизової, що особливо важливо при НПЗП-гастропатіях, стрес-індукованих ураженнях, рецидивуючих виразках та езофагітах;

- знижувати рівень прозапального та оксидативного стресу, що набуває значення в лікуванні пацієнтів із коморбідною патологією (ревматичні, аутоімунні захворювання, тривала терапія НПЗП тощо);

- модулювати вісцеральну чутливість у пацієнтів із функціональними гастроінтестинальними розладами, де порушена нейросенсорна дисрегуляція.

Ці ефекти цінні при комплексному веденні складних пацієнтів із КЗЗ.

Отже, омепразол надає лікарю додаткові інструменти для індивідуалізованого підходу в кислотосупресивному лікуванні КЗЗ із певними коморбідностями.

Список літератури знаходиться в редакції.

Підготував **Олексій Терещенко**

Стаття підготовлена за підтримки компанії «Др. Редді'с Лабораторі» для надання професійної інформації спеціалістам у сфері охорони здоров'я. Містить інформацію про лікарський засіб (інформація про який також наведена в супутньому інфоблоці, див.).

OZ-19/06/2025-Rx1-74



ДОВІДКА «ЗУ»

На вітчизняному ринку лікарський засіб ОмеЗ® (Dr. Reddy's Laboratories Ltd., Індія) представлений, зокрема, в капсулах по 20 мг.

ОмеЗ® – це сучасна форма омепразолу з доведеною терапевтичною еквівалентністю. Омепразол виробництва Dr. Reddy's Laboratories включено до Orange Book FDA (США), що підтверджує його якість, біоеквівалентність і відповідність високим міжнародним стандартам. Препарат має багаторічний клінічний досвід застосування.

Відповідність сучасним стандартам терапії роблять ОмеЗ® зручним вибором у щоденній клінічній практиці лікування КЗЗ.



О.О. Мельник, к.б.н., м. Київ

Фізіологічні антикоагулянти в організмі людини та механізм їхньої дії

Кров являє собою найважливішу інтегровальну систему, яка забезпечує обмін метаболітами та інформацією між клітинами і тканинами. Протікаючи замкнутим контуром, вона виконує пластичну та захисну функцію, контактує з усіма органами, доставляючи кисень та поживні речовини. При ушкодженні кровоносної судини утворюються згустки, які зупиняють кровотечу. Система гемостазу потребує балансу між утворенням та розчиненням фібрину для запобігання вільному кровотоку в місцях ушкодження і для забезпечення перфузії крові через тканини. Занадто низьке згортання призводить до кровотечі, тоді як занадто високе може сприяти утворенню тромбів.

У місці ушкодження судин швидко відбуваються генерація тромбіну та утворення фібрину. З початком коагуляції інші речовини в крові (фізіологічні антикоагулянти) діють як гальмівні механізми, обмежуючи згортання в певній ділянці ушкодження, тим самим вони запобігають утворенню згустків (досить великих, щоб перешкоджати нормальному кровотоку). Регуляція згортання проявляється на різних рівнях – або шляхом інгібування ферментів, або шляхом модуляції активності кофакторів. Найважливішими фізіологічними антикоагулянтами є антитромбін III (АТ), протеїн С (РС), протеїн S (РС), тромбомодулін (ТМ), кофактор гепарину II (КГII), інгібітор тканинного шляху згортання (ТАFI), гепарин тощо [1, 2] (табл.).

Антитромбін III

На початку ХХ ст. завдяки дослідницьким роботам С. Contanjan, Р. Morawitz і W. Howell виявлено, що такий фермент, як тромбін, поступово втрачає свою активність при його додаванні до дефібринованої плазми або сироватки [3-5]. Грунтуючись на цьому факті, було висловлено припущення, що специфічним інактиватором цього ферменту в плазмі за нормальних фізіологічних умов може бути АТ. У 1916 р. J. McLean виділив гепарин із печінки та серця і продемонстрував його потужну антикоагулянтну дію [6]. Докази щодо його інгібувальної дії на очищені прокоагулянти надали в 1939 р. К. Brinkhous і співавт., які показали, що гепарин ефективний як антикоагулянт тільки за наявності одного з компонентів плазми, що отримав назву КГ або АТ [7]. У роботах Waugh та співавт. і Monkhouse та співавт. [8, 9] відзначено тісний зв'язок між активністю АТ та гепарину в плазмі. Ці дослідники припустили, що гепарин прискорює у 50-100 разів швидкість, з якою АТ нейтралізує тромбін. У 1968 р. ця гіпотеза була остаточно підтверджена U. Abilgaard [10, 11].

Характеристика АТ III

АТ III синтезується в печінці та являє собою глікопротеїн із молекулярною масою 58 кДа, що складається з одного амінокислотного ланцюга (432 амінокислоти, на яких розташовані 4 N-глікозильовані

олігосахаридні ланцюги). Нормальна концентрація рівня АТ у плазмі крові людини становить $\approx 0,12$ мг/мл, що відповідає молярній концентрації 2,3 мкмоль з періодом напіврозпаду ≈ 3 днів. АТ III являє собою інгібітор серинової протеази (SERine Protease INhibitors, SERPIN), який діє як псевдосубстрат для інгібування факторів IIa (тромбін), IXa, Xa, XIa, XIIa, а також калікреїну та плазміну за допомогою ковалентного зв'язування з активним центром серинової протеази. У плазмі циркулюють дві ізоформи АТ, а саме форми α і β , що не відрізняються одна від одної за ефектом інгібування тромбіну, проте вони різняться за своєю спорідненістю до гепарину. В нормальних умовах 85-95% циркулювального АТ є глікозильованими за 4 молекулами аспарагінової кислоти (належать до α -ізоформи). Інші 5-15% представлені β -ізоформою і мають більшу спорідненість до гепарину.

Механізм дії АТ III

Інактивація тромбіну АТ III відбувається шляхом утворення ковалентного зв'язку, внаслідок чого утворюється неактивний стехіометричний комплекс (1:1) між ними, що включає взаємодію активного серину тромбіну та реактивної ділянки аргініну на АТ. Швидкість нейтралізації серинових протеаз під дією АТ протікає повільно без гепарину, але значно прискорюється за його наявності. Оскільки терапевтичний антитромботичний ефект гепарину опосередкований АТ, гепарин *in vivo* є неефективним за відсутності або майже відсутності АТ. У хворих зі спадковою недостатністю АТ після його введення він тимчасово замінює відсутній.

Мінімальною структурою, що забезпечує активацію АТ гепарином, є пентасахарид, що містить 4 специфічно розташовані сульфогрупи [12]. Активувальна дія такого пентасахариду зумовлена впливом на четвертинну структуру АТ, а саме на положення петлі, що містить реактивний центр (рис. 1).

Гепарин із високою спорідненістю зв'язується з АТ через пентасахаридну послідовність, у результаті чого відбувається зміна його конформаційної структури, що призводить до прискорення взаємодії АТ із тромбіном (фактор IIa) або фактором Xa. Зміна рН

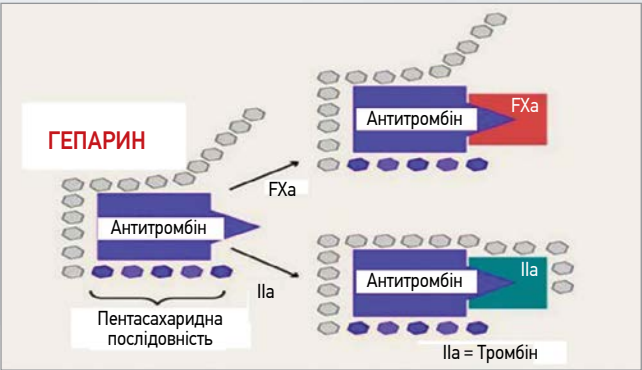


Рис. 1. Механізм антикоагулянтної дії АТ III

та іонної сили значно впливає на результат цієї взаємодії, що свідчить про електростатистичну природу зв'язування [13]. Активація АТ, яка забезпечується пентасахаридним фрагментом, що містить у певних положеннях сульфогрупи, є дуже важливим, але не єдиним механізмом, котрий визначає антикоагулянтну дію гепарину. Висока швидкість інгібування тромбіну (приблизно на порядок перевищує швидкість інгібування фактора Xa) обумовлена тим, що в цій реакції гепарин не тільки активує АТ, а й завдяки зв'язуванню із тромбіном виконує роль матриці, забезпечуючи в такий спосіб ефективну взаємодію протеази з інгібітором.

Отже, для ефективного пригнічення протеаз АТ необхідний гепарин, який синтезується опастистими клітинами. У стінці судин та на люмінальній поверхні ендотелію наявна значна кількість глікозаміногліканів і глікопротеїнів, вуглеводні ланцюги яких мають гепаринові структури, що беруть участь в активації АТ, а також нейтралізації тромбіну.

Дефіцит АТ III

Дефіцит АТ може бути набутих або спадковим. Набутий дефіцит АТ виникає у результаті різних механізмів:

- посилення екскреції: ниркова недостатність, пов'язана з протеїнурією, нефротичний синдром, сильна крововтрата;
- зниження синтезу: синдром недостатності харчування, захворювання печінки, неонатальний період;
- збільшення споживання: ДВЗ-синдром, венооклюзійна хвороба, оперативне втручання, прееклампсія, тяжка травма;
- застосування лікарських препаратів: оральні естрогени, L-аспарагіназа, гепарин.

Причини набутого дефіциту АТ III виявити легше, ніж спадковий дефіцит [14, 15].

Спадковий дефіцит АТ III – це генетичне захворювання, що спричиняє згортання крові більше, ніж зазвичай. Належить до автосомно-домінантного розладу, за якого людина успадковує одну копію гена SERPINC1 на хромосомі 1q25.1, котрий кодує АТ. Цей стан призводить до підвищеного ризику венозних та артеріальних тромбозів із проявом клінічних симптомів зазвичай в юнацькому віці. Спадковий дефіцит АТ виникає тоді, коли людина отримує одну аномальну копію гена АТ III одного з батьків. Залежно від того, яка з функцій АТ порушена розрізняють кілька типів спадкового дефіциту: тип I характеризується тим, що приблизно однаково знижено функціональну активність АТ та його концентрацію. Це класичний та найпоширеніший тип дефіциту; тип II – в пацієнтів концентрація АТ перебуває у межах норми, однак його властивості змінено.

Оскільки сам собою дефіцит АТ не обов'язково спричиняє розвиток тромбозів (носії можуть дожити до глибокої старості, не маючи тромботичних ускладнень), лікування слід рекомендувати за розвитку тромбозу або в разі наявності додаткових факторів ризику.

Таблиця. Основні первинні фізіологічні антикоагулянти	
Антикоагулянт	Механізм дії
АТ III	Прогресивно діючий інгібітор тромбіну, фактора Xa та меншою мірою інших факторів згортання. Плазматичний КГ
РС	Вітамін-К-залежний інгібітор факторів Va і VIIIa. Активується комплексом тромбін-ТМ
РС	Вітамін-К-залежний кофактор РС
ТМ	Рецепторний білок, що блокує тромбін, у комплексі з яким активує РС та РС
КГII	Утворює комплекс із гепарином. Особливо активний у плазмі, позбавлений АТ III
ТАFI	Інгібітор комплексу ТФ-VIIa-Xa-Ca ⁺⁺
Гепарини	Утворюють комплекси з АТ III, перетворюючи його на антикоагулянт
Анексин V	Один із мембранозв'язаних глікопротеїнів, що інгібує взаємодію ферментних факторів згортання крові між собою на фосфоліпідних мембранах клітин
α_2 -макрोगлобулін, α_1 -антитрипсин	Інгібітори лейкоцитарних протеаз. Слабкі інгібітори тромбіну, фактора XIa, калікреїну
β_2 -глікопротеїн-1	Глікопротеїн, вбудований у фосфоліпідні мембрани клітин. Неспецифічний інгібітор факторів X та II
Контактні інгібітори	Порушують активацію факторів XII та XI
Інгібітор комплементу-1	Слабкий інгібітор факторів XIa, XIIa, калікреїну, C ₁ -компонента комплементу
Інгібітори полімеризації фібрин-мономерів	Гальмують утворення фібрину. Значення в регуляції гемостазу не встановлено

Показання щодо АТ III-тестування:

- ☑ скринінг та діагностика дефіциту АТ;
 - ☑ рецидивні тромбоемболічні явища;
 - ☑ підозра на спадкову недостатність АТ;
 - ☑ підозра на набутий дефіцит АТ;
 - ☑ моніторинг при замісній терапії;
 - ☑ відсутність відповіді терапією на гепарин.
- Референсні значення АТ III: 83-128%.

Інтерпретація значень показників АТ III (% активності)

Підвищення значень: запальні процеси, гострий гепатит, холестази, дефіцит вітаміну К, прийом антикоагулянтів, тяжкий панкреатит, рак підшлункової залози, менструація, лікування анаболічними препаратами.

Зниження значень (<70%): вроджений дефіцит, останній триместр вагітності, післяопераційний період, захворювання печінки (хронічний гепатит, цироз), гострий ДВЗ-синдром, хронічна печінкова недостатність, тромбоемболія, сепсис, уведення гепарину, прийом пероральних контрацептивів.

Протеїн С

РС – вітамін-К-залежний неактивний попередник серинової протеази, яка є ключовим компонентом у фізіологічно важливій природній антикоагулянтній системі.

Структура та функціональні аспекти

РС синтезується в печінці у вигляді довгої одноланцюгової послідовності, що містить 461 амінокислоту. До секреції він перетворюється на дволанцюговий поліпептид, що містить один легкий (155 амінокислот) і один важкий (262 амінокислоти) ланцюги, пов'язані дисульфідними зв'язками. Молекулярна маса зрілого білка становить ≈62 кДа. Циркулює у плазмі людини в концентрації 3-5 мкг/мл із періодом напіввиведення 6-8 год [16].

Активация РС

РС перетворюється на активну серинову протеазу, яка є фізіологічно функціональною. N-кінцевий легкий ланцюг РС містить 9 γ-карбоксилованих залишків Glu (Gla-домени) і 2 домени, схожі на епідермальний фактор росту (EGF). Активация протеїну людини відбувається шляхом ферментативного видалення невеликого пептиду від важкого ланцюга [17]. У природних умовах активация опосередковується комплексом тромбін-ТМ [18, 19], а *in vitro* досягається з використанням тромбіну, трипсину або протеаз різних зміїних отрут [20-22].

Тромбін-ТМ

Активация РС лише тромбіном відбувається повільно та не має фізіологічної функції. Однак, коли тромбін зв'язується з інтегральним мембранним білком ТМ, наявним у судинах ендотелію, це призводить до збільшення швидкості у 20 000 разів, з якою тромбін активує РС [23]. Іони Ca^{2+} є важливим регулятором, які посилюють активацию РС за рахунок комплексу тромбін-ТМ та інгібують активацию тромбіну [24]. Тромбін, що надходить до мікроциркуляції, швидко зв'язується з ТМ і сприяє активации РС (рис. 2).

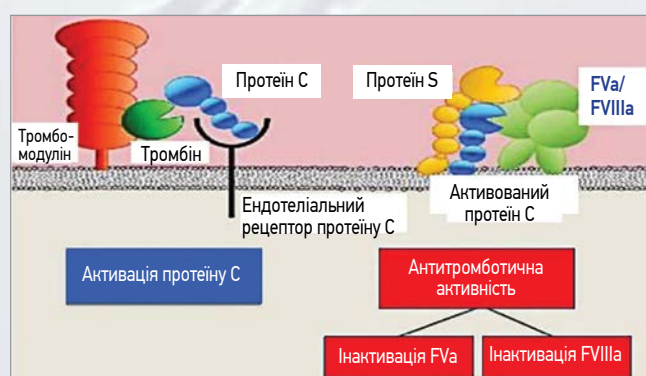


Рис. 2. Активация РС при зв'язуванні тромбіну із ТМ

Зміїні отрути

Відомо кілька зміїних отрут, які можуть активувати РС, зокрема з роду отруйних змій *Agkistrodon* (щитомордник). Три серинові протеази були виділені й охарактеризовані з отрут цього сімейства, що включає види *A. bilineatus*, *A. h. halys* та *A. c. contortrix*, ферменти яких є специфічними активаторами РС швидкої дії.

Функція активованого РС

Доведено антикоагулянтну функцію активованого РС (АРС) за рахунок подовження протромбінового часу та активованого часткового тромбoplastинового часу. АРС розщеплює й інактивує 2 мембранозв'язані прокоагулянтні білки – фактор Va і фактор FVIIIa, що зумовлює зниження утворення тромбіну (рис. 3).

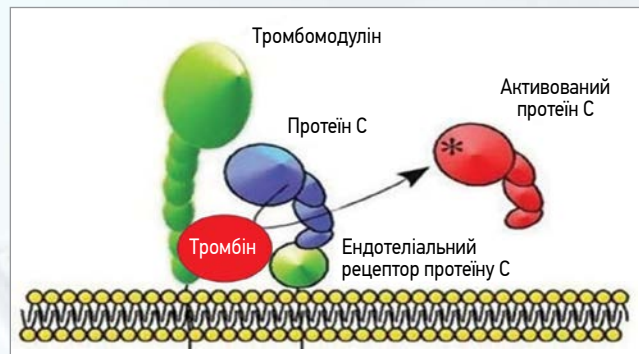


Рис. 3. Активований РС розщеплює й інактивує 2 мембранозв'язані прокоагулянтні білки – фактор Va і фактор FVIIIa

Кофактори АРС

Молекулярні механізми, що беруть участь в антикоагулянтній системі РС, є дуже складними та досі не зовсім зрозумілими. Однак доведеними для прояву максимальної каталітичної ефективності АРС є кофактори, до яких належать PS і фактор V [25].

Протеїн S

PS – вітамін-К-залежний білок плазми, який є також і кофактором АРС; пов'язує регуляторний білок гострої фази системи комплементу C4bBP і опосередковує його приєднання до фосфоліпідів [26]. Приблизно 60% PS у плазмі зв'язується із C4bBP. Тільки вільна форма PS має функцію кофактора АРС. PS посилює зв'язування АРС із фосфоліпідами тромбоцитів та ендотеліальними клітинами.

Фактор V

Нещодавні дослідження показали можливу антикоагулянтну роль фактора V. АРС за наявності фактора V та PS ефективно розщеплює свої субстрати, тоді як АРС окремо або разом із фактором V не є ефективним. Вважається, що PS і фактор V функціонують як синергетичні кофактори для АРС у мультимолекулярному комплексі на поверхні мембрани.

Інгібітори АРС

АРС інгібується відносно повільно, щонайменше трьома інгібіторами протеаз у плазмі, включаючи інгібітор РС (відомий як PAI-3), інгібітор трипсину та α_2 -макроглобулін.

Дефіцит РС

Венозний тромбоз – серйозна медична проблема. Патогенез захворювання, найімовірніше, є багатфакторним і пов'язаний як із непрямыми, так і зі спадковими чинниками ризику. Важливість виявлення патології, що лежить в основі генетичної причини, очевидна, оскільки до 40% пацієнтів із тромбозом мають позитивну сімейну історію.

Спадковий дефіцит протеїну

Актуальність оцінки рівня РС у плазмі пацієнтів стала очевидною з 1981 р., коли про перший випадок спадкового дефіциту РС, пов'язаного із тромботичною хворобою, повідомили Griffin і співавт. [27]. Подальші дослідження це підтвердили. Було показано, що в осіб з ізольованим дефіцитом РС ризик венозного тромбозу може збільшуватися в 6-9 разів [28, 29]. Спадковий дефіцит РС успадковується як автосомно-домінантна ознака. Гетерозиготи з дефіцитом РС мають активність лише на рівні від 30 до 70% від норми. В гомозигот із легким дефектом РС рівні знаходяться в межах 10-24%, а із сильним дефектом (компунд-гетерозиготи) цей показник становить <1%.

Нормальні рівні РС

Нормальний рівень РС у дорослих дорівнює від 70 до 130%.

Поширеність дефіциту РС

Поширеність дефіциту РС становить 2-5% у пацієнтів із тромбоемболією. Окремі групи хворих із тромбозом, що з'явився в молодому віці, зазвичай мають вищу поширеність (до 10-15%).

Клінічні особливості

Найчастішим клінічним проявом симптоматичного гетерозиготного дефіциту РС є тромбоз глибоких вен нижніх кінцівок. Перша тромботична подія зазвичай відбувається після статевого дозрівання. Серед груп пацієнтів (50-80%) виявляється у віці до 30-45 років. До важливих непрямих факторів ризику, пов'язаних з виникненням тромбозу, належать хірургічне втручання, іммобілізація, вагітність та прийом оральних контрацептивів. Однак ≈50% усіх перших тромботичних подій та 65% рецидивів виникають спонтанно без видимої причини. На відміну від гетерозиготного стану, який сам собою є відносно слабким фактором ризику тромбозу, пацієнти з гомозиготним дефіцитом РС зазвичай страждають від тяжких і фатальних тромбозів у ранньому віці. Клінічна картина проявляється у вигляді блискавичної пурпури, тромбозу головного мозку та ДВЗ-синдрому. Гомозиготний дефіцит РС трапляється дуже рідко (1 на 500 000 народжень).

Стани та препарати, пов'язані зі зміною рівня РС

Знижені рівні: ДВЗ-синдром, тромбоз глибоких вен, легенева емболія, захворювання печінки, післяопераційні пацієнти, інфекційні захворювання, рак, L-аспарагізна терапія, респіраторний дистрес-синдром, гемолітичний уремичний синдром, тромботична тромбоцитопенічна пурпура, неонатальний період. Підвищені рівні: діабет, нефротичний синдром, пізня вагітність, оральні контрацептиви.

Протеїн S

У 1977 р. при очищенні РС із бичачої плазми дослідники виявили новий білок, що містить γ-карбокси-глутамат (Gla), який вони назвали PS на честь Seattle (міста його винайдення) [30]. У наступні роки PS був визнаний білком із широким набором функцій.

Білок S – це вітамін-К-залежний глікопротеїн плазми. PS секретується переважно ендотеліальними клітинами, мегакаріоцитами, гепатоцитами і клітинами Лейдіга [31]. Ці клітини спочатку синтезують PS у вигляді білка-попередника, що має 676 амінокислот [32], який після свого розщеплення та розщеплення пропептидів перетворюється на білок зі 635 амінокислотами з молекулярною масою 70 кДа, що складається з N-кінцевого домену Gla, тромбонечутливої ділянки (TSR), чотирьох епідермальних ростових факторів (EGF-подібних доменів) і глобуліну, що зв'язує статеві гормони (SHBG). PS циркулює у крові в концентрації 350 нмоль з періодом напіврозпаду 42 год. Близько 60% PS пов'язані з компонентом комплементу C4bBP, інші 40% є вільними [33]. Переважно біологічну активність виявляє лише вільна форма PS.

Антикоагулянтна функція PS

PS відомий як кофактор антикоагулянтної та профібринолітичної активності РС. Разом із РС і мембранним рецептором до РС становить т. зв. систему РС, яка забезпечує інгібування факторів згортання, як-от Va і FVIIIa. Крім того, PS чинить і незалежну від АРС антикоагулянтну дію як кофактор TAFI, що інгібує комплекс тканинного фактора (VIIa-TF), отже, активацию фактора X [34].

Коферментна функція PS

Оскільки PS є кофактором АРС і TFPI, це виявляється в посиленні функції АРС у 3-10 разів, а TFPI – у 3-5 разів [35] (рис. 4).

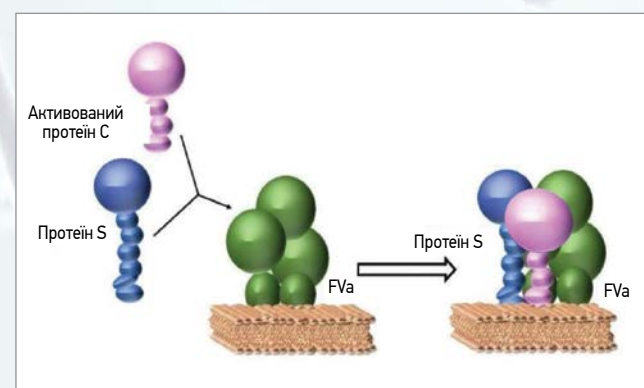


Рис. 4. Молекулярний механізм, що демонструє участь PS з активаним РС для інактивації фактора Va

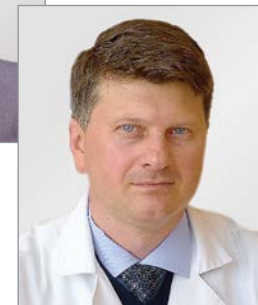
Продовження на стор. 36.

С.А. Серік, д.м.н., В.В. Рябуха, к.м.н., відділ ішемічної хвороби серця, метаболічних і кардіопульмональних порушень ДУ «Національний інститут терапії ім. Л.Т. Малої НАМН України», м. Харків

Діагностика та лікування ІХС при цукровому діабеті 2 типу



С.А. Серік



В.В. Рябуха

Цукровий діабет (ЦД) є однією із глобальних надзвичайних проблем у сфері охорони здоров'я, що стрімко розвивається в XXI ст. Згідно з останньою доповіддю Міжнародної діабетичної федерації (International Diabetes Federation, IDF), у світі в 2024 році ЦД мали 589 млн дорослих віком 20-79 років, що становить 11,1% усіх дорослих у цій віковій групі [1]. Передбачається, що під час зростання населення світу протягом подальших 25 років на 25% кількість хворих на ЦД до 2050 року збільшиться на 45% – до 853 млн. ЦД є однією з основних причин смертності. За оціночними даними, в 2024 році в світі внаслідок ЦД або його ускладнень померло $\approx 3,4$ млн осіб, що відповідає 9,3% смертей від усіх причин у віковій групі 20-79 років. 90% усіх випадків ЦД припадає на ЦД 2 типу. Основна причина смертності в хворих на ЦД 2 типу – серцево-судинні захворювання.

ЦД 2 типу асоціюється із широким спектром мікро- та макросудинних ускладнень, які обумовлюють основну частину медико-соціального тягаря діабету і зумовлюють скорочення тривалості життя пацієнтів, зниження його якості. Хоча важливі всі судинні ускладнення діабету, основною причиною госпіталізації та смерті хворих на ЦД 2 типу є ішемічна хвороба серця (ІХС). За останні два десятиріччя в хворих із ЦД 2 типу спостерігалось зменшення частоти атеросклеротичних серцево-судинних захворювань, як і серед осіб без діабету. Однак і зараз ризик ІХС, інфаркту міокарда (ІМ) залишається в >2 рази вищим порівняно із загальною популяцією [2].

Поширеність ІХС серед хворих на ЦД 2 типу становить 18% [3]. Вона спричиняє 30% усіх смертей пацієнтів із діабетом [4]. З іншого боку, при стабільній ІХС відомий ЦД 2 типу зустрічається в 30-40% хворих, а в 9% пацієнтів ЦД діагностується вперше [5-7]. У хворих, які вже мають ІХС, ЦД асоціюється з підвищенням ризику серцево-судинної смерті на 39%, смерті від усіх причин – на 38%, ІМ – на 26% незалежно від демографічних даних, анамнезу, фракції викиду лівого шлуночка чи застосування препаратів вторинної профілактики [6]. У пацієнтів із ЦД на 50% збільшується смертність у довгостроковому періоді після гострого ІМ незалежно від типу інфаркту та сучасного лікування [8]. ЦД є потужним предиктором довгострокових несприятливих наслідків після черешчкірного коронарного втручання (ЧКВ) щодо стабільної ІХС і гострого коронарного синдрому [9].

Клінічні прояви та діагностика стабільної ІХС при ЦД 2 типу

Основою діагностики стенокардії – головного клінічного прояву ІХС – є ретельний збір анамнезу. Відповідно до останніх настанов Європейського товариства кардіологів із хронічних коронарних синдромів (2024) першим кроком діагностики ІХС (хронічних коронарних синдромів) при всіх клінічних сценаріях є загальна клінічна оцінка, зосереджена на оцінюванні симптомів і ознак ІХС, диференціації некардіальних причин болю в грудях, виключенні гострого коронарного синдрому [10]. Ця початкова клінічна оцінка потребує запису електрокардіограми (ЕКГ) у 12 відведеннях, базових аналізів крові, а у вибраних осіб – рентгенографії грудної клітки та перевірки легеневої функції.

Біль або дискомфорт у грудях є найкардинальнішим симптомом ІХС. Традиційно симптоми, що спричиняють підозру на стенокардію, класифікуються як типова стенокардія, атипична стенокардія та неангінозний біль на основі локалізації болю, а також факторів, котрі провокують і полегшують біль. Типова стенокардія відповідає усім 3 характеристикам: дискомфортне стискання за грудиною, що провокується навантаженням або емоційним стресом, послаблюється після відпочинку або прийому нітрогліцерину в межах 5 хв. Атипичний больовий синдром відповідає 2 із цих характеристик. Неангінозний біль відповідає лише 1 з названих характеристик або не відповідає їм узагалі.

В численних дослідженнях показано, що клінічні симптоми ІХС у пацієнтів із ЦД часто є менш вираженими та мають атипову картину. Слід зауважити, що пацієнти з діабетом клінічно частіше страждають на німу ішемію міокарда. Німа (безбольова) ішемія міокарда в пацієнтів із ЦД є переважно результатом вегетативної нейропатії та, за

оцінками, наявна в 10-20% пацієнтів із ЦД порівняно з 1-4% хворих без діабету [11]. Отже, хворі на діабет з ІХС частіше за пацієнтів без діабету мають безсимптомний перебіг. У них ІХС може проявлятися лише на пізніх стадіях або ж атипові симптоми можуть вводити в оману, коли справа доходить до остаточного діагнозу чи стратифікації ризику. Проте слід зауважити, що виявлення безсимптомної ІХС у пацієнтів із діабетом суттєво залежить від методу скринінгу та того, який результат тесту вважається діагностично значущим для ІХС.

За даними ЕКГ-тесту із фізичним навантаженням (тредміл-тест), у клініко-обсерваційному дослідженні, що включало 338 безсимптомних пацієнтів із ЦД 2 типу без серцево-судинних захворювань і змін ЕКГ спокою, німа ішемія міокарда зустрічалася в кожного 4-го хворого (23,1%), причому частіше – в чоловіків (28,4%), ніж у жінок (17,3%) [12].

У реєстрі SCAD-DM (Stable Coronary Artery Disease – Diabetes Mellitus) серед 1900 хворих на діабет із документованою стабільною ІХС лише в 26,6% пацієнтів спостерігалися типові симптоми стенокардії, а ще 29,5% хворих мали еквіваленти стенокардії, у 17% пацієнтів були атипові симптоми, а решта 26,8% не виявляли жодних симптомів стенокардії під час своєї повсякденної діяльності [11]. У цьому реєстровому дослідженні документована ІХС означала відповідність одному чи декільком із таких критеріїв: результати коронарної комп'ютерної томографії-ангіографії (ККТА) (наявність стенозу 50% діаметра щонайменше однієї великої коронарної артерії); стрес-ехокардіографія з регіональними (послідовними) аномаліями, сумісними з ІХС; однофотонна емісійна комп'ютерна томографія (ОФЕКТ) з даними за ІХС; ІХС, підтверджена інвазивною коронарною ангіографією (ІКА).

У хворих на ЦД 2 типу з ІХС, підтвердженою даними ІКА, у дослідженні BARI2D (Bypass Angioplasty Revascularization Investigation 2 Diabetes) типова стенокардія спостерігалася в 19% пацієнтів, еквіваленти стенокардії (як-от задишка при навантаженні) – у 21%, поєднання типової стенокардії та її еквівалентів – у 42%, а 18% пацієнтів були безсимптомними [13]. Безсимптомна форма ІХС зустрічалася частіше в чоловіків, ніж у жінок; для жінок характернішою була типова стенокардія, а в літніх пацієнтів типова стенокардія спостерігалася рідше. За результатами 5-річного спостереження, кумулятивна частота смерті в пацієнтів із безсимптомною ІХС становила 10% і не відрізнялася від смертності хворих із типовою стенокардією (12%) та її еквівалентами (14%) ($p=0,3$) [14]. Не було різниці в частоті композитної серцево-судинної точки (смерть, інфаркт, інсульт): 21% у безсимптомних пацієнтів, 24% при типовій стенокардії та 24% у хворих з еквівалентами стенокардії ($p=0,5$).

У субдослідженні реєстру CONFIRM (COronary CT Angiography Evaluation For Clinical Outcomes), яке включало 400 безсимптомних пацієнтів із діабетом без ІХС в анамнезі, при ККТА в 27,8% хворих виявлено обструктивну ІХС, критерієм якої був стеноз $\geq 50\%$, а ще в 42,2% спостерігалось необструктивне ураження коронарних артерій [15].

В іншому дослідженні, за даними ККТА, серед 557 безсимптомних хворих на ЦД 2 типу 170 (30,5%) мали значущий стеноз ($\geq 50\%$), а 79 (14,2%) з них – тяжкий стеноз ($\geq 70\%$) [16]. Протягом періоду спостереження ($33,7 \pm 7,8$ міс) у пацієнтів зі значущими стенозами ($\geq 50\%$) спостерігалось більше

серцево-судинних подій (серцево-судинна смерть, нефатальний ІМ, гострий коронарний синдром, пізня (>6 міс) реваскуляризація), ніж у пацієнтів без значущих стенозів, – 7,1 проти 0,5%.

У великих проспективних когортних дослідженнях DIAD (Detection of Ischemia in Asymptomatic Diabetics), BARDOT (Basel Asymptomatic High-Risk Diabetics' Outcome Trial) при стрес-тестах із використанням ОФЕКТ німа ішемія міокарда виявлялася в 22% безсимптомних хворих на ЦД 2 типу [17, 18]. У дослідженні BARDOT пацієнтам із німою ішемією міокарда, за даними ОФЕКТ, призначалася медикаментозна терапія та за можливості проводилася реваскуляризація [18]. За результатами 5-річного спостереження, в 16,1% цих хворих, незважаючи на адекватне лікування, виникли серйозні несприятливі серцево-судинні події (смерть від усіх причин, ІМ чи пізня реваскуляризація), що було значно більшим порівняно із хворими з нормальними початковими результатами ОФЕКТ (1,7%; $p=0,009$).

Отже, значна частка хворих на ЦД 2 типу має безсимптомну ІХС. Однак за відсутності ангінозних симптомів пацієнти з діабетом і стабільною ІХС мають такий самий ризик серцево-судинних подій та смерті, як і хворі з симптомною ІХС. Високий серцево-судинний ризик за діабету спричиняє інтерес до раннього виявлення безсимптомної ІХС за допомогою скринінгових тестів. Основною метою скринінгу на ІХС у пацієнтів із ЦД було б покращення прогнозування ризику на індивідуальному рівні та виявлення пацієнтів, чий прогноз може бути покращений за допомогою медикаментозного втручання для модифікації факторів ризику чи коронарної реваскуляризації. Проте в рандомізованих дослідженнях у безсимптомних пацієнтів із ЦД 2 типу рутинний скринінг за допомогою аденосин-стресової ОФЕКТ, ККТА не продемонстрував клінічної користі та зниження сукупного показника смертності від усіх причин, нефатального ІМ чи нестабільної стенокардії [19, 20]. Метааналіз 5 рандомізованих контрольованих досліджень за участю 3299 безсимптомних пацієнтів із ЦД показав, що неінвазивний скринінг ІХС за допомогою навантажувального ЕКГ-тесту, стрес-ехокардіографії, ОФЕКТ або ККТА не суттєво знижував частоту нефатального ІМ та госпіталізацій з приводу серцевої недостатності, а також не впливав на серцево-судинну смерть і нестабільну стенокардію [21].

Відповідно до Стандартів надання допомоги при ЦД Американської діабетичної асоціації (ADA, 2025) у безсимптомних хворих на ЦД 2 типу рутинне скринінгове обстеження для виявлення ІХС не рекомендується, оскільки воно не покращує результатів, якщо проводити інтенсивну медикаментозну терапію, спрямовану на корекцію факторів ризику атеросклеротичних серцево-судинних захворювань [22].

Експерти ADA рекомендують розглянути розширене чи інвазивне обстеження на ІХС за наявності щонайменше 1 з таких характеристик: ознаки або симптоми серцевого захворювання чи асоційованого захворювання судин, включаючи шум на сонних артеріях, транзиторну ішемічну атаку, інсульт, переміжну кульгавість або захворювання периферичних артерій; чи аномалії ЕКГ (наприклад, зубець Q). ЕКГ із навантаженням без ехокардіографії або з нею може бути використане як початковий тест. У дорослих із ЦД віком ≥ 40 років вимірювання кальцію в коронарних артеріях також є доцільним для оцінки серцево-судинного ризику.

Слід розглянути можливість проведення фармакологічної стрес-ехокардіографії або візуалізації за допомогою ОФЕКТ, позитронно-емісійної томографії (ПЕТ) в осіб із ЦД, у яких аномалії ЕКГ у спокої перешкоджають проведенню навантажувального тесту (наприклад, блокада лівої ніжки пучка Гіса або аномалії ST-T). Окрім того, особам, які потребують стрес-тестів і не можуть виконувати фізичні вправи, слід пройти фармакологічну стрес-ехокардіографію або ядерну томографію.

В настановах Європейського товариства кардіологів із діагностики і лікування хронічних коронарних синдромів (2024) при описі ангінозних симптомів замість виділення типової та атипичної стенокардії рекомендується детально описувати симптоми; крім того, зазначається, що слід ретельно оцінювати біль у грудях, включаючи об'єктивне виключення ішемії міокарда, спричиненої обструктивною ІХС, мікросудинним захворюванням та/або коронарним вазоспазмом, перш ніж класифікувати його як несерцевий [10].

В осіб, котрі повідомляють про симптоми, схожі на ішемію міокарда, детальна їхня характеристика має включати початок, тривалість, тип, локалізацію, тригери, фактори, що полегшують симптоми, час доби (табл. 1). Такі симптоми, як біль у грудях, спричинений емоційним стресом, задишка чи запаморочення при фізичному навантаженні, біль у руках, щелепі, шиї або верхній ділянці спини, втома, слід розглядати як потенційні еквіваленти стенокардії.

Таблиця 1. Основні симптоми ІХС: стенокардія та задишка при фізичному навантаженні		
	Зменшення ймовірності ІХС	Збільшення ймовірності ІХС
Дискомфорт у грудній клітці		
Якість	Пекучий Різкий Розриваючий-роздираючий Плевритичний Ниючий	Задущливий Стискаючий Здавлюючий Тиск Тяжкість
Локалізація та розмір	Справа Переміщується Велика площа або точковий	За грудиною Іррадіація в ліву руку, яремну або міжлопаткову ділянку Розміром з кулак
Тривалість	Тривалий	Короткотривалий: до 5-10 хв, якщо зумовлений фізичним навантаженням або емоціями
Тригер (умови виникнення)	У спокої На глибокому диханні або під час кашлю При натисканні на ребра або груди	При навантаженні Частіше в холодну погоду, при сильному вітрі або після великої кількості їжі Емоційний дистрес (тривога, гнів, хвилювання або нічні кошмари)
Полегшення	Антацидами, вживанням молока	Зникнення протягом 1-5 хв після припинення навантаження Полегшення прискорюється при прийомі нітрогліцерину під язик
Задишка		
Якість	Утруднений видих із хрипінням	Утруднене дихання, відчуття нестачі повітря
Тригер (умови виникнення)	Як у стані спокою, так і при навантаженні Під час кашлю	При навантаженні
Полегшення	Повільно зменшується у стані спокою або після інгаляції бронхолітиків	Швидко зменшується після припинення навантаження

Симптомами, що підвищують ймовірність ІХС, є дискомфорт або біль у грудях, який за характером відчувається як задущення, стгугування, здавлювання, тиск, тяжкість; локалізується за грудиною з іррадіацією в ліву руку, шию чи лопатку, розміром з кулак, триває до 5-10 хв. Біль виникає при фізичному навантаженні або емоційному дистресі (тривога, гнів, хвилювання чи нічні жахи), частіше – в холодну погоду, при сильному вітрі або після рясного прийому їжі та зникає протягом 1-5 хв після припинення навантаження чи сублінгвального прийому нітрогліцерину. За характером задишки ознаками, котрі підвищують ймовірність ІХС, є утруднене дихання (відчуття нестачі повітря), що провокується фізичним навантаженням і швидко минає після припинення зусиль.

Ангінальні симптоми, котрі нещодавно виникли, зі змінною частотою або інтенсивністю мають зумовлювати підозру щодо дестабілізації атеросклеротичної бляшки коронарної артерії. У таких пацієнтів слід виключити гострий коронарний синдром відповідно до алгоритму настанов Європейського товариства кардіологів (2023) із лікування пацієнтів із гострими коронарними синдромами [23].

На першому етапі базове обстеження в осіб із підозрою на ІХС передбачає ЕКГ у 12 відведеннях, стандартні лабораторні дослідження, а в окремих пацієнтів – рентген грудної клітки та дослідження функції легень, якщо основним симптомом є задишка.

Таблиця 2. Оцінка клінічної ймовірності обструктивної ІХС

1	Оцінка симптомів (0-3 бали)																						
Характеристика болю в грудях														Оцінка симптому									
Тип і локалізація		стискаючий дискомфорт, локалізований за грудиною або в шиї, щелепі, плечі чи руці (1 бал)												Провідний симптом: біль у грудях (0-3 бали) або задишка (2 бали)									
Посилюється через		фізичний або емоційний стрес (1 бал)																					
Полегшується від		відпочинок або прийом нітратів, протягом 5 хв (1 бал)																					
Характеристика задишки																							
Задишка та/або утруднене дихання, що посилюється при фізичному навантаженні (2 бали)																							
2	Кількість факторів ризику ІХС (0-5):																						
Сімейний анамнез, куріння, дисліпідемія, гіпертензія і діабет																							
3	Оцінка клінічної імовірності обструктивної ІХС, зваженої за факторами ризику (RF-CL)																						
Оцінка симптомів																							
0-1 бал						2 бали						3 бали											
жінки						чоловіки						жінки						чоловіки					
жінки		чоловіки		жінки		чоловіки		жінки		чоловіки		жінки		чоловіки		жінки		чоловіки					
Кількість факторів ризику	0-1	2-3	4-5	0-1	2-3	4-5	0-1	2-3	4-5	0-1	2-3	4-5	0-1	2-3	4-5	0-1	2-3	4-5	0-1	2-3	4-5		
Вік 30-39	0	1	2	1	2	5	0	1	3	2	4	8	2	5	10	9	14	22					
Вік 40-49	1	1	3	2	4	8	1	2	5	3	6	12	4	7	12	14	20	27					
Вік 50-59	1	2	5	4	7	12	2	3	7	6	11	17	6	10	15	21	27	33					
Вік 60-69	2	4	7	8	12	17	3	6	11	12	17	25	10	14	19	32	35	39					
Вік 70-80	4	7	11	15	19	24	6	10	16	22	27	34	16	19	23	44	44	45					
Клінічна ймовірність: Дуже низька Низька Помірна																							

ЕКГ спокою у 12 відведеннях залишається невід'ємним компонентом початкового обстеження пацієнта з болем у грудях. Усім хворим, які скаржаться на біль у грудях (особливо під час або одразу після епізоду), що свідчить про ішемію міокарда, рекомендується проведення ЕКГ. Діагностика ішемії міокарда ґрунтується на виявленні порушень реполяризації здебільшого у вигляді депресії сегмента ST або порушень зубця Т. Поза нападом стенокардії часто реєструється нормальна ЕКГ спокою. Однак навіть за відсутності порушень реполяризації ЕКГ у стані спокою може опосередковано свідчити про ІХС через ознаки попереднього ІМ (патологічні зубці Q або R) чи порушення провідності (здебільшого блокада лівої ніжки пучка Гіса й порушення атріовентрикулярної провідності). Нерідко з ІХС пов'язана і фібриляція передсердь. Однак депресія сегмента ST під час надшлуночкових тахіаритмій, особливо при повторних атріовентрикулярних тахікардіях, сама собою не є надійним доказом обструктивної ІХС. ЕКГ може бути вирішальною для діагностики транзиторної ішемії міокарда при реєстрації динамічних змін сегмента ST під час нападу стенокардії. Коли спостерігаються типові транзиторні підйоми або депресії сегмента ST зі змінами зубця U під час нападу стенокардії у стані спокою, слід підозрювати вазоспастичну стенокардію.

При первинному обстеженні рентген грудної клітки варто розглянути для осіб з ознаками та симптомами, що свідчать про серцеву недостатність; з підозрою на гостре захворювання легень; з підозрою на біль у грудях, пов'язаний з аортою, некоронарогенними захворюваннями серця чи іншими причинами болю в грудях.

Усім пацієнтам для стратифікації ризику, діагностики супутніх захворювань і призначення лікування рекомендують такі аналізи крові: ліпідний профіль, включаючи холестерин ліпопротеїнів низької щільності (ХС ЛПНЩ), загальний аналіз крові (з визначенням рівня гемоглобіну), рівень креатиніну в сироватці з розрахунком швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ). Дослідження глікемічного статусу (глікований гемоглобін та/або глюкоза натще) є обов'язковим не лише для пацієнтів із уже діагнованим ЦД, а й для всіх осіб із підозрою на ІХС. Якщо результати вимірювання глюкози в плазмі натще та глікованого гемоглобіну в пацієнтів без діабету не дозволяють дійти однозначних висновків щодо наявності діабету, слід додатково провести пероральний тест на толерантність до глюкози. Крім того, щонайменше одноразово рекомендують аналізи з оцінки функції щитоподібної залози.

При первинному обстеженні пацієнта з підозрою на ІХС необхідно також розглянути визначення високочутливого С-реактивного білка та фібриногену.

На другому етапі діагностики ІХС виконується кардіологічне обстеження з оцінкою передтестової клінічної ймовірності обструктивного ураження коронарних артерій, проведенням ехокардіографії у спокої для виключення дисфункції міокарда лівого шлуночка та патології клапанного апарату серця, ЕКГ із фізичним навантаженням (за винятком категорії пацієнтів із дуже низькою передтестовою ймовірністю, <5%).

Діагностика ІХС заснована на інтерпретації симптомів хворого, урахуванні впливу віку, статі, факторів ризику та супутніх захворювань, а також виборі найвідповіднішого діагностичного тесту для підтвердження клінічно передбачуваного діагнозу. Для полегшення діагностики запропоновано нову таблицю оцінки клінічної ймовірності обструктивної ІХС (табл. 2). Модель клінічної ймовірності, зваженої за факторами ризику (Risk-Factor-weighted Clinical Likelihood, RF-CL), включає стать, вік, симптоми стенокардії та кількість факторів ризику.

Основними симптомами стенокардії, що використовуються в цій моделі, є біль у грудях або задишка (пункт 1 таблиці 2). Біль у грудях оцінюється від 0 до 3 балів. 3 бали відповідають наявності 3 основних характеристик болю в грудях: 1 бал за тип і локалізацію болю (стискаючий дискомфорт, локалізований за грудиною або в шиї, щелепі, плечі чи руці), 1 бал за фактор, що посилює біль (фізичний або емоційний стрес), і 1 бал за умови, що полегшують біль (відпочинок чи прийом нітратів). 2 бали відповідають наявності 2 із 3 основних характеристик. 1 бал нараховується за наявності однієї характеристики; 0 балів – якщо немає жодної з цих основних характеристик болю. Коли основним симптомом є задишка, присвоюється єдина оцінка – 2 бали за наявності задишки та/або утрудненого дихання, що посилюється при фізичному навантаженні.

Далі враховується в балах (від 0 до 5) кількість факторів ризику на момент обстеження (пункт 2 таблиці 2): сімейний анамнез ІХС (визначається як наявність в одного або більше родичів першого ступеня спорідненості ранніх ознак ІХС – чоловіки віком <55 років і жінки віком <65 років), куріння нині чи минулому, дисліпідемія, артеріальна гіпертензія та цукровий діабет. Значення на нижній панелі (пункт 3 таблиці 2) є оцінкою клінічної ймовірності, вираженою у відсотках.

Діагностика та лікування ІХС при цукровому діабеті 2 типу

Продовження. Початок на стор. 24.

Індивідуальне коригування ймовірності може знадобитися для осіб із важкими одиничними факторами ризику чи супутніми захворюваннями, які не відображені в запропонованій моделі, як-от сімейна гіперхолестеринемія, тяжка ниркова дисфункція, ревматичні / запальні захворювання і захворювання периферичних артерій.

Для коригування оцінки, отриманої за допомогою моделі клінічної ймовірності, зваженої за факторами ризику, рекомендується використовувати додаткові клінічні дані: зміни ЕКГ у стані спокою (зміни зубця Q або сегмента ST / зубця T), шлуночкова аритмія, тяжка чи сегментарна дисфункція лівого шлуночка за даними ехокардіографії у спокої, відмінні від норми дані ЕКГ із фізичним навантаженням, захворювання аорти й периферичних артерій, дані щодо кальцифікації судин під час раніше проведених візуалізаційних тестів.

В осіб із дуже низькою ($\leq 5\%$) передтестовою ймовірністю обструктивної ІХС слід розглянути можливість відтермінування подальших діагностичних обстежень.

В осіб із низькою ($>5-15\%$) передтестовою ймовірністю обструктивної ІХС слід розглянути можливість визначення індексу коронарного кальцію (ІКК) для рекласифікації пацієнтів і виявлення більшої кількості осіб із дуже низькою ($\leq 5\%$) клінічною ймовірністю, зваженою за ІКК, у яких слід розглянути можливість відтермінування подальшого кардіологічного обстеження (рис.) [24]. ІКК оцінюється за допомогою ЕКГ-синхронізованої комп'ютерної томографії без контрастування.

В осіб із початково низькою ($>5-15\%$) ймовірністю обструктивної ІХС можна розглянути можливість проведення ЕКГ із навантаженням і обстежень, спрямованих на виявлення атеросклеротичного ураження некоронарних артерій для коригування передтестової оцінки. Результат ЕКГ із фізичним навантаженням може змінити оцінку ймовірності обструктивної ІХС у пацієнтів із низькою ($>5-15\%$) клінічною ймовірністю. Негативний результат цього обстеження дозволяє класифікувати таких пацієнтів до групи з дуже низькою ($\leq 5\%$) клінічною ймовірністю і сприятливим прогнозом [25].

Пацієнтам із помірною ($>15-50\%$), високою ($>50-85\%$) і дуже високою ($>85\%$) ймовірністю обструктивної ІХС рекомендується пройти подальше діагностичне обстеження.

Ехокардіографічне дослідження надає важливу інформацію про функцію та анатомію серця. Знижена функція лівого шлуночка та/або регіональні порушення рухливості стінки можуть збільшити підозру на ішемічне ушкодження міокарда, а картина дисфункції лівого шлуночка, що відповідає анатомічній перфузійній зоні коронарних артерій, є типовою для пацієнтів, які вже перенесли ІМ. Трансторакальна ехокардіографія в стані спокою рекомендується для вимірювання фракції викиду лівого шлуночка, об'ємів і діастолічної функції; виявлення регіональних порушень рухливості стінки, неішемічних захворювань серця (наприклад, гіпертрофії, кардіоміопатії, клапанної хвороби, перикардіального випоту); оцінки функції правого шлуночка та визначення систолічного тиску в легеневій артерії; для уточнення стратифікації ризику і спрямування лікування.

Магнітно-резонансна томографія (МРТ) серця, якщо доступна, може розглядатися як альтернативний метод візуалізації в осіб із непереконливими результатами ехокардіографічного обстеження.

ЕКГ із фізичним навантаженням при низькій чутливості (58%) і специфічності (62%) характеризується низькою діагностичною ефективністю для виявлення обструктивної ІХС і насамперед має використовуватися для стратифікації ризику. Однак навантажувальний ЕКГ-тест усе ще може допомогти об'єктивізувати симптоми та виявити ішемію міокарда, навіть якщо обструктивна епікардіальна ІХС відсутня. Саме тому ЕКГ із фізичним навантаженням залишається цінним клінічним інструментом. Його рекомендується проводити окремим пацієнтам для оцінки переносимості фізичного навантаження, симптомів, аритмій, реакції артеріального тиску та ризику розвитку подій. ЕКГ із фізичним навантаженням може розглядатися як альтернативне обстеження для виявлення та виключення обструктивної ІХС, коли неінвазивні візуалізаційні обстеження недоступні. Навантажувальний ЕКГ-тест може розглядатися для уточнення стратифікації ризику та корекції

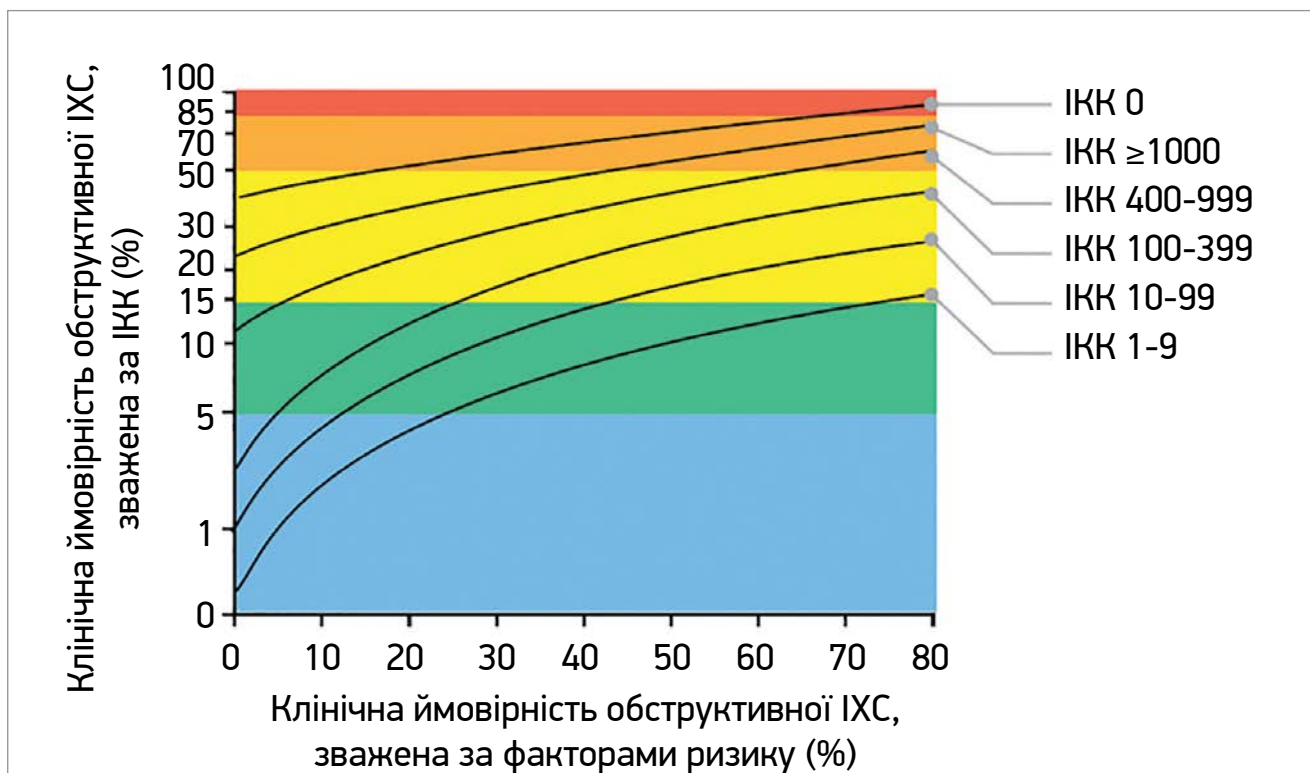


Рис. Можливість рекласифікації низької клінічної ймовірності обструктивної ІХС ($>5-15\%$) із використанням ІКК для ідентифікації дуже низької ($\leq 5\%$) клінічної ймовірності, зваженої за ІКК

лікування. В осіб із низькою ($>5-15\%$) передтестовою ймовірністю обструктивної ІХС можна розглянути проведення ЕКГ із фізичним навантаженням для виявлення пацієнтів, у яких подальше обстеження можна відтермінувати. Не рекомендується проводити ЕКГ із фізичним навантаженням для діагностичних цілей у хворих із депресією сегмента ST $\geq 0,1$ мВ на ЕКГ у стані спокою, блокадою лівої ніжки пучка Гіса чи в тих, хто лікується препаратами наперстянки. В осіб із низькою чи помірною претестовою ймовірністю обструктивної ІХС не рекомендується проводити ЕКГ із фізичним навантаженням для виключення ІХС, якщо доступні ККТА або методи функціональної візуалізації.

Тривале амбулаторне моніторування ЕКГ можна розглядати в окремих пацієнтів для виявлення ішемії під час нападів стенокардії, не пов'язаних із фізичною активністю. Зміни ЕКГ, що свідчать про ішемію при моніторингу ЕКГ, часто виявляються в жінок, але не корелюють з результатами стрес-тестування. Моніторування ЕКГ також може виявити «німу» ішемію в пацієнтів з ІХС, але терапевтичні стратегії, спрямовані на неї, не продемонстрували чітких переваг для виживання. Відповідно до Європейських настанов моніторування, ЕКГ рекомендується пацієнтам із боєм у грудях і з підозрою на аритмії [10]. Моніторування ЕКГ слід розглядати в хворих із підозрою на вазоспастичну стенокардію.

Наступний (третій) етап початкового ведення пацієнта з підозрою на ІХС спрямований на підтвердження діагнозу ІХС та визначення ризику майбутніх серцево-судинних подій. Діагностичне тестування на цьому етапі включає анатомічну та функціональну неінвазивну візуалізацію, а також інвазивні тести, зокрема ІКА. Вибір конкретного неінвазивного дослідження базується на клінічній ймовірності, доступності методики, місцевому досвіді проведення таких досліджень, особливостях пацієнта та його побажаннях.

Основним методом неінвазивної анатомічної візуалізації є ККТА, яка завдяки внутрішньовенному введенню контрастної речовини дозволяє отримати пряму анатомічну візуалізацію просвіту та стінки коронарної артерії. ККТА – практичний неінвазивний метод обстеження з доведеною діагностичною ефективністю для виявлення та виключення обструктивної ІХС. Обструктивні коронарні стенози зазвичай визначаються з використанням візуальних порогів зменшення діаметра на 50 або 70%. Загальновизнано, що не всі анатомічні стенози, вищі за ці пороги, особливо ті, що мають помірний (50–69%) ступінь тяжкості стенозу, є гемодинамічно або функціонально значущими чи спричиняють ішемію міокарда. Залежно від клінічного контексту може знадобитися доповнити ККТА функціональними даними за допомогою або неінвазивних методів візуалізації, або інвазивної ангіографії з оцінюванням фракційного резерву кровотоку (ФРК), коли гемодинамічні наслідки стенозу вважаються сумнівними для варіантів лікування.

Проведення ККТА для діагностики обструктивної ІХС та оцінки ризику серцево-судинних подій рекомендується в осіб із підозрою на ІХС і низькою або помірною ($>5-50\%$) передтестовою ймовірністю обструктивної ІХС. ККТА також рекомендується пацієнтам із низькою або помірною ($>5-50\%$) передтестовою ймовірністю обструктивної ІХС для уточнення діагнозу, якщо інший неінвазивний метод обстеження є діагностично неспроможним. ККТА не рекомендується пацієнтам із тяжкою нирковою недостатністю (розрахункова ШКФ <30 мл/хв/1,73 м²), декомпенсованою серцевою недостатністю, обширним кальцинозом коронарних судин, швидким нерегулярним серцевим ритмом, тяжким ожирінням, нездатністю виконувати команди затримки дихання або будь-якими іншими станами, які можуть спричинити те, що отримання зображень належної якості буде малоімовірним.

Для функціональної візуалізації ішемії міокарда рекомендуються стрес-ехокардіографія, оцінка перфузії міокарда за допомогою ОФЕКТ, а також ПЕТ комп'ютерної томографії (ПЕТ-КТ) і МРТ.

Стрес-ехокардіографія виявляє ішемію міокарда, оцінюючи регіональні аномалії систолічного потовщення стінки під час стресу. Метод заснований на індукуванні ішемії міокарда шляхом збільшення потреби міокарда в кисні понад його кровопостачання. Оскільки ішемія розпочинається в субендокарді, на частку якого припадає $>50\%$ систолічного потовщення стінок міокарда, стрес-обстеження зумовлюватиме порушення потовщення стінок на перфузійній території звужених коронарних артерій. Стресовими методами, які використовуються для збільшення потреби міокарда в кисні, є фізичне навантаження (тредміл або велоергометр) чи внутрішньовенне введення добутаміну або судинорозширювальних засобів (аденозин, дипіридамо, регаденозон) у поєднанні з атропіном (для адекватного збільшення частоти серцевих скорочень — основного фактора, що визначає потребу в кисні). Проведення стрес-ехокардіографії рекомендується в осіб із підозрою на ІХС і помірною або високою ($>15-85\%$) передтестовою ймовірністю обструктивної ІХС для діагностики ішемії міокарда й оцінки ризику подій. Під час стрес-ехокардіографії для підвищення точності діагностики рекомендується використовувати комерційно доступні внутрішньовенні ультразвукові контрастні речовини (мікробульбашкові). Для покращення стратифікації ризику за межами руху стінок та оцінки функції мікросудин під час стрес-ехокардіографії можна розглянути можливість проведення доплерівської сонографії резерву кровотоку лівої передньої низхідної коронарної артерії.

За наявності можливості пацієнтам із підозрою на ІХС і помірною або високою передтестовою ймовірністю обструктивної ІХС ($15-85\%$) рекомендується оцінити перфузію міокарда за допомогою ОФЕКТ, ПЕТ-КТ, МРТ із перфузією

в спокої та при стресі. Як стресові чинники при ОФЕКТ використовують фізичне навантаження або введення фармакологічних стресорів (наприклад, добутамін) чи вазодилаторів (наприклад, дипіридамо, аденозин, регаденозон). При ПЕТ сканування проводять у спокої та під час інфузії фармакологічних стресорів (наприклад, добутамін) або вазодилаторів (наприклад, дипіридамо, аденозин, регаденозон). МРТ серця, крім забезпечення високоточної та відтворюваної оцінки загальної анатомії серця, серцевих об'ємів, функції та характеристик тканин, також надає можливість оцінити перфузію міокарда, яка базується на первинній перфузії міокарда контрастними речовинами на основі гадолінію. Для візуальної оцінки дефектів перфузії зазвичай застосовуються фармакологічні вазодилатори (наприклад, аденозин або регаденозон) чи стресори (наприклад, добутамін), оскільки фізичне навантаження є складним для виконання. ОФЕКТ, ПЕТ, МРТ серця з перфузією проводять з метою діагностики і кількісної оцінки ішемії міокарда та/або рубця міокарда для оцінки ризику несприятливих серцево-судинних подій.

ІКА із часом зазнала значних змін. Це вже не просто ангіографічний метод, який дозволяє отримати анатомічну інформацію про наявність коронарного атеросклерозу й обструкції просвіту епікардіальних коронарних артерій. За його допомогою також можна визначити функціональні наслідки цих обструкцій для коронарного кровотоку (ФРК і миттєвий коефіцієнт відсутності хвиль) шляхом прямого вимірювання характеристик коронарного кровотоку чи розрахунку градієнта коронарного тиску в ділянці стенозу на основі ≥ 2 ангіографічних проекцій. Крім того, нові технології дозволяють вимірювати резерв коронарного кровотоку та мікросудинний опір, а також виявляти коронарний вазоспазм.

ІКА показана пацієнтам із дуже високою (>85%) клінічною імовірністю обструктивної ІХС, зокрема з вираженими симптомами, рефрактерними до антиангінальної терапії, характерною стенокардією або задишкою при низькому рівні фізичного навантаження чи дисфункцією лівого шлуночка, що свідчить про обширну обструктивну ІХС. В осіб із симптомами *de novo*, що з високою імовірністю свідчать про обструктивну ІХС і виникають за низького рівня фізичного навантаження, ІКА з метою реваскуляризації рекомендується як перше діагностичне обстеження після клінічної оцінки кардіологом. ІКА також показана, коли неінвазивна оцінка свідчить про високий ризик подій, наприклад, якщо при ККТА виявлено $\geq 50\%$ стеноз головного стовбура лівої коронарної артерії, або $\geq 70\%$ проксимальний стеноз лівої передньої низхідної артерії з одно- чи двосудинним ураженням, або $\geq 70\%$ проксимальний трисудинний стеноз, або коли будь-який стрес-тест демонструє помірну чи тяжку індуковану ішемію, або коли симптоми чітко свідчать про обструктивну ІХС. ІКА також проводять для підтвердження або виключення діагнозу обструктивної ІХС у пацієнтів із невизначеними результатами неінвазивного тестування.

Отже, діагностичний алгоритм дій за підозри на ІХС заснований на попередній оцінці ймовірності обструктивної ІХС за запропонованою моделлю клінічної ймовірності, зваженої за факторами ризику. Подальше діагностичне обстеження залежить від клінічного сценарію, загального стану, якості життя, наявності супутніх захворювань, локальної доступності діагностичних методик і досвіду їхнього застосування, а також, що важливо, очікувань і побажань пацієнта.

ЦД як фактор ризику підвищує клінічну ймовірність обструктивної ІХС. Чутливість і специфічність діагностичних процедур для підтвердження діагнозу ІХС у хворих на ЦД 2 типу є такими самими, як і в пацієнтів без діабету; наявність ЦД не впливає на діагностичний алгоритм за підозри на обструктивну ІХС. І хоча значна частка пацієнтів із ЦД 2 типу має безсимптомну ІХС, у безсимптомних хворих на ЦД 2 типу рутинне скринінгове обстеження для виявлення ІХС не рекомендується, оскільки воно не покращує результатів, якщо проводити інтенсивну медикаментозну терапію, спрямовану на корекцію факторів ризику атеросклеротичних серцево-судинних захворювань.

Медикаментозне лікування стабільної ІХС у хворих на ЦД 2 типу

Основними цілями лікування ІХС є покращення якості життя та збільшення його тривалості. Це передбачає різні втручання, спрямовані на зниження ризику серцевої смертності, нефатальних ішемічних ускладнень, прогресування ІХС і спричинених нею обмежень. Медикаментозна терапія пацієнтів зі стабільною ІХС у поєднанні з ЦД 2 типу

(як і без діабету) передбачає призначення препаратів, що впливають на симптоми стенокардії, а також препаратів для запобігання серцево-судинним подіям [26]. Невідомною складовою комплексної корекції факторів ризику в пацієнтів з ІХС і ЦД 2 типу є відповідний контроль глікемії. Крім того, хворим на ІХС із діабетом 2 типу для зниження ризику подій рекомендується призначення окремих цукрознижувальних препаратів для зниження серцево-судинного ризику незалежно від міркувань контролю рівня глюкози. Обов'язковим є медикаментозне лікування супутніх захворювань, які чинять негативний вплив на перебіг ІХС (артеріальна гіпертензія, хронічна хвороба нирок тощо).

Антиангінальні/антиішемічні препарати

Антиангінальна медикаментозна терапія спрямована на контроль симптомів, забезпечуючи водночас прийнятну переносимість і прихильність пацієнта [10]. Під час вибору антиангінальної терапії слід урахувати декілька факторів. По-перше, в прямих порівняльних дослідженнях не отримано переконливих доказів стосовно того, що одні антиангінальні препарати є ефективнішими за інші щодо полегшення симптомів. Окрім того, немає жодних доказів того, що будь-який антиангінальний препарат може покращити віддалені серцево-судинні наслідки, за винятком β -блокаторів у разі їхнього застосування протягом 1 року після гострого ІМ. По-друге, багато пацієнтів потребують комбінації антиішемічних препаратів для адекватного контролю симптомів. Залишається незрозумілим те, чи початкова комбінована терапія двома антиангінальними препаратами є кращою порівняно з монотерапією, а також те, які комбінації антиангінальних препаратів можуть бути ефективнішими. По-третє, в конкретного хворого ішемія міокарда та симптоми стенокардії можуть спричинятися різними патофізіологічними механізмами, окремо чи в поєднанні, зокрема обструкцією епікардіальних коронарних артерій, спазмом судин і ендотеліальною / мікросудинною дисфункцією. З огляду на механізми дії для пацієнтів з ішемією міокарда (переважно обструктивного, вазоспастичного або мікросудинного походження) можуть бути кращими різні класи антиангінальних препаратів (як початкова терапія чи в складі комбінованої терапії).

Настанови Європейського товариства кардіологів із хронічних коронарних синдромів (2024) вийшли за рамки ієрархічного, поетапного підходу, що включав препарати першої (β -блокатори, блокатори кальцієвих каналів) та другої ліній (нітрати тривалої дії, нікорандил, ранолазин, івабрадин, триметазидин) [27]. Згідно з новою концепцією, медикаментозна терапія для контролю симптомів при ІХС має бути адаптована до клінічного профілю кожного пацієнта. Індивідуалізована стратегія лікування враховує такі фактори, як артеріальний тиск, частота серцевих скорочень, функція лівого шлуночка, супутні захворювання, супутнє лікування, патофізіологічна основа стенокардії, а також уподобання пацієнта, вартість і локальна доступність різних препаратів. У пацієнтів із ЦД слід брати до уваги глікемічні ефекти препаратів. Такий пацієнто-орієнтований підхід може оптимізувати результати ефективніше, ніж стандартизована послідовність лікування.

Для багатьох пацієнтів з ІХС початкова медикаментозна терапія має включати β -блокатор та/або блокатор кальцієвих каналів. Інші антиангінальні препарати (нітрати тривалої дії, івабрадин, нікорандил, ранолазин, триметазидин) можна додавати до β -блокатора та/або блокатора кальцієвих каналів чи застосовувати як складову початкової комбінованої терапії у відповідно відібраних пацієнтів. Незалежно від початкової стратегії слід повторно оцінити відповідь на початкову антиангінальну терапію та скоригувати лікування, якщо не вдається досягти адекватного контролю стенокардії або коли початкове лікування погано переноситься.

β -Блокатори можна застосовувати для симптоматичного полегшення стенокардії або для покращення прогнозу в деяких пацієнтів із ІХС. При застосуванні в антиангінальних цілях метою має бути зниження частоти серцевих скорочень у стані спокою до 55-60 уд./хв.

Хворим на ІХС із ЦД доцільно віддавати перевагу β -блокаторам із вазодилаторним ефектом (карведилол, небіволл) через їхній нейтральний або позитивний метаболічний вплив [26]. Багато β -блокаторів (наприклад, метопролол, атенолол), які ефективно лікують стенокардію, також мають побічні метаболічні ефекти [28]. β -Блокатори знижують частоту серцевих скорочень і скорочувальну здатність міокарда (зменшуючи в такий спосіб потребу міокарда в кисні), але це може зумовити компенсаторну периферичну вазоконстрик-

цію, що спричиняє підвищення інсулінорезистентності та збільшення атерогенності ліпідного профілю. Крім того, β -блокатори можуть маскувати симптоми гіпоглікемії. Проте β -блокатори із супутньою вазодилаторною дією (карведилол, небіволл) чинять нейтральний або сприятливий вплив на метаболічні параметри. У прямих порівняльних дослідженнях у пацієнтів із ЦД 2 типу, які отримували вазодилаторні β -блокатори (порівняно з невазодилаторними), спостерігали незначне, але значуще зниження рівня глікованого гемоглобіну (0,1-0,2%), покращення чутливості до інсуліну, зниження рівня холестерину, менший набір маси тіла та менше прогресування мікроальбумінурії.

Вплив β -аденоблокаторів на прогноз у пацієнтів зі стабільною ІХС і ЦД не доведено. Водночас у хворих на діабет після ІМ із серцевою недостатністю зі зниженою фракцією викиду лівого шлуночка (<40%) β -аденоблокатори ефективні в зменшенні смертності та частоти госпіталізацій. Вони є обов'язковим компонентом лікування серцевої недостатності зі зниженою фракцією викиду лівого шлуночка. Відповідно до рекомендацій Американської діабетичної асоціації (2025), пацієнти із ЦД повинні отримувати β -аденоблокатори щонайменше 3 роки після перенесеного ІМ при збереженій фракції викиду лівого шлуночка [22].

Альтернативою β -блокаторам за стенокардії (у разі їхньої непереносимості чи наявності протипоказань) можуть бути блокатори кальцієвих каналів, що знижують частоту серцевих скорочень (недигідропіридинові блокатори кальцієвих каналів), – верапаміл або дилтіазем, які ефективні при стенокардії напруження і вазоспастичній стенокардії, але не вони впливають на прогноз. Не слід застосовувати верапаміл у комбінації з β -блокаторами через високий ризик блокади серця. Не рекомендується застосовувати недигідропіридинові блокатори кальцієвих каналів при серцевій недостатності зі зниженою фракцією викиду лівого шлуночка.

Дигідропіридинові блокатори кальцієвих каналів (ніфедипін пролонгованої дії, амлодипін) призначають хворим із низькою ЧСС (>60 уд./хв) або за наявності непереносимості чи протипоказань до призначення β -аденоблокаторів або блокаторів кальцієвих каналів, що знижують частоту серцевих скорочень. За недостатньої ефективності монотерапії β -аденоблокаторами чи недигідропіридиновими блокаторами кальцієвих каналів призначають комбінацію β -аденоблокатора з дигідропіридиновим блокатором кальцієвих каналів.

Нітрати тривалої дії чи ранолазин слід розглядати як додаткову терапію в пацієнтів із недостатнім контролем симптомів під час лікування β -блокаторами та/або блокаторами кальцієвих каналів або як складову початкового лікування в правильно відібраних пацієнтів. При призначенні нітратів тривалої дії необхідно розглянути можливість періоду без нітратів або з низьким їх умістом для зниження толерантності. Нітрати протипоказані пацієнтам із гіпертрофічною обструктивною кардіоміопатією, тяжким стенозом аорти чи тим, хто приймає інгібітори фосфодіестерази.

Під час вибору антиангінального засобу для хворих на ІХС із ЦД 2 типу слід урахувати, що ранолазин впливає і на стенокардію, і на рівень глюкози в крові. Як селективний інгібітор пізніх натрієвих потоків він запобігає підвищенню внутрішньоклітинного Na^+ та зменшує Na^+ -залежне Ca^{2+} -перевантаження під час ішемії міокарда. Зменшення напруження стінки шлуночків сприяє антиангінальному ефекту ранолазину. Подовжує інтервал QT. У терапевтичних дозах препарат не впливає на частоту серцевих скорочень, скорочувальну здатність міокарда, внутрішньосерцеву провідність, периферичний судинний опір, артеріальний тиск. Окрім антиангінального ефекту, ранолазин також має унікальний ефект зниження глюкози крові та глікованого гемоглобіну без збільшення ризику гіпоглікемій, як було задокументовано в підгрупах хворих на ІХС із ЦД 2 типу в дослідженнях CARISA (Combination Assessment of Ranolazine In Stable Angina) та MERLIN-TIMI 36 (Metabolic Efficiency With Ranolazine for Less Ischemia in Non-ST-Elevation Acute Coronary Syndromes-TIMI 36) [29, 30]. Ранолазин – єдиний антиангінальний препарат, який було перевірено та визнано ефективним саме в пацієнтів із ЦД 2 типу. В дослідженні TERISA (Type 2 Diabetes Evaluation of Ranolazine In Subjects with Chronic Stable Angina) в пацієнтів із ЦД 2 типу та стенокардією ранолазин значно перевершував плацебо в зниженні частоти нападів стенокардії та сублінгвального застосування нітрогліцерину, що позитивно корелювало з вищим початковим рівнем глікованого гемоглобіну [31].

Продовження на стор. 28.

Діагностика та лікування ІХС при цукровому діабеті 2 типу

Продовження. Початок на стор. 24.

Івабрадин слід розглядати як додаткову антиангінальну терапію лише в пацієнтів зі систолічною дисфункцією лівого шлуночка (фракція викиду лівого шлуночка <40%) і недостатнім контролем симптомів або як складову початкового лікування в належно відібраних пацієнтів. Івабрадин не рекомендується призначати як додаткову терапію пацієнтам з ІХС із фракцією викиду лівого шлуночка >40% за відсутності клініки серцевої недостатності. Також не рекомендується використовувати івабрадин у комбінації з недигідропіридиновими блокаторами кальцієвих каналів або іншими сильними інгібіторами СYP3A4.

Нікорандил або триметазидин можна розглядати як додаткову терапію в пацієнтів із недостатнім контролем симптомів під час лікування β-блокаторами та/або блокаторами кальцієвих каналів або як складову початкового лікування в правильно відібраних пацієнтів. Основні побічні ефекти нікорандилу – головний біль, тахікардія, гіперемія обличчя та артеріальна гіпотензія. Одночасне застосування нікорандилу з аспірином може збільшити ризик шлунково-кишкових виразок, перфорацій і кровотеч. Триметазидин не чинить гемодинамічних ефектів. Він протипоказаний при хворобі Паркінсона та рухових розладах, як-от тремор, ригідність м'язів, порушення ходьби та синдром неспокійних ніг.

Медикаментозна терапія для профілактики подій

Профілактика коронарних ішемічних подій базується на зниженні ризику оклюзії коронарної артерії, отже, й ГКС. Медикаментозна терапія, що запобігає серцево-судинним подіям, включає антитромботичні, гіполіпідемічні, антиренін-ангіотензинові, протизапальні та метаболічні засоби.

Антитромбоцитарні препарати є наріжним каменем вторинної профілактики серцево-судинних ускладнень ЦД. Ацетилсаліцилова кислота (аспірин) у дозі 75-150 мг/добу призначається для постійного прийому всім пацієнтам зі стабільною ІХС і ЦД за відсутності протипоказань. У разі непереносимості аспірину (документована алергія) призначають клопидогрель у дозі 75 мг/добу. Терапія клопидогрелем рекомендована як безпечна й ефективна альтернатива монотерапії аспірином пацієнтам з ІХС, що мають в анамнезі перенесений ІМ або достатньо давно проведене ЧКВ.

Безпосередньо після ЧКВ щодо стабільної ІХС призначається подвійна антитромбоцитарна терапія, що складається з аспірину та клопидогрелю, протягом 6 міс для зниження ризику тромбозу стенту й ІМ порівняно із застосуванням лише аспірину. В пацієнтів із високим ризиком кровотечі рекомендується припинення подвійної антитромбоцитарної терапії через 1-3 міс після стентування із продовженням монотерапії аспірином або клопидогрелем.

У хворих на ЦД 2 типу з підтвердженою стабільною ІХС або симптомним захворюванням периферичних артерій без високого ризику кровотечі (критерії ризику кровотечі за шкалами PRECISE-DAPT [32] або ARC-HBR [33]) для довготривалої профілактики серйозних судинних подій слід розглянути можливість додавання дуже низьких доз ривароксабану (2,5 мг 2 р/добу) до низьких доз аспірину [26]. Дослідження COMPASS (Cardiovascular Outcomes for People Using Anticoagulation Strategies) показало, що аспірин у дозі 100 мг 1 р/добу в поєднанні з низькою дозою ривароксабану (2,5 мг 2 р/добу) має перевагу порівняно з монотерапією аспірином у запобіганні ІМ, інсульту чи серцево-судинній смерті (відносний ризик (ВР) 0,76; 95% довірчий інтервал (ДІ) 0,66-0,86; $p < 0,0010$) [34]. Велике значення мають дані про те, що в дослідженні COMPASS у пацієнтів із захворюваннями артерій нижніх кінцівок комбінація ривароксабану (2,5 мг 2 р/день) з аспірином (100 мг/день) значно знижувала ризик великих ампутацій кінцівок (на 70%, ВР 0,30, 95% ДІ 0,11-0,80; $p = 0,011$) та інших серйозних ускладнень з боку кінцівок (на 46%, ВР 0,54, 95% ДІ 0,35-0,82; $p = 0,0037$) [35]. Пропорційний профіль користі та ризику в підгрупі діабету (38% усіх пацієнтів) був схожим із таким у загальній популяції.

Хворим, які отримують монотерапію аспірином або комбіновану антитромботичну терапію (аспірин з інгібітором P2Y12-рецепторів чи з ривароксабаном) і мають високий ризик шлунково-кишкових кровотеч, рекомендується призначати інгібітори протонної помпи.

Зниження ліпідів – ключовий механізм зменшення серцево-судинного ризику за наявності ЦД як 1, так і 2 типу. Для

діабету характерно формування специфічної діабетичної дисліпідемії, головними компонентами якої є підвищення рівнів тригліцеридів і зниження холестерину ліпопротеїнів високої щільності (ХС ЛПВЩ) при нормальному чи помірно підвищеному ХС ЛПНЩ. Водночас первинною мішенню для ліпідознижувальної терапії у хворих на діабет є ХС ЛПНЩ. Відповідно до настанов Європейського товариства кардіологів із лікування серцево-судинних захворювань у пацієнтів із діабетом (2023), цільовий рівень ХС ЛПНЩ становить <1,4 ммоль/л або зниження його щонайменше на 50% [26]. Препарати першого ряду для зниження ХС ЛПНЩ – статини, які ефективно запобігають серцево-судинним подіям і зменшують серцево-судинну смертність у хворих на діабет. Досягти зменшення ХС ЛПНЩ на $\geq 50\%$ можливо лише з використанням високоінтенсивної статинотерапії: аторвастатину в дозі 40-80 мг/добу чи розувастатину в дозі 20-40 мг/добу. Всім хворим на ІХС рекомендована саме високоінтенсивна статинотерапія для досягнення цільового рівня ХС ЛПНЩ. Метааналіз, що включав >18 000 пацієнтів із діабетом у 14 рандомізованих дослідженнях статинів (середній період спостереження становив 4,3 року), продемонстрував 21% зниження серйозних серцево-судинних подій, 9% пропорційне зниження смертності від усіх причин і 13% зниження серцево-судинної смертності на кожний 1 ммоль/л зниження ХС ЛПНЩ [36].

Якщо цільовий рівень ХС ЛПНЩ не досягається на максимальній переносимій дозі статинів, рекомендується комбінація статинів з езетимібом. Якщо рівні ХС ЛПНЩ на тлі прийому статинів з езетимібом залишаються високими, рекомендовані інгібітори пропротеїнової конвертази субтилізину/кексинового типу 9 (PCSK9) (алірокумаб, еволюкумаб – моноклональні антитіла або інклісиран – мала інтерферуюча рибонуклеїнова кислота). Зокрема, інклісиран у дослідженнях ORION-10 та ORION-11 при додаванні до статинів продемонстрував подальше зниження рівня ХС ЛПНЩ на 49-52% у пацієнтів зі встановленим серцево-судинним захворюванням або ризик-еквівалентом атеросклеротичного серцево-судинного захворювання [37]. Ця користь спостерігалася і в пацієнтів із діабетом в обох випробуваннях.

Для хворих, які не досягають цілей ХС ЛПНЩ при застосуванні максимальної переносимої дози статину й езетимібу, слід розглянути комбінацію з бемпедоевою кислотою.

Медикаментозне лікування гіпертригліцеридемії у хворих на стабільну ІХС із ЦД розпочинають при рівнях тригліцеридів >2,3 ммоль/л. Статини є препаратами першого вибору для зниження серцево-судинного ризику в осіб із гіпертригліцеридемією. В пацієнтів на статинотерапії з контрольованим ХС ЛПНЩ і підвищеним рівнем тригліцеридів (1,7-5,6 ммоль/л) слід розглядати додавання до статинів омега-3-ейкозопентаєнової кислоти у високих дозах (2 г 2 р/день) для зменшення серцево-судинного ризику. Комбінація статинів із фібратами зазвичай не рекомендується, оскільки не знижує ризиків серцево-судинних подій [22].

Низькі рівні ХС ЛПВЩ часто асоціюються з підвищеним рівнем тригліцеридів, що, як зазначалося вище, є найпоширенішою формою дисліпідемії за ЦД 2 типу. Однак докази ефективності використання препаратів, спрямованих на підвищення ХС ЛПВЩ, є значно менш надійними, ніж дані для статинотерапії.

Пацієнтам із ЦД та ІХС із нормальним артеріальним тиском для зниження ризику серцево-судинних подій також рекомендуються інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту (АПФ), особливо хворим із серцевою недостатністю або хронічною хворобою нирок. За наявності протипоказань чи в разі непереносимості інгібіторів АПФ показані блокатори рецепторів ангіотензину II.

Висновки

Отже, медикаментозне лікування стенокардії може відігравати особливо важливу роль у покращенні якості життя пацієнтів із ЦД 2 типу та стабільною ІХС. Під час обрання антиангінального препарату насамперед слід зосереджуватися на факторах, характерних для конкретного пацієнта (вплив на артеріальний тиск і частоту серцевих скорочень, побічні ефекти, вплив на глікемію, вартість, уподобання пацієнта). Фармакотерапія покращення прогнозу при поєднанні стабільної ІХС і ЦД 2 типу включає антитромбоцитарні препарати в монотерапії та можливість застосування аспірину в комбінації з низькими судинними дозами ривароксабану, статини з додаванням за потреби інших ліпідознижувальних засобів, блокатори ренін-ангіотензинової системи. Крім того, слід розглянути використання протизапального колхіцину. Для зниження серцево-судинного ризику обов'язковим для всіх хворих на ІХС із ЦД 2 типу є призначення інгібіторів НЗКТГ-2 та/або агоністів рецепторів ГПП-1 незалежно від міркувань контролю глікемії.

Список літератури знаходиться в редакції.



Health-ua.com

Спеціалізований
медичний
портал





Стандарт медичної допомоги «Доброякісні захворювання молочних залоз. Тактика ведення аномальних результатів обстеження молочних залоз»



МІНІСТЕРСТВО
ОХОРОНИ
ЗДОРОВ'Я
УКРАЇНИ

Наказ Міністерства охорони здоров'я України від 26 березня 2025 року № 535

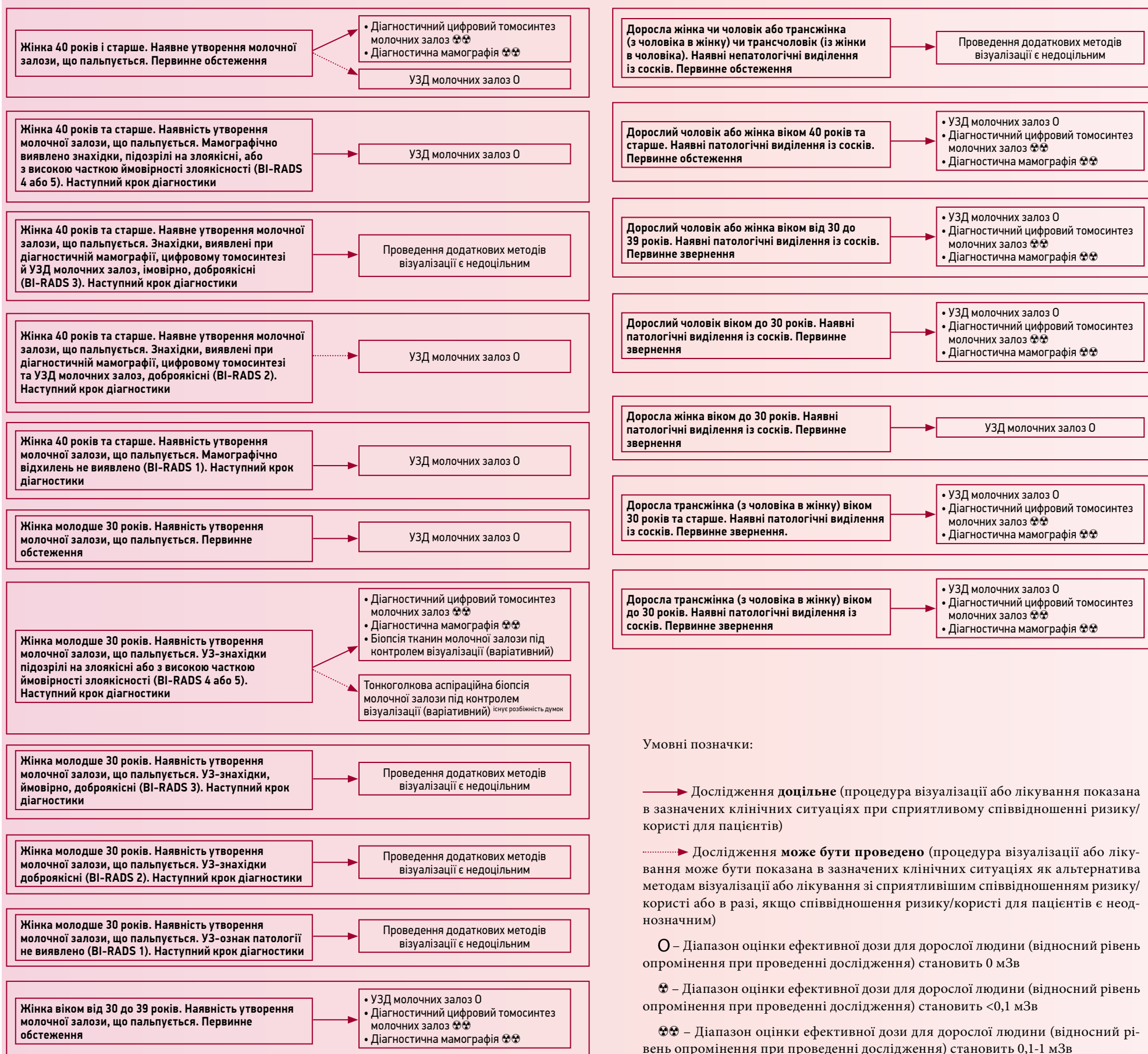
Продовження. Початок у № 11-12.

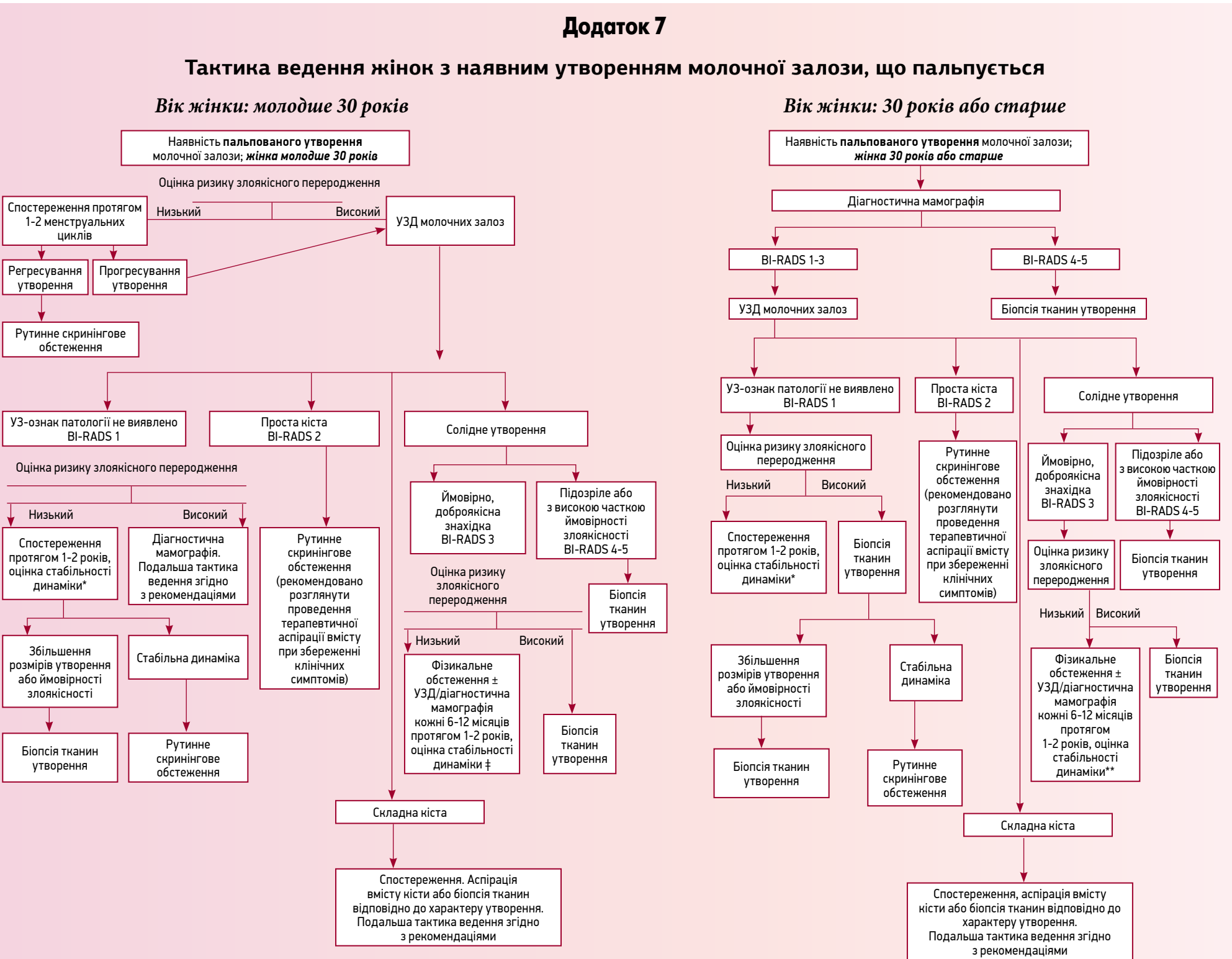
Додаток 5

Персоніфікований підбір методів візуалізації для пацієнток зі скаргами, пов'язаними з молочними залозами

А. Пальповані утворення молочної залози

Б. Виділення із сосків







Стандарт медичної допомоги «Доброякісні захворювання молочних залоз. Тактика ведення аномальних результатів обстеження молочних залоз»

Наказ Міністерства охорони здоров'я України від 26 березня 2025 року № 535
Продовження. Початок на стор. 30.

Додаток 8

Тактика ведення жінок з виділеннями із сосків



Примітка: * для проведення ексцизії молочного протоку можливе проведення дуктографії або МРТ. Вісчення показане за наявності аномальних виділень навіть за негативних результатів дуктографії. Тактика ведення передбачає спостереження протягом 6 міс із проведенням візуалізаційного контролю протягом 1-2 років.

Додаток 9

Діагностичний пошук і тактика ведення доброякісних утворень молочної залози й уражень ВЗ

Групи уражень	Сутність уражень	Діагностичний пошук. Методи візуалізації	Тактика ведення
Непроліферативні ураження молочної залози: прості кісти; легка гіперплазія звичайного типу; апокринні зміни	Переважно доброякісні, не пов'язані з підвищеним ризиком розвитку РМЗ. Можуть виявлятися як артефакт за результатами пункційної біопсії (виконаної за іншими показаннями)	Огляд. УЗД молочних залоз	Рутинне клінічне спостереження (для простих кіст). Прийняття рішення щодо аспірації або візуалізаційного спостереження протягом 1-2 років після ретельного обговорення з пацієнткою, виходячи з її бажань або переважальних клінічних показань (для ускладнених кіст). Біопсія тканин утворення (для непростих кіст з кістозними та солідними компонентами й результатами візуалізації BI-RADS 4-5)
Проліферативні ураження молочної залози без атипії: помірна/виражена гіперплазія звичайного типу; ВПП (розглянута нижче); ФА: інтраканалікулярні, параканалікулярні, змішані; прості, складні; гігантська ФА	Помірна гіперплазія звичайного типу має вогнищеве потовщення шарів епітеліальних клітин протоки (≤ 4), які не заповнюють усю протоку, але не мають цитологічної атипії. Асоціюється з малим / помірно підвищеним ризиком розвитку РМЗ. Гіперплазія звичайного типу – багатопротокові епітеліальні клітинні шари (> 4), які заповнюють усю протоку, але не мають цитологічної атипії. Асоціюється з малим / помірно підвищеним ризиком розвитку РМЗ. Усі ВПП – з або без АПГ ФА – доброякісне невелике (1-2 см), щільне, чітко обмежене, рухоме утворення з проліферацією епітеліальних і стромальних елементів. Виникає в жінок різного віку, переважно молодшого Гігантська ФА – велике (10-11 см), щільне, чітко обмежене утворення з епітеліальних і стромальних елементів з розгалуженими залозистими елементами з великою клітинністю строми, що деформує молочну залозу. Виникає переважно в підлітків, становить 4% від усіх діагностованих ФА в дорослих	Огляд, фізикальне обстеження. УЗД молочних залоз. Біопсія (тонкоіголова чи трепан-біопсія) з подальшою обов'язковою гістологічною верифікацією. Диференційна діагностика з кістою / солідним утворенням	Спостереження що 6 міс протягом принаймні 2 років. Хірургічне лікування – при нестабільності динаміки (збільшення розмірів > 3 см, клінічна симптоматика), розглядається при розташуванні ФА за соском, близько до вивідних протоків молочної залози. Хірургічна резекція – за наявності розбіжностей між візуалізацією та клінічним обстеженням і результатами біопсії чи в разі, якщо атипія, DCIS, LCIS або інвазивна карцинома виявлені на трепан-біопсії
Ураження ВЗ			
Радіальний рубець / комплексне склерозивне ураження	Радіальний рубець – додаткове псевдопроліферативне ураження, що може приховувати або спричиняти розвиток атипичних проліферацій. Часто діагностується як артефакт (випадкова знахідка на біопсії, мамографії, томографії). Частота переходу в DCIS або інвазивну карциному становить від 0 до майже 40%	Товстоголова біопсія під УЗ-контролем. Вакуум-асистована біопсія під стереотаксичним контролем або томосинтезом (особливо за наявності мікрокальцинатів). МРТ молочних залоз (із метою виключення інвазивної злоякісної пухлини, пов'язаної з радіальним рубцем)	Зазвичай хірургічне; подальше зниження ризику (тамоксифен) не показано. Ретельне рутинне спостереження в динаміці
Склерозивний аденоз	Збільшення кількості або розміру залозистих компонентів у часточкових одиницях. Асоціюється з малим / помірно підвищеним ризиком розвитку РМЗ		
ВПП	Невеликі (від 2-4 мм до 5 см) утворення в молочній протоці, які можуть бути поодинокими та розташовуватися по центру біля отвору протоки або множинними та розташовуватися по периферії молочної залози	Огляд. Визначення виділень із сосків (прозорі, серозні, кров'яністі). Товстоголова біопсія. Імуногістохімічна верифікація (p63, важкий ланцюг міозину гладкої мускулатури, кальпонін)	Хірургічне лікування при виявленні атипичних клітин на товстоголковій біопсії. Обсяг операції: центральна ВПП з виділеннями із соска: відкрита резекція протоку з пухлиною (-ами), іноді з резекцією прилеглої частки або секторальною резекцією; периферична солітарна ВПП: відкрита операція або вакуум-асистована біопсія. Множинні ураження або ті, що охоплюють усю молочну залозу, – розглянути профілактичну мастектомію чи підшкірну мастектомію з або без реконструкції
Атипія плаского епітелію	В ізольованій формі має низький ризик місцевого рецидиву та прогресування до карциноми	УЗД молочних залоз. Мамографія	Мамографія щорічно. Хірургічне видалення лише в разі патолого-рентгенологічної невідповідності, масивного ураження або залишкових кальцифікатів після біопсії
Атипова гіперплазія. АПГ. Атипова лобулярна гіперплазія	АПГ являє собою протокові або лобулярні елементи з однорідними клітинами та втратою апікально-базальної орієнтації клітин, гістологічно має вигляд невеликого вогнища моногенної епітеліальної внутрішньопротокової проліферації низького ступеня, що не перевищує максимальний діаметр 2 мм. Зазвичай є випадковою знахідкою під час патоморфологічної оцінки аномальних результатів мамографії або утворень молочної залози. Найчастіше асоціюється з кластерними кальцифікатами, утвореннями або асиметричною щільністю на мамографії. Асоційована з підвищеним ризиком інвазивного раку ураженої та контрлатеральної молочної залози	УЗД молочних залоз. МРТ молочних залоз. Біопсія голкою 14G під контролем візуалізації або вакуум-асистована біопсія з використанням голки від 14G до 9G	Хірургічне лікування, якщо АПГ діагностовано під час товстоголкової біопсії або вакуум-асистованої біопсії. Вакуум-асистована ексцизія під контролем візуалізації при розмірах < 15 мм. Динамічна тактика: самообстеження; спостереження, клінічне обстеження молочних залоз що 6-12 міс; мамографія щорічно. Терапія зниження ризику – опціонально: тамоксифен (для жінок у пізньому репродуктивному віці / постменопаузі); інгібітори ароматази (для жінок у постменопаузі). Консультування щодо ведення здорового способу життя, включно зі збільшенням обсягу фізичної активності, підтриманням належної маси тіла, зменшенням уживання алкоголю. Щорічну МРТ можна розглядати для скринінгу РМЗ у жінок з атиповою гіперплазією віком від 30 років і старше
Лобулярна карцинома <i>in situ</i> : класична LCIS; квіткова LCIS; плеоморфна LCIS	Лобулярна карцинома <i>in situ</i> – це неопластичне ураження з неінвазивною проліферацією дискогезивних клітин, що виникають у кінцевій частковій протоці, не має вигляду утворення	Патоморфологічна знахідка, не має вигляду утворення або специфічних аномалій при візуалізації молочної залози	Хірургічне видалення при діагностуванні LCIS під час біопсії, для окремої групи пацієнток методом вибору може бути спостереження. Пацієнтки з плеоморфною LCIS мають проходити лікування згідно з рекомендаціями щодо РМЗ. Можливе проведення профілактичної мастектомії або хіміопрофілактики (хіміопревенції). Динамічна тактика: мамографія щорічно; клінічне обстеження молочних залоз що 6-12 міс від моменту встановлення діагнозу, але не раніше 30 років; розглянути можливість МРТ щорічно. Терапія зниження ризику – опціонально: тамоксифен (для жінок у пізньому репродуктивному віці / постменопаузі); інгібітори ароматази (для жінок у постменопаузі)
Тубулярні аденоми	Ущільнення молочної залози, патоморфологічно являє собою доброякісні залозисті клітини з мінімальною кількістю стромальних елементів. Лактувальні аденоми – пальповані ущільнення, що виникають у період вагітності та лактації	Огляд, фізикальне обстеження. УЗД молочних залоз. Біопсія тканин утворення з подальшою верифікацією	
Філоїдні пухлини	Рідкісні фіброепітеліальні пухлини щільної консистенції, обмежено рухомі, зі швидким ростом і широким діапазоном біологічної поведінки – від доброякісного утворення молочної залози зі схильністю до місцевих рецидивів до саркоми, здатної до виникнення віддалених метастатичних захворювань (5%)	УЗД молочних залоз (визначення солідного характеру утворення, диференційна діагностика ускладнена). Ексцизійна біопсія з вісченням широкого поля (> 1 см) незміненої навколишньої тканини	Філоїдні пухлини

Додаток 10

Діагностичний пошук і тактика ведення запальних захворювань молочної залози

Групи уражень	Сутність уражень	Діагностичний пошук. Методи візуалізації	Тактика ведення
Інфекційний мастит: непологовий, після-пологовий	Найчастіше виникає під час лактації, спричинений інфекцією <i>Staphylococcus aureus</i> . Інші мікроорганізми включають стрептококи й епідермальні стафілококи, ентерококи й анаероби	Збір анамнезу для характеристики симптомів і виявлення факторів ризику РМЗ. Клінічне обстеження молочних залоз. Додаткова візуалізація (починаючи з УЗД)	Рекомендовано лікування інфекцій молочних залоз для жінок, які не годують грудьми, емпірично амоксициліном і клавулановою кислотою або, в пацієток з алергією на пеніцилін, еритроміцином і метронідазолом. За підозри на абсцес або за стійких симптомів після емпіричної антибіотикотерапії слід виконати візуалізацію молочної залози, щоб виключити іншу патологію, а за результатами візуалізації виконати біопсію
Перидуктальний мастит	Характеризується вогнищевим запаленням періареолярної ділянки, може супроводжуватися утворенням абсцесу/фістули протоки молочної залози. Виникає переважно в молодих жінок-курців і може мати рецидивний характер		Емпірична антибіотикотерапія, включно з анаеробним покриттям, з переходом на етіотропну антибактеріальну терапію за результатами бактеріологічного дослідження. Хірургічне лікування з висіченням уражених протоків при утворенні норичь / рецидивуванні
Абсцес молочної залози			Хірургічне лікування шляхом аспірації або розрізу та дреноування з подальшим бактеріологічним дослідженням для призначення етіотропної антибіотикотерапії

Додаток 11

Діагностичний пошук і тактика ведення змін шкіри грудей

Групи уражень	Сутність уражень	Діагностичний пошук. Методи візуалізації	Тактика ведення
Дерматологічні хвороби: псоріаз; екзема; контактний дерматит; кандидоз шкіри	Кандидозні інфекції мають класичний вигляд запалення шкіри із супутніми ураженнями	Збір анамнезу для характеристики симптомів і виявлення факторів ризику РМЗ. Клінічне обстеження молочних залоз. Додаткова візуалізація (починаючи з УЗД)	Рекомендовано лікування шкірних інфекцій молочних залоз для жінок, які не годують грудьми, емпірично амоксициліном і клавулановою кислотою або, в пацієток з алергією на пеніцилін, еритроміцином і метронідазолом. За підозри на абсцес або за стійких симптомів після емпіричної антибіотикотерапії слід виконати візуалізацію молочної залози, щоб виключити іншу патологію, а за результатами візуалізації виконати біопсію
Хвороба Педжета	Рідкісний рак соска й ареоли, асоційований з DCIS або інвазивною карциномою (85% випадків) та іншими типами інвазивного РМЗ. Основні ознаки: виразки, кірки або лущення на соску, з поширенням на ареолу; сосок втягнутий або гіперпігментований; біль, печіння або свербіж ураженої ділянки. Виразки шкіри на інших ділянках молочної залози викликають занепокоєння щодо інших зловиясних новоутворень молочної залози	Збір анамнезу з визначенням часу, перебігу та тривалості симптомів, її характеристикою; виявлення факторів ризику РМЗ. Клінічне обстеження молочних залоз. Діагностична візуалізація (УЗД, діагностична мамографія). Подальша тактика згідно з результатами дообстеження	Оцінювання ризику РМЗ. Жінкам з ураженням ВЗ слід рекомендувати знизити вагу за надлишкової маси тіла / ожиріння; підвищити рівень фізичної активності (30 хв/день або 150 хв/тиж помірних чи інтенсивних фізичних навантажень) Подальша тактика згідно з результатами дообстеження: BI-RADS 1-3 – пункційна біопсія аномальної шкіри або соска, якщо клінічне занепокоєння зберігається; BI-RADS 4-5 – товстоголова біопсія та, можливо, пункційна біопсія або хірургічне видалення ураження шкіри
Поверхневий тромбофлебіт бічної грудної вени (хвороба Мондора)	Рідкісна хвороба, яка спричиняє нециклічний біль і болючість молочних залоз, характеризується наявністю пальпованого тяжу, що спочатку є червоним і болючим, а згодом супроводжується лінійною шкірною ямочною	Збір анамнезу, характеристика симптомів, виявлення факторів ризику РМЗ. Клінічне обстеження молочних залоз. Додаткова візуалізація відповідно до віку	Подальша тактика залежно від отриманих результатів

Додаток 12

Тактика ведення деяких граничних уражень молочної залози й утворень високого ризику

- 1. Фіброепітеліальні ураження:**

 - ✓ фіброепітеліальні ураження, схожі на ФА, без мітозів у стромі, розростання стромы, ядерного плеоморфізму, фрагментації, інфільтрації жирової тканини або «коментаря патолога, що викликає занепокоєння» – можна безпечно спостерігати. Видалення можливе, але не є обов'язковим, якщо наявна прогресія симптомів, невизначеність діагнозу або бажання пацієнтки;
 - ✓ фіброепітеліальні ураження, що спричиняють виникнення філоїдних пухлин, слід розглянути для хірургічного втручання.
- 2. Папілярні утворення:**

 - ✓ через відсутність надійних клінічних і візуалізаційних характеристик, які прогнозують прогресування, більшість папілярних утворень слід запропонувати до видалення, особливо за наявності об'ємного ураження, що визначається пальпаторно, або невідповідності між морфологією та візуалізаційними характеристиками;
 - ✓ невеликі випадкові доброякісні папілярні ураження з візуалізаційною конкордантністю можуть бути запропоновані для ретельного клінічного спостереження.
- 3. Комплексні склерозовані ураження:**

 - ✓ з огляду на типово підозрілу візуалізаційну картину та ймовірність прогресування, хірургічне втручання слід розглядати для більшості комплексних склерозованих уражень;
 - ✓ ці утворення можуть не потребувати висічення, якщо вони невеликі та за умови відповідності між морфологією та візуалізацією.
- 4. Атипова протокова гіперплазія:**

 - ✓ хірургічне видалення рекомендується для більшості АПГ, діагностованих під час товстоголкової біопсії;
 - ✓ АПГ невеликого об'єму й АПГ, що повністю видалена при товстоголкової біопсії, може підлягати спостереженню, якщо результати візуалізації та морфологія узгоджуються. Врахування факторів ризику РМЗ та мультидисциплінарний підхід мають вирішальне значення для прийняття такого рішення.
- 5. Лобулярна неоплазія, включно з LCIS:**

 - ✓ лобулярна неоплазія, виявлена при товстоголкової біопсії, має бути видалена, якщо візуалізація та морфологія є непереконливими або дискордантними;
 - ✓ для невеликих за об'ємом лобулярних неоплазій з відповідністю між візуалізацією й морфологією та без інших атипових уражень або уражень високого ризику може бути запропоновано спостереження з використанням спільного прийняття рішень;
 - ✓ для лобулярних уражень, які не були видалені, рекомендується клінічне та візуалізаційне спостереження. Мультидисциплінарний підхід має вирішальне значення для прийняття цього рішення.
- 6. Плеоморфні LCIS, LCIS із некрозом та інші некласичні ураження:**

 - ✓ мають бути рекомендовані до хірургічного видалення.
- 7. Стовпчастоклітинні ураження:**

 - ✓ хірургічне висічення рекомендується при атипії плаского епітелію з АПГ, виявленій під час товстоголкової біопсії;
 - ✓ спостереження та подальше лікування є розумним варіантом для атипії плаского епітелію без супутніх змін.

Додаток 13

Рекомендації щодо способу життя та харчування:

- ✓ дотримання рекомендацій щодо скринінгу та спостереження;
- ✓ модифікація способу життя (дозовані фізичні навантаження, уникнення сидячого способу життя);
- ✓ відмова від куріння;
- ✓ обмеження споживання алкоголю;
- ✓ дієта, багата на рослинну їжу (бобові, цільнозернові, овочі та фрукти), з помірним умістом м'яса, риби та молочних продуктів, з обмеженням харчової солі в раціоні;
- ✓ підтримання рівня вітаміну D₃ у межах референтних значень.

Втручання зі зменшення ризику РМЗ:

- ✓ призначення лікарських засобів для зниження ризику (тамоксифен, анастрозол, екземестан) за наявності належних показань можуть бути розглянуті виключно серед осіб віком ≥35 років. До настання менопаузи дозволено використання лише тамоксифену, тоді як у постменопаузі можливе використання всіх 3 лікарських засобів;
- ✓ мастектомію з метою зниження ризику РМЗ можливо розглядати лише в тих, хто має генетичну мутацію, яка зумовлює високий ризик РМЗ.

Скорочено й адаптовано відповідно до формату «Медичної газети «Здоров'я України». Повна версія документа представлена на сайті https://www.dec.gov.ua/wp-content/uploads/2025/03/dn_535_26032025_dod.pdf

НЕОТРИЗОЛ®

АНТИБАКТЕРІАЛЬНИЙ ЗАСІБ ШИРОКОГО СПЕКТРУ ДІЇ¹



ДЛЯ ЛІКУВАННЯ:²

- вагініту
- бактеріального вагінозу
- вульвовагінального кандидозу

по **1** на ніч до **16** діб

ORGANOSYN

¹Відповідно до Інструкції для медичного застосування лікарського засобу НЕОТРИЗОЛ®

²Зайченко Г.В. Фармакологічна характеристика протимікробних засобів що застосовуються в гінекології. Журнал "З турботою про жінку" №9 (93), грудень 2018

Інформація для розміщення у спеціалізованих виданнях, призначених для медичних закладів, лікарів та фармацевтів, а також для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозіумах та інших заходах з медичної тематики. Перед призначенням ознайомтеся з Інструкцією для медичного застосування лікарського засобу Неотризол® (Р.П. UA/10674/01/01; термін дії: необмежений з 14.11.2019). Виробник: Евертджен Лайф Саєнсиз Лімітед, Індія. Заявник: ОРГАНОСІН ЛАЙФСАЄНСІЗ (ЕФ ЗЕТ І), ОАЕ. Категорія відпуску: за рецептом. Лікарський засіб має протипоказання та особливості застосування. Препарат не слід застосовувати дітям. Уповноважений представник заявника в Україні: ТОВ «ОРГАНОСІН ЛТД», 03022, м. Київ, вул. Академіка Книшова (Амурська), 6-Л. Електронна пошта: office@organosyn.com.ua. www.organosyn.com.ua. Затверджено: жовтень 2024 р. Строк дії промоційного матеріалу: 1 (один) рік.



Мікологічний інтелект: як *Candida* створює оборону і як її зруйнувати

Біоплівки – ключовий резервуар патогенів, що спричиняє хронізацію вульвовагінальних інфекцій. *Candida spp.* і *Gardnerella vaginalis* в умовах біоплівки демонструють високу стійкість до стандартного лікування, що зумовлює рецидиви та ускладнення перебігу. У межах біопліркової структури мікроорганізми набувають зниженої чутливості до антимікотиків і антибіотиків, тож саме ця форма існування мікробів має бути основною мішенню терапії у випадках рецидивування (Swidsinski A. et al., 2008; Cauchie M. et al., 2017).

Вульвовагінальний кандидоз (ВБК) є другою за частотою інфекційною причиною симптомів вагініту та становить приблизно третину всіх його випадків (Workowski et al., 2015). Рецидивуючий ВБК (рВБК) зазвичай визначається як ≥ 3 підтверджених епізодів протягом 1 року (Vieira-Baptista et al., 2023). Після первинного епізоду ймовірність розвитку рВБК становить 10% до 25 років і 25% до 50 років (Foxman et al., 2013).

Ілюзія вилікування: чому ВБК повертається і як це змінити

Формування стійких біоплівок на поверхні вагінального епітелію є одним із ключових чинників рВБК. Саме біопліркова архітектура забезпечує мікроорганізмам захист від дії протимікробних препаратів, сприяє їхній персистенції у тканинах навіть після клінічного покращення та унеможлиблює повну елімінацію інфекційного агента. Провідними учасниками формування таких біоплівок є *Gardnerella vaginalis* і *Candida spp.*, здатні до симбіотичної взаємодії та посилення вірулентних властивостей один одного.

Однією з визначальних характеристик грибів роду *Candida* є їхня здатність до формування складних тривимірних біопліркових структур, що щільно адгезують як до біотичних (епітеліальні клітини), так і до абіотичних (медичні пристрої) поверхонь. Такі структури занурені в самосинтезовану позаклітинну матрицю (ЕКМ), до складу якої входять полісахариди, білки, ліпіди та нуклеїнові кислоти. Для *C. albicans* характерним є переважання таких компонентів, як α -манан, β -1,6- та β -1,3-глюкани, що обумовлює стійкість до протигрибкових засобів і сприяє рецидивам інфекції (Zarnowski et al., 2014). На сьогодні встановлено здатність до біопліркоутворення щонайменше в 5 представників роду *Candida*: *C. albicans*, *C. glabrata*, *C. guilliermondii*, *C. parapsilosis* і *C. tropicalis* (Paiva et al., 2012; Shin et al., 2002).

Формування біоплівки *Candida* – це складний поетапний процес, що розпочинається з адгезії дріжджоподібних клітин до слизової оболонки (Tsui et al., 2016). Подальші етапи включають проліферацію клітин, утворення герм-трубок, ініціацію гіфального морфогенезу та стадію дисперсії, коли від біоплівки відокремлюються окремі planktonic-клітини, здатні колонізувати нові поверхні (Tsui et al., 2016). У цьому процесі білок Hsp90 виконує роль ключового регулятора дисперсії у біоплівках *C. albicans* (Mayer et al., 2013; Harriott et al., 2010; Robbins et al., 2011).

У патогенезі *Candida spp.* важливу роль відіграє фарнезол – сигнальна молекула кворумного чуття, яка регулює морфогенез грибка. Зокрема, фарнезол пригнічує перехід дріжджової форми в гіфальну, що є критичним етапом у формуванні біоплівок. Окрім того, він впливає на експресію генів, пов'язаних із вірулентністю, знижуючи інвазивність та здатність *C. albicans* до колонізації тканин. Отже, фарнезол-опосередковані шляхи відіграють ключову роль у регуляції біопліркоутворення та процесів дисперсії клітин, що визначають хронічний перебіг кандидозу і стійкість до лікування.

Здатність до гіфального морфогенезу тісно пов'язана з ефективністю біопліркоутворення. Обидві морфологічні форми – гіфальна та дріжджова – відіграють важливу роль у патогенезі: гіфи є переважно інвазивними, а дріжджі – відповідальними за дисемінацію (поширення) інфекції (Mayer et al., 2013; Naglik, 2014).

Останніми роками з'являються докази участі біоплівок у патогенезі ВБК. Harriott і співавт. (2010) продемонстрували етапне формування біоплівки *C. albicans* упродовж 24-72 год: із початковою появою дріжджів та гіф, формуванням позаклітинного матриксу на 48 год і щільної зрілої біоплівки до 72 год. Thamke та співавт. (2014) порівнювали штами *C. albicans*, ізольовані від жінок із ВБК і безсимптомних носіїв. Обидві групи виявили подібну біопліркову активність, що свідчить про залучення додаткових чинників вірулентності в патогенезі ВБК.

На особливу увагу заслуговує феномен стійкості біопліркових структур до протигрибкових засобів: чутливість до азолів у таких спільнотах може знижуватися в 1000 разів порівняно планктонними формами клітин. Механізми цієї резистентності мають багатофакторний характер. Серед ключових чинників – обмежене проникнення протигрибкових препаратів у матрицю, зміни або надекспресія мішеней дії, підвищена експресія генів ефлюксних насосів, стійкість до стресу, висока щільність клітин і наявність клітин-персистерів.

У такій структурі патогени демонструють значно знижену чутливість до традиційних антимікотиків і антибіотиків, що зумовлює їхнє виживання, рецидиви симптомів та формування хронічного перебігу, тому ефективне лікування рВБК має спрямовуватися не лише на знищення окремих збудників, а й на руйнування біопліркових структур, які підтримують їхню персистенцію.

Полімікробна реальність ВБК: вужький спектр – незадовільний результат

З огляду на патогенез утворення біоплівок, їхню складну архітектуру та участь як грибових, так і бактеріальних збудників ефективна

терапія ВБК потребує застосування препаратів, котрі впливають на всі ключові компоненти інфекційного процесу. Комплексна дія на кожну ланку патогенезу – від руйнування біопліркової матриці до ерадикації основних мікроорганізмів – є необхідною умовою для досягнення клінічної ремісії та профілактики рецидивів (Sobel et al., 2023). Неотризол – представник комплексних засобів для лікування ВБК, особливо його рецидивуючих форм.

Неотризол має низку переваг при лікуванні рВБК, зумовлених його комплексним складом і механізмом дії. Завдяки цільовому впливу на ключові мікроорганізми, що формують біоплірку, – *Candida spp.* і *Gardnerella vaginalis*, активні речовини препарату сприяють руйнуванню мікробних резервуарів, стійких до лікування. Це, своєю чергою, створює передумови для зниження частоти рецидивів і досягнення стійкої клінічної ремісії. Комбінація антимікотика й антибіотика забезпечує зниження ризику повторного загострення, що особливо важливо при хронічному перебігу захворювання. Отже, ефективність лікування рВБК залежить від здатності препарату одночасно впливати на основні етіологічні збудники – грибові та бактеріальні.

Оскільки *Candida spp.* і *Gardnerella vaginalis* часто присутні одночасно, використання засобу, що охоплює обидві мішені, є не лише раціональним, а й необхідним кроком, що відповідає сучасним уявленням про патогенез захворювання.

Дослідження показують, що *Gardnerella vaginalis* і *Candida spp.* часто зустрічаються разом (Sarkar et al., 2024). Неотризол ефективно адресує коінфекцію *Candida* та *Gardnerella*, оскільки обидва патогени здатні формувати біоплірку, що ускладнює їхню ерадикацію. Біоплірка є захисною структурою, яка дозволяє мікроорганізмам виживати в несприятливих умовах, знижуючи ефективність стандартної терапії.

Candida spp. здатна утворювати щільні біоплівки, що захищають колонії грибків від антимікотичних препаратів (Al-Fattani et al., 2003; Zarnowski et al., 2014). Це ускладнює лікування, особливо при рецидивуючих формах інфекції. *Gardnerella vaginalis* також бере участь у формуванні біоплівки, що сприяє хронічному перебігу бактеріального вагінозу (БВ) і підвищує стійкість до антибіотиків (Flemming et al., 2016; Jung et al., 2017). Спільне існування цих патогенів у біоплівці створює сприятливе середовище для їхнього розмноження, що пояснює часті рецидиви змішаних інфекцій.

З урахуванням патогенезу коінфекції *Candida* та *Gardnerella* комбінована терапія є доцільним і ефективним підходом. Поєднання антимікотичних і антибактеріальних компонентів у складі Неотризолу забезпечує ерадикацію обох збудників та руйнування біоплівки – ключового резервуара інфекції. Синергічна дія орнідазолу та міконазолу сприяє підвищенню терапевтичної ефективності та зменшенню ризику рецидивів, що є критично важливим при рецидивуючих формах ВБК.

Склад, обґрунтований патогенезом: чому Неотризол працює саме там, де треба

Одна вагінальна таблетка Неотризолу містить орнідазолу 500 мг, неоміцину сульфату 100 мг, міконазолу нітрату 100 мг, преднізолону 3 мг. Міконазол демонструє багаторівневу протигрибкову активність, що суттєво вирізняє його серед інших препаратів, як-от натаміцин і ністатин (табл.). Його механізм дії не обмежується інгібуванням синтезу ергостеролу, що спричиняє дестабілізацію клітинної мембрани, а включає також ініціацію утворення активних форм кисню – джерела окислювального стресу, що запускає апоптоз грибової клітини. Такий ефект не притаманний ані ністатину, ані натаміцину.

Таблиця. Порівняльна характеристика ефектів міконазолу, ністатину й натаміцину (адаптовано за Vandenbosch D. et al., 2010)		
Параметр	Міконазол	Ністатин / натаміцин
Інгібування синтезу ергостеролу	Зв'язування з мембранним стеролом + інгібування синтезу ергостеролу + індукція АФК	Тільки зв'язування зі стеролами, без інших ефектів
Вплив на біоплівки	Фунгіцидна дія на сформовані біоплівки + підвищення АФК у біопліркових клітинах (Vandenbosch D. et al., 2010)	Мінімальний або взагалі відсутній
Індукція АФК	Значне підвищення АФК (механізм fungicidal) (Vandenbosch D. et al., 2010)	Ні (відсутня)
Потенціал до запобігання рецидивам	Глибока дія на біоплівки та АФК + інгібування ферментів біопліркоутворення (фарнезолу)	Поверхневий, без впливу на біоплівки або синтез фарнезолу
Інгібування фарнезолу	Підтверджене дослідженнями: зменшує утворення гіф і біоплівок через фарнезол-опосередковані шляхи	Ні (відсутнє)

Примітка: АФК – активні форми кисню.

Крім того, міконазол чинить вплив на один із ключових регуляторів патогенності *Candida spp.* – фарнезол; це сигнальна молекула, яка сприяє гіфогенезу та формуванню біоплівок, що особливо важливо в контексті рВБК, де біоплівки – основні резервуари інфекції.

Отже, міконазол не лише руйнує уже сформовані біоплівки, а й запобігає їхньому повторному утворенню, забезпечуючи триваліший терапевтичний ефект і зменшуючи ризик рецидивів. Ці властивості обґрунтовують його застосування як засобу першого вибору при біоплірко-асоційованих формах кандидозу (Venkatachalam and Vadlamudi, 2020; DrugBank; Cordero et al., 2019; Ramage et al., 2012; Zarnowski et al., 2014; CDC, 2021).

Синергізм дії міконазолу й орнідазолу ґрунтується на їхній належності до класу нітроімідазолів, що забезпечує подвійну антибактеріальну й антимікотичну активність. Орнідазол ефективно діє проти анаеробних бактерій, пригнічуючи їхню ДНК і порушуючи процеси клітинного метаболізму. Міконазол, своєю чергою, чинить потужну антимікотичну дію, блокуючи синтез ергостеролу в мембранах грибових клітин, що спричиняє їхню загибель. Поєднання цих двох препаратів створює синергетичний ефект, оскільки міконазол не лише знищує грибові патогени, а й підсилює антибактеріальну дію орнідазолу. Це особливо важливо під час лікування змішаних інфекцій, де наявні як анаеробні бактерії, так і грибові збудники. Крім того, обидва препарати мають схожий механізм проникнення до клітин, що забезпечує глибоку антиінфекційну дію.

Завдяки подовженому періоду напіввиведення орнідазолу (14-14,7 год) порівняно з метронідазолом його дія є тривалішою, що дозволяє підтримувати стабільний рівень антибактеріальної активності. Міконазол, своєю чергою, забезпечує тривалу антимікотичну дію, що знижує ризик рецидивів грибових інфекцій. Отже, комбінація цих препаратів може бути ефективною стратегією для лікування складних інфекцій, що потребують одночасного контролю над бактеріальними та грибовими патогенами. Результати нещодавнього метааналізу Y. Fan і співавт. (2024), який включав 42 клінічні випробування та порівнював ефективність різних препаратів у лікуванні БВ, оцінюючи клінічну ефективність, побічні ефекти й оптимальні режими застосування, засвідчили, що орнідазол продемонстрував значні переваги.

Клінічний рівень вилікування орнідазолом був значно вищим порівняно із кліндамицином (відносний ризик (ВР) 16,08; 95% довірчий інтервал (ДІ) 1,72-150,47) та секнідазолом (ВР 8,17; 95% ДІ 1,66-40,25), що свідчить про його потужну антибактеріальну дію. Крім того, орнідазол виявився стійкішим до патогенних бактерій, що забезпечує його довготривалий терапевтичний ефект і зменшує ризик рецидивів (Zhao et al., 2023). Завдяки тривалому періоду напіввиведення (14-14,7 год) він підтримує стабільний рівень концентрації в організмі, що сприяє повному знищенню патогенів і знижує потребу в частому прийомі препарату. Отже, орнідазол є перспективним засобом для ефективного лікування БВ і може бути рекомендований як один з основних препаратів у терапії цього захворювання. Один із ключових факторів успішності орнідазолу – триваліший період напіввиведення (14-14,7 год) порівняно з метронідазолом (7,9-8,8 год) (Martin et al., 1990; Gillis et al., 1996). Забезпечення тривалої підтримки мікробіоценозу (МІС) сприяє зменшенню ризику формування резистентних штамів, оскільки не створює умов для селекції опірності серед умовно-патогенних мікроорганізмів. Такий підхід дозволяє зберігати мікробіологічну рівновагу слизових оболонок і запобігати хронізації інфекційного процесу.

Отже, орнідазол демонструє високу ефективність та безпеку в лікуванні БВ, випереджаючи кліндамицин і секнідазол за рівнем вилікування. Завдяки тривалішому періоду напіввиведення він забезпечує стабільний терапевтичний ефект і може бути перспективною альтернативою метронідазолу.

З огляду на формування біоплівок як ключового патогенетичного чинника рецидивів вульвовагінальних інфекцій сучасна терапія має бути спрямована не лише на тимчасове клінічне полегшення, а й на цілеспрямоване руйнування цих структур. Біоплівки, утворені *Candida spp.* і *Gardnerella vaginalis*, є складними мікробними спільнотами, які захищають патогени від дії антимікробних препаратів, сприяють їхній персистенції та забезпечують сприятливе середовище для розвитку рецидивів.

Саме здатність цих мікроорганізмів до симбіозу та синергічного біопліркоутворення обумовлює необхідність використання терапевтичних засобів із комбінованим механізмом дії. Завдяки поєднанню орнідазолу, що ефективно діє проти анаеробних бактерій, і міконазолу – протигрибкового засобу з антибіоплірковими властивостями – лікування набуває потенціалу як руйнувати структуру біоплівки, так й елімінувати основних етіологічних збудників. Такий підхід дозволяє не лише усунути інфекцію, а й знизити ризик повторного загострення, впливаючи на критичні етапи патогенезу.

Підготувала Людмила Суржко

О.О. Мельник, к.б.н., м. Київ

Фізіологічні антикоагулянти в організмі людини та механізм їхньої дії

Продовження. Початок на стор. 22.

Кофактор для APC

Спостерігається слабка протеолітична активність APC за відсутності взаємодії з PS. Дослідження показали необхідність участі таких доменів PS, як TSR, EGF1 та EGF2 для APC [36-38].

Взаємодія PS із FV, FVa та FXa

Цікаво, що зимогенна форма FV може діяти як антикоагулянт, утворюючи комплекс із PS для посилення PS-APC-опосередкованої протеолітичної інактивації FVa.

Генна регуляція та PS

Ген PS розташований на третій хромосомі 3q11.2 і складається з 15 екзонів, 14 інтронів [39, 40]. 5'-промоторна ділянка гена PS містить сайти зв'язування факторів транскрипції, як-от Sp1, рецептор естрогену (ER), ізоформа прогестерону B (PR-B), FOXA2, CRE/ATF, NFY, STAT3 і C/EBPb. PS також регулюється гормонами – прогестероном та естрогеном [41]. Прогестерон сприяє експресії PS на 25%, тоді як естроген пригнічує її.

Референтні значення

Вміст PS залежить від статі, гормонального фону; змінюється з віком. Нормальні рівні в плазмі – 65-135%. Отже, PS відіграє важливу роль у запобіганні утворенню тромбів. За його дефіциту баланс у системі згортання крові зсувається в бік гіперкоагуляції.

Недостатність PS

Недостатність PS може мати набутий чи спадковий характер.

Зниження PS

Набутий дефіцит. Зниження концентрації у плазмі вільного PS може відбуватися при автоімунних, гострих запальних захворюваннях або хронічних загостреннях. Це пояснюється збільшенням рівня C4-компонента комплексу, отже, й C4b-білка C4bBP. Частка пов'язаного з ним PS збільшується, а вільного – знижується. В разі хвороб нирок, що супроводжуються нефротичним синдромом, також порушується співвідношення між вільною та загальною формами PS через втрату вільної. Тяжкі ураження печінки, гіповітаміноз вітаміну K, терапія варфарином призводять до порушення вітамін-K-залежного синтезу PS. Рівень PS може також знижуватися за вагітності, ДВЗ-синдрому, деяких системних захворювань (червоний вовчак), лікування L-аспарагіназою, прийому естрогенів (оральних контрацептивів). Ступінь збільшення ризику тромботичних ускладнень при набутому дефіциті невідомий.

Спадковий дефіцит. Серйозніше клінічне значення має спадковий дефіцит PS. Ген, що кодує цей білок, знаходиться на третій хромосомі. Наразі описано ≈200 різних його мутацій. Недостатність PS успадковується автосомно-домінантно та є рідкісним захворюванням. Людина отримує від кожного з батьків по одному варіанту (алелю) гена PS. Якщо мутація має місце в обох алелях, це свідчить про гомозиготну форму захворювання. Вона зустрічається вкрай рідко (нині в літературі описано лише два випадки), проявляється в новонароджених і характеризується розвитком тяжкого дисемінованого зсідання крові. При гетерозиготному варіанті один з алелів нормальний, а другий відсутній або має мутацію, що призводить до синтезу лише 50% нормального PS (кількісна та якісна недостатність). Гетерозиготний дефіцит PS у 10 разів збільшує ризик виникнення венозних та артеріальних тромбозів, а також різноманітних ускладнень вагітності (повторні викидні, преєклампсія, еклампсія, затримка внутрішньоутробного розвитку плода). Залежно від вмісту в крові загальної кількості PS та його вільної форми розрізняють 3 типи спадкового дефіциту: I тип (кількісна

недостатність) – знижений рівень загальної та вільної форм PS; II тип (якісна недостатність) – нормальний рівень загальної та вільної форм, проте є функціональна недостатність; III тип – зниження вільної форми за нормальної кількості загальної.

Підвищення PS

Підвищений рівень вільного PS зазвичай не пов'язаний з медичною проблемою та вважається клінічно незначущим.

Тромбомодулін

Білок ТМ уперше був ідентифікований С. Esmon і W. Owen у 1981 р. [42]. Він є трансмембранним глікопротеїном і кодується безінтронним геном (THBD); розташований на хромосомі 20p12-cen.2. ТМ відіграє центральну роль для нормального функціонування всіх органів, оскільки експресується ендотеліальними клітинами, що вистилають усі судини (артерії, вени, капіляри та лімфатичні судини). Бере участь у регуляції зсідання крові, вродженого імунітету, запаленні та перенесенні клітин. ТМ синтезується кількома типами клітин у мишей і людини, включаючи гемопоетичні клітини-попередники, дендритні клітини, уротеліальні клітини, гладком'язові клітини судин, моноцити та макрофаги, нейтрофіли, синцитіотрофобласт плаценти, рогівку епітеліальних клітин ока, пухлинні клітини. ТМ дорослої людини складається з 557 амінокислотних залишків із молекулярною масою 74 кДа та містить 5 структурних ділянок [43-45] (рис. 5).

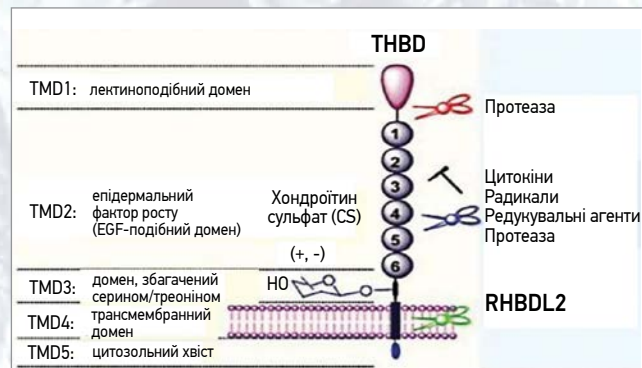


Рис. 5. Схематичне представлення 5 структурних доменів ТМ

Домен 1 з N-кінця: лектиноподібний домен (TMD1), епідермальний фактор росту (EGF-подібний домен, TMD2), домен, збагачений серином/треоніном (TMD3), трансмембранний домен (TMD4) і цитозольний хвіст (TMD5).

Антикоагулянтна активність ТМ

ТМ (також відомий як антиген CD141) є ендотеліально-специфічним мембранним рецептором типу 1, що утворює комплекс із тромбіном; це сприяє активації PC і деградації факторів згортання Va та VIIa, зниженню рівня тромбіну. Розчинний ТМ (sTM) був запропонований як потенційний маркер ендотеліального ушкодження. ТМ утворює високоафінний комплекс із тромбіном, що інгібує утворення фібрину. Комплекси тромбін-ТМ активують PC, APC інактивує фактори коагуляції Va і VIIa, пригнічуючи в такий спосіб подальше утворення тромбіну (рис. 6).

Рівень ТМ у сироватці

Крім експресії як мембранний білок на поверхні клітин, фрагменти ТМ також наявні в циркулювальній крові, сечі й інших біологічних рідинах. Ці фрагменти ТМ не мають трансмембранного домену та відомі як розчинний ТМ (sTM); продукуються з мембранного ТМ шляхом розщеплення за допомогою протеолізу або хімічного чи фізичного стресу. sTM складається із фрагментів різної молекулярної маси,

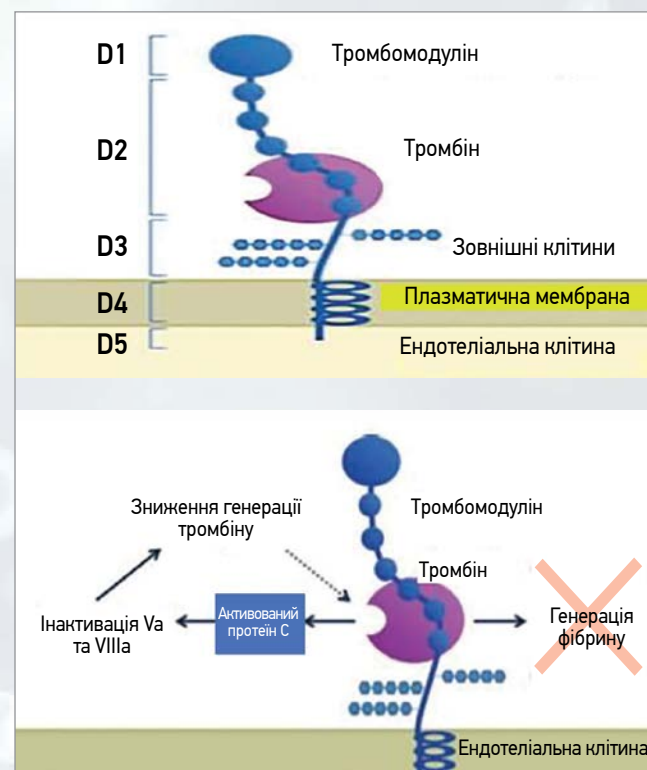


Рис. 6. Механізм дії ТМ (домени ТМ-D2 та ТМ-D3 ТМ беруть участь в інгібуванні тромбіну й активації PC)

наявність яких може змінюватися залежно від захворювання [46-48]. За різних патологій збільшується циркулювальний розчинний ТМ. Рівні ТМ коливаються від 3 до 300 нг/мл. Вважається, що нормальний рівень становить $3,1 \pm 1,3$ нг/мл.

Циркулювальний ТМ за деяких захворювань

Гостре ушкодження легень та гострий респіраторний дистрес-синдром (ГРДС). Патогенез ГРДС пов'язаний із серією запальних реакцій, які призводять до накопичення нейтрофілів у легенях, що викликає ушкодження ендотеліальних клітин. Легені збагачені ТМ і мають один із найвищих рівнів ТМ серед органів людини. Оскільки патогенез та клінічна картина прояву ГРДС тісно пов'язані з ушкодженням ендотеліальних клітин, sTM вивчався як можливий біомаркер тяжкості й прогресування захворювання. Було показано, що пацієнти із ГРДС мають підвищені рівні sTM у плазмі та легеневої рідини. У хворих з уже діагнованим ГРДС і в тих, хто має тяжкі ускладнення, рівні sTM були вищими порівняно з особами, котрі мали менш тяжкі прояви [49-52].

Сепсис. Ключову роль у патогенезі сепсису мають неконтрольовані запальні реакції, що зумовлюють ушкодження ендотеліальних клітин. Рівні sTM використовувалися як діагностичні та прогностичні показники в хворих із сепсисом. Численні дослідження показали позитивний кореляційний зв'язок між рівнями sTM та тяжкістю сепсису як у дорослих, так і в дітей [53].

Серцево-судинні захворювання. З'являється все більше експериментальних даних про те, що ендотеліальна дисфункція є важливим компонентом серцево-судинних захворювань та інсульту. Рівні циркулювального sTM тісно пов'язані з цими патологіями.

Дисеміноване внутрішньосудинне згортання крові. В пацієнтів із ДВЗ-синдромом рівень sTM у плазмі є майже вдвічі вищим порівняно зі здоровими людьми. sTM краще корелював із розвитком органної недостатності порівняно з t-PA, PAI-1 та vWF (фактор фон Віллебранда) [54].

Інсульт. Рівні sTM та vWF у плазмі визначали для оцінки ризику ішемічного та геморагічного інсультів. Більш раннє дослідження не виявило зв'язку між підвищеною концентрацією sTM та ризиком інфаркту головного мозку. Однак у пізніших роботах було підтверджено, що рівень sTM пов'язаний з лакунарним інсультом [55].

Ожиріння. Вивчалася концентрація sTM у плазмі в дітей та підлітків з ожирінням. Окрім визначення концентрації sTM у плазмі, досліджували також ліпідний профіль, креатинін та його кліренс. Виявлено, що концентрація sTM у плазмі в групі з ожирінням є вищою, ніж у контрольній групі [56].

Рак. Рівень sTM оцінювали для прогнозу під час метастазування раку. Було виявлено, що злоякісні пухлини мали значно вищу концентрацію sTM порівняно з доброякісними. Ці результати показали, що високий

рівень sTM може бути важливим предиктором метастазування та поганого прогнозу в пацієнтів із раком. sTM є молекулярним маркером-кандидатом для хворих з високим ризиком метастазування пухлини і може бути корисним для вибору відповідної стратегії лікування [57-59].

Преєклампсія. ТМ наявний на синцитіотрофобластах та ендотелії судинного русла, що покриває трофобластичну поверхню і є основним медіатором антикоагулянтної системи в плаценті. Мінакамі та співавт. уперше вивчили рівні sTM у плазмі в жінок із преєклампсією порівняно з нормальними вагітними та невагітними. Вони виявили, що рівні sTM у плазмі значно підвищено в жінок із преєклампсією порівняно з контрольною групою [60-62].

Цукровий діабет. Рівні sTM збільшуються в біологічних рідинах пацієнтів із діабетом, а також мають слабку позитивну кореляцію з тривалістю захворювання та кількістю ускладнень [63-66].

Кофактор гепарину II

У 1974 р. G. Briginshaw і J. Shanberge показали, що людська плазма містить 2 гепаринзалежні інгібітори тромбіну [67, 68]. При використанні дослідниками методів гель-фільтрації та іонно-обмінної хроматографії вони ідентифікували 2 інгібітори. Один з них належав відомому білку АТ III, а другий інгібітор не реагував із фактором Ха і мав порівняно слабку антитромбінову активність. Декілька років по тому D. Tollefsen і M. Blank продемонстрували, що 125I-тромбін утворює 2 SDS-стабільні комплекси в плазмі, що містить гепарин [69]. Іншими дослідниками було зазначено, що активність КГ плазми перевищує кількість прогнозованого з огляду на концентрацію антитромбінового антигена [70, 71]. Наявність другого КГ остаточно встановили, коли інгібітор був очищений до гомогенності з плазми людини, а також показали, що він відрізняється від АТ [72].

Біохімія ГКІІ

Ген ГКІІ (SERPIND1) ідентифіковано в різних видів хребетних, у т. ч. у людини. Матрична РНК ГКІІ значно експресується в печінці та, імовірно, є основним джерелом ГКІІ в плазмі крові. ГКІІ циркулює у плазмі людини в концентрації 1 моль/л та має період напіввиведення від 2 до 3 днів. Молекула ГКІІ людини являє собою одноланцюговий глікопротеїн, що містить 480 амінокислотних залишків, і є гомологічним АТ та іншим представникам сімейства серпінів, з якими має ідентичну амінокислотну послідовність (30%) [73]. На протипагу АТ ГКІІ впливає на кілька протеаз згортання крові, включаючи тромбін, фактор Ха і фактор ІХа. Сам собою він пригнічує тромбін дуже повільно, але швидкість різко зростає за наявності гепарину, гепаторансульфату чи дерматансульфату, а також інших природних, синтетичних або напівсинтетичних поліаніонів (деякі з них становлять фармакологічний інтерес), що призводить до стимулювання активності ГКІІ [74, 75].

Фізіологічна функція ГКІІ

Виявлення комплексів тромбін-ГКІІ в нормальній людини в плазмі переконливо свідчить про те, що ГКІІ інгібує тромбін *in vivo* [76]. Підвищення ГКІІ виявлено в хворих зі спадковим дефіцитом АТ III та в разі вагітності. Специфічне споживання ГКІІ відзначено в хворих на еритробластичну анемію, що може бути однією з причин підвищеного ризику тромбоутворення при гемолітичних станах.

Тромбоз

Незважаючи на значні зусилля багатьох дослідників, переконливого зв'язку між дефіцитом ГКІІ та венозним або артеріальним тромбозом не було встановлено [77]. Вважається, що основна фізіологічна функція ГКІІ може полягати не в інактивації тромбіну в кровотоку, а в контролі його утворення й активності в місці ушкодження стінки судини.

Інгібітор тканинного шляху згортання

У 1957 р. уперше про наявність у плазмі інгібітора антиконвертину, здатного пригнічувати активацію проконвертину тромбопластином, повідомив Р. Hjort [78]. Майже через 25 років S. Carson [79]

повідомив, що ліпопротеїни плазми інгібують каталітичну активність комплексу фактор VIIa / тканинний фактор, а Dahl і співавт. продемонстрували, що антиконвертинова активність підтверджується виявленням двох високомолекулярних піків при гель-фільтрації плазми (доказ зв'язку з ліпопротеїнами плазми) [80]. Цей інгібітор спочатку мав декілька назв: антитромбопластин, антиконвертин, ТАFI, інгібітор зовнішнього шляху та ліпопротеїн-асоційований інгібітор зсідання крові. У 1991 р. підкомітет Науково-дослідного комітету зі стандартизації Міжнародного товариства тромбозу і гемостазу зупинився на назві, що використовується сьогодні, – TFPI. Хоча TFPI може відігравати додаткову роль у вродженому імунитеті, захисті від мікроорганізмів, запаленні, ангіогенезі, метаболізмі ліпідів, передачі сигналів клітинами, проліферації, міграції та апоптозі, основна його роль – участь у регуляції зсідання крові.

Структура TFPI

TFPI має 2 ізоформи. Первинна структура TFPIα є унікальною. Зрілий білок має 276 амінокислотних залишків (32 кДа) і містить кислу амінокінцеву ділянку. В молекулі TFPIβ відсутні домени кунітца-3 й основні карбоксикінцеві домени TFPIα, а замість них міститься карбоксикінцева послідовність зі 42 амінокислот. Передбачається, що ця карбоксикінцева послідовність виявляє протеолітичне розщеплення пептиду. Молекулярна маса TFPIβ є меншою, ніж TFPIα (22 проти 32 кДа) (рис. 7).

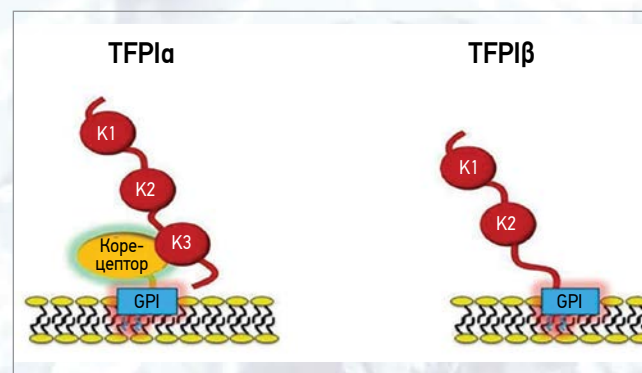


Рис. 7. Структура TFPIα і TFPIβ

TFPI в плазмі

Середня концентрація TFPI в плазмі здорових людей становить ≈ 70 нг/мл (1,6 нМ) [81]. Більшість циркулювального TFPI пов'язана з ліпопротеїнами ($\approx 80\%$). Підвищений рівень TFPI спостерігається за порушення ліпідного обміну (83-86). Найвищий уміст TFPI характерний для типів ІІа і ІІb гіперліпідемії, що обумовлено підвищеним рівнем холестерину ліпопротеїнів низької щільності, який є основним носієм TFPI в плазмі.

Антикоагулянтна функція TFPI

Антикоагулянтна функція TFPI включає FXa-залежне інгібування TF/FVIIa. TFPI безпосередньо інгібує початкову фазу коагуляції, що включає оборотне інгібування FXa. Після утворення комплексу TF/FVIIa циркулювальний зимоген FX зв'язується з TF/FVIIa (рис. 8, 1) і згодом активується (рис. 8, 2). Після активації FXa може дисоціювати (рис. 8, 3a) від активувального комплексу. Потім FXa може виявляти свою прокоагулянтну функцію чи альтернативно ставати інактивованим клітинно-асоційованим або плазматичним TFPI

через свій другий домен Кунітца. Цей комплекс тепер може повторно зв'язатися з TF/FVIIa (рис. 8, 4) з першим доменом Кунітца TFPI, який зв'язується з активним центром FVIIa. Хоча це описується як двостадійний процес, перевага надається моделі, згідно з якою TFPI зв'язує та інактивує TF-FVIIa/FXa перед вивільненням FXa (рис. 8, 3b/4). У кожному випадку виходить неактивний четвертинний комплекс (рис. 8).

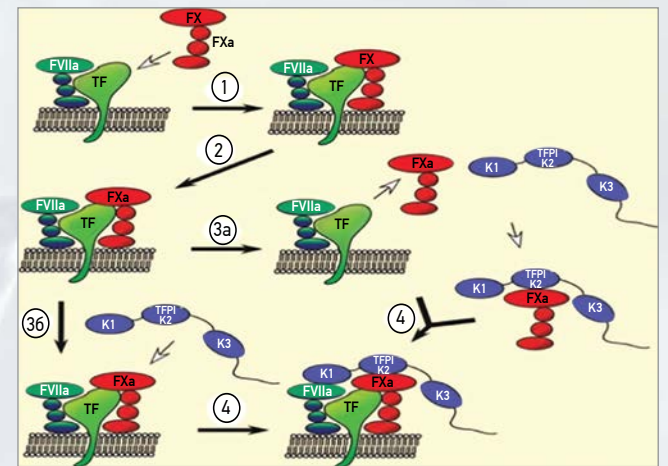


Рис. 8. Схема пригнічення TF-залежної коагуляції за допомогою TFPI

Низка клінічних та експериментальних досліджень свідчить про важливу роль TFPI в регуляції початкових стадій згортання крові та підтримці стаціонарного рівня активації згортання. Хоча TFPI не є білком гострої фази, деяке підвищення його рівня спостерігається в літніх людей, у III триместрі вагітності, при порушеннях ліпідного обміну й в онкологічних хворих.

Гепарин

Гепарин є одним із найстаріших біологічних антикоагулянтів, які використовуються в клінічній медицині. Його антитромботичні властивості було виявлено >100 років тому. Гепарин – гетерогенна суміш сульфованих полісахаридів (глікоз-аміногліканів) з антикоагулянтною дією, яка міститься переважно в гранулах базофільних гранулоцитів і опасистих клітинах. У нормі він наявний в організмі (продукується опасистими клітинами, зустрічається здебільшого в печінці, легенях та кишечнику). Гепарин отримують екстракцією зі слизової оболонки кишечника свиней і легень великої рогатої худоби. Гепарин перетворює АТ на антикоагулянт негайної дії. З фібриногеном, плазміном і адреналіном утворює комплекси, що мають протизгортальну та фібринолітичну дію. У малих концентраціях пригнічує реакцію між факторами ІХа, VIII, автокаталітичну активацію тромбіну та дію фактора Ха. У високих концентраціях інгібує коагуляцію в усіх фазах, у т. ч. тромбін-фібриногенову. Гальмує деякі функції тромбоцитів. Гепарин чинить свою дію лише за наявності повноцінного АТ у крові; в плазмі рекомендується визначати його з метою моніторингу гепаринотерапії, визначення резистентності хворих до гепарину. Протягом століття після його виявлення гепарин успішно застосовувався в різних клінічних ситуаціях і продовжує залишатися одним з антикоагулянтів, які найчастіше використовуються сьогодні. Було досягнуто певних успіхів у розумінні механізму дії та спектра його біологічної активності [87].

ВИСНОВКИ

Фізіологічні антикоагулянти – інгібітори факторів зсідання. Антикоагулянти гальмують, припиняють або пригнічують дію активних факторів системи згортання, чим підтримують рівновагу в системі гемостазу, перешкоджаючи внутрішньосудинному згортанню крові. Фізіологічні антикоагулянти розподіляються на первинні та вторинні. Первинні завжди наявні в крові, а вторинні утворюються внаслідок коагуляційних реакцій. Збереження крові в рідкому стані та регуляція швидкостей взаємодії факторів у всі фази коагуляції багато в чому визначаються наявністю в кровотоку природних речовин, що мають антикоагулянтну активність. Рідкий стан крові забезпечує рівновагу між факторами, що мають згортання крові, та факторами, які перешкоджають його розвитку, причому останні не виокремлюються у функціональну систему, адже реалізація їхніх ефектів найчастіше є неможливою без участі прокоагулянтних факторів. Речовини, що мають антикоагулянтну активність, постійно синтезуються в організмі та з певною швидкістю виділяються до кровотоку. До них належать АТ III, РС і S, ТМ, КГІІ, ТАFI тощо. Природні антикоагулянти чинять виражену дію на всі фази згортання крові, тому дослідження їхньої концентрації та активності при порушеннях згортання крові є дуже важливим.

Гепсидин — основний регулятор метаболізму заліза.

Фізіологічна роль і клінічні кореляції

Залізо є надзвичайно важливим мікроелементом для функціонування всього організму. Залізо не тільки утворює активні центри молекул гемоглобіну та міоглобіну, що постачають кисень до тканин, а й входить до складу широкого спектра ферментів, які беруть участь в окисно-відновних реакціях, включаючи реакції дихального ланцюга. Однак надлишок вільного заліза може мати несприятливі наслідки, отже, незв'язане залізо ініціює утворення активних форм кисню, що зумовлює ушкодження тканин. Саме тому концентрація заліза в крові та насичення його внутрішньоклітинних запасів жорстко контролюються. Головним регулятором цих процесів є гепсидин.

Роль гепсидину в метаболізмі заліза

Гепсидин – це пептидний гормон, що складається із 25 амінокислот, кодується геном *HAMP* (19q13) і синтезується переважно в гепатоцитах. Гепсидин є основним регулятором метаболізму заліза в організмі людини. Він діє опосередковано, зв'язуючись із феропортином – унікальним мембранним білком, який функціонує як експортер двовалентного заліза в клітинах ретикулоендотеліальної системи, еритроцитах-попередниках червоного кісткового мозку, базолатеральній мембрані ентероцитів і меншою мірою – в гепатоцитах. Після зв'язування гепсидину із феропортином утворений комплекс інтерналізується; феропортин зазнає лізосомальної деградації. У результаті знижується відтік заліза із клітин на користь його внутрішньоклітинного зберігання.

Інший важливий ефект гепсидину – зниження абсорбції заліза з їжі в ентероцитах дванадцятипалої кишки та початкової ділянки порожньої кишки, що є результатом як блокування активності феропортину в ентероцитах, так і непрямого впливу гепсидину на транспортер двовалентних металів-1 (DMT1). DMT1 – це білок, розташований в апікальній мембрані ентероцитів, який відповідає серед іншого і за абсорбцію катіонів Fe^{2+} . Це надзвичайно важливо, оскільки в організмі людини більше немає механізмів, які могли б збільшити екскрецію заліза в разі його надлишку. Вплив гепсидину на ентероцити – єдиний механізм, який запобігає перевантаженню залізом.

Отже, гепсидин знижує рівень заліза в крові, пригнічуючи його абсорбцію в кишечнику та сприяючи його зберігання в макрофагах, моноцитах, попередниках еритроцитів і гепатоцитах (рис.). Гепсидин запобігає надлишковій циркуляції заліза, незв'язаного із трансферинном, отже, й виробленню шкідливих активних форм кисню.

Синтез гепсидину в печінці стимулюється надлишком заліза в крові. Своєю чергою, пригнічення його синтезу є результатом дефіциту заліза, гіпоксії та еритропоезу. Крім того, концентрація гепсидину значно зростає при запаленні, що пов'язано з його позитивним ефектом обмеження росту мікроорганізмів. Антимікробні властивості гепсидину тісно пов'язані з метаболізмом заліза, оскільки воно є одним із ключових факторів росту для численних мікроорганізмів. Індуковане гепсидином внутрішньоклітинне зв'язування заліза захищає організм людини від розвитку інфекцій або їхнього тяжкого перебігу, обмежуючи концентрацію заліза в кровообігу та тканинній рідині. Отже, гепсидин є білком гострої фази запалення, як і С-реактивний білок, фібриноген, феритин і прокальцитонін. Вважається, що інтерлейкін-6 (IL-6), один з основних прозапальних цитокінів, є головним стимулятором синтезу гепсидину. Зв'язування IL-6 зі специфічним рецептором (IL-6R) активує сигнальний шлях JAK-STAT3, який індукуює експресію гепсидину.

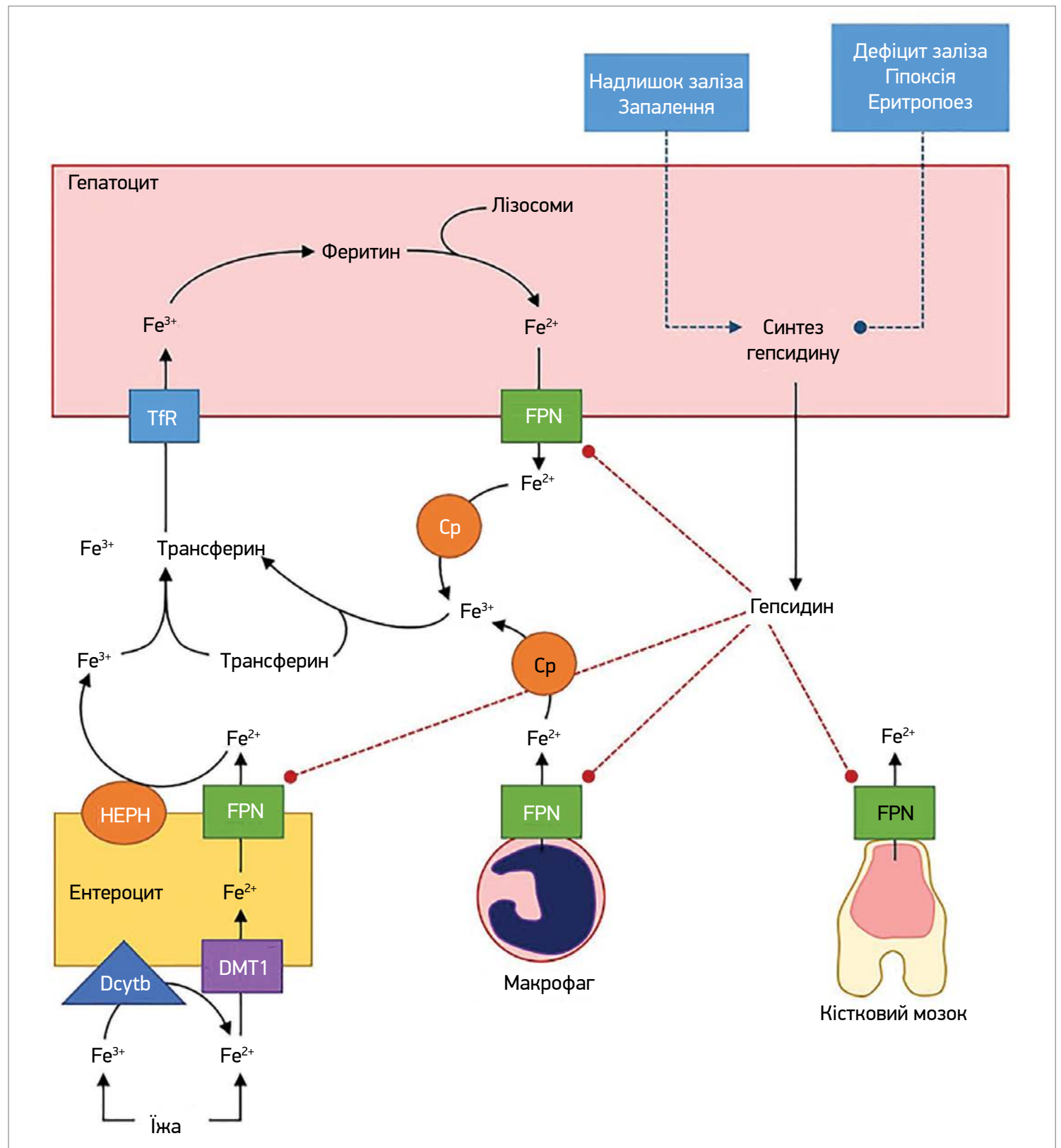


Рис. Роль гепсидину в метаболізмі заліза

Примітки: стрілки з гострим кінцем вказують на стимуляцію процесу, штрихові стрілки із круглим кінцем – на пригнічення процесу або експресії білків; Cp – церулоплазмін; Dcytb – дуоденальний цитохром b; FPN – феропортин; HEPH – гепсестин; TfR – рецептор трансферину.

Гепсидин у патофізіології

Зміни рівня гепсидину спостерігаються при багатьох захворюваннях, особливо гематологічних і метаболічних.

Підвищення концентрації гепсидину у відповідь на запальний процес є одним із механізмів, що беруть участь у патогенезі **анемії хронічних захворювань**. Запалення стимулює експресію гепсидину, що зумовлює секвестрацію заліза в клітинах та обмежує його доступність для еритропоезу. Порушення еритропоезу та швид-

ший розпад зрілих еритроцитів сприяють розвитку анемії, переважно нормоцитарної та нормохромної. Підвищена концентрація гепсидину супроводжується зниженням насичення трансферину та кількості заліза в крові, тоді як концентрація феритину, який також є білком гострої фази, збільшується. Схожий механізм може також спричиняти анемію в разі наявності онкологічних захворювань, особливо за множинної мієломи та лімфоми Ходжкіна.

Фізіологічно переважна більшість гепсидину фільтрується в первинну сечу

та виводиться нирками. При **хронічній хворобі нирок (ХХН)** унаслідок втрати активних нефронів механізм виведення гепсидину стає неефективним. Високий рівень гепсидину в крові перешкоджає адекватному постачанню заліза для еритропоезу та є одним із механізмів розвитку анемії при ХХН. Важливо, що збільшення продукції гепсидину за ХХН потребує використання високих доз стимуляторів еритропоезу під час лікування анемії.

Гемохроматоз – це генетичне захворювання обміну заліза, яке незворотно спричиняє перевантаження залізом. Незалежно

від конкретної генної мутації, яка визначає захворювання, надлишок заліза накопичується в організмі через дисфункцію або дефіцит гепсидину в результаті його аномальної структури, порушення передачі сигналів регуляторних механізмів або резистентності до феропортину. Дефіцит гепсидину, що належно функціонує, також впливає на імунну систему та підвищує сприйнятливість до інфекцій.

Крім того, встановлена роль гепсидину в патофізіології **мієлодиспластичних синдромів (МДС)**, що супроводжуються неэффективним еритропоезом. Порушення вироблення еритроцитів зумовлюють розвиток анемії, отже, й стимуляцію еритропоезу, що є сигналом для пригнічення синтезу гепсидину. Зниження секреції гепсидину сприяє підвищенню концентрації заліза в сироватці крові та перевантаженню його внутрішньоклітинних запасів. Дуже схожий механізм спостерігається також за **β -таласемією** – це генетичне захворювання, яке частково або повністю порушує синтез β -глобінових ланцюгів, що зумовлює неефективний еритропоез та утворення аномальних форм еритроцитів. Як і при МДС, симптоматичне лікування анемії за допомогою переливання еритроцитарної маси посилює дефіцит гепсидину.

Роль гепсидину під час вагітності

Підраховано, що для нормального перебігу вагітності необхідно 1040 мг заліза, тому системні запаси заліза в організмі вагітної, які оцінюються в 1 г, мають бути повністю виснажені. Однак цього не відбувається, оскільки щоразу більші потреби організму вагітної компенсуються підвищенням засвоєнням заліза та його більшим надходженням. Ці адаптаційні механізми регулює гепсидин. У міру збільшення терміну вагітності концентрація гепсидину в крові поступово знижується. В результаті збільшується кількість заліза, що транспортується з еритроцитів до кровотоку та тканин, отже, й кількість заліза, що абсорбується в кишечнику. Крім того, як материнський, так і фетальний гепсидин бере участь у регуляції перенесення заліза через плаценту. Отже, зниження експресії гепсидину у вагітних не лише визначає вище засвоєння заліза з їжі, а й збільшує кількість заліза, що надходить до плода з материнського кровообігу. Фізіологічно обидва механізми здатні забезпечити необхідну кількість заліза для належного росту плода. Однак слід пам'ятати, що за наявності дефіциту заліза в матері до вагітності, як-от при залізодефіцитній анемії, вищезазначені адаптаційні механізми можуть бути недостатніми.

Висновки

Гепсидин є основним регулятором метаболізму заліза. Сприяючи деградації феропортину, гепсидин зменшує відтік заліза із тканин і всмоктування заліза в кишечнику, отже, й концентрацію заліза в крові. Експресія гепсидину стимулюється зменшенням запасів системного заліза та запаленням, пригнічується в ситуаціях надлишку заліза або посилення еритропоезу, а також під час вагітності. Завдяки цій регуляції зміни концентрації гепсидину є компенсаторним механізмом, спрямованим на відновлення гомеостазу заліза в організмі, збільшення його постачання у відповідь на щоразу більші потреби під час вагітності або захист від патогенів. Однак при захворюваннях, пов'язаних з неінфекційною стимуляцією запальної реакції, підвищення продукції гепсидину є небажаним, оскільки зумовлює дефіцит заліза та його численні наслідки.

Джерело: Wojciechowska M., Wisniewski O.W., Kolodziejcki P., Krauss H. Role of hepcidin in physiology and pathophysiology. Emerging experimental and clinical evidence. J. Physiol. Pharmacol. 2021 Feb; 72 (1). doi: 10.26402/jpp.2021.1.03.

Реферативний огляд
підготував Ігор Петренко



ДОВІДКА «ЗУ»

Прикладом раціональної фармацевтичної технології для ефективного вирішення проблеми залізодефіцитної анемії є Сорбіфер Дурулес (Sorbifer® Durules®) виробництва ЗАТ «Фармацевтичний завод «ЕГІС» (Угорщина). Таблетки, вкриті оболонкою з модифікованим вивільненням, містять по 320 мг заліза сульфату безводного (що відповідає 100 мг двовалентного заліза) та 60 мг аскорбінової кислоти. Технологія виготовлення таблеток забезпечує безперервне вивільнення іонів заліза (II) з пористої матриці протягом 6 год. Повільне вивільнення запобігає небезпечно високим концентраціям заліза, завдяки чому можна уникнути подразнення кишкового епітелію. Вітамін С у складі препарату додатково підвищує абсорбцію заліза в кишковому тракті та бере участь в окисно-відновних процесах. Сорбіфер Дурулес показаний для профілактики та лікування залізодефіцитної анемії у дорослих та дітей віком >12 років. Для профілактики анемії призначають по 1 таблетці/добу. Для лікування анемії препарат слід приймати по 1 таблетці 2 р/добу. Протягом перших 6 місяців вагітності рекомендована доза препарату – 1 таблетка/добу; в останньому триместрі вагітності, а також у період годування грудьми – по 1 таблетці 2 р/добу. Тривалість лікування залежить від індивідуальних результатів перевірки вмісту заліза в плазмі крові. Після нормалізації рівня гемоглобіну введення препарату має тривати до повного насичення запасів заліза (близько 2 місяців).

①

Сорбіфер Дурулес
Заліза сульфат / кислота аскорбінова

Віт. С 60 мг
Fe²⁺ 100 мг

1-2 рази на добу

Сорбіфер Дурулес
Sorbifer® Durules®
Заліза сульфат, кислота аскорбінова

Сорбіфер Дурулес
Sorbifer® Durules®
Заліза сульфат, кислота аскорбінова

Сорбіфер Дурулес
Sorbifer® Durules®
Заліза сульфат, кислота аскорбінова

Сорбіфер Дурулес
Sorbifer® Durules®
Заліза сульфат, кислота аскорбінова

ІНСТРУКЦІЯ ДЛЯ МЕДИЧНОГО ЗАСТОСУВАННЯ ПРЕПАРАТУ.
Склад: 1 таблетка містить: 320 мг заліза сульфату безводного (що відповідає 100 мг заліза двовалентного), 60 мг кислоти аскорбінової; Лікарська форма. Таблетки, вкриті оболонкою, з модифікованим вивільненням. Показання: профілактика і лікування залізодефіцитної анемії. Протипоказання: підвищена чутливість до будь-якого компоненту препарату, стеноз стравоходу, диспертний кишечник, 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. Р.Л. № 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. Контакти представника виробника в Україні: 04119, Київ, вул. Дитячя, 27-Б. Тел.: +38 (044) 496 05 39, факс: +38 (044) 496 05 38. UA_SORB_24/25_TC_7

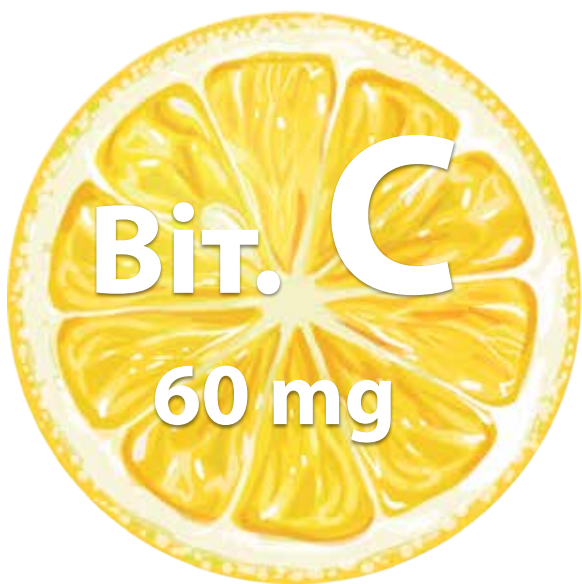
EGIS

①



Сорбіфер Дурулес

Заліза сульфат / **кислота аскорбінова**



ІНСТРУКЦІЯ ДЛЯ МЕДИЧНОГО ЗАСТОСУВАННЯ ПРЕПАРАТУ.

Склад: 1 таблетка містить: 320 мг заліза сульфату безводного (що відповідає 100 мг заліза двовалентного), 60 мг кислоти аскорбінової; **Лікарська форма.** Таблетки, вкриті оболонкою, з модифікованим вивільненням. **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 В03А Е10. **Р.П.** № 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. **Контакти представника виробника в Україні:** 04119, Київ, вул. Дегтярівська, 27-Т. Тел.: +38 (044) 496 05 39, факс: +38 (044) 496 05 38. UA_SORB_24/25_1C_7

