

ВІТАЄМО

Заремба Євгенія Хомівна: відомий лікар, учений, чуйний педагог, турботлива мати	5
---	---

ПЕРЕДОВА

А.С. Свінцицький, О.І. Висоцька. Актуальні питання щодо впровадження медичних інноваційних технологій у закладах охорони здоров'я	7
---	---

ГЕПАТОЛОГІЯ: АКЦЕНТОВАНА ТЕМА

М.Б. Щербинина. Пациент с алкогольной болезнью печени и депрессией: теоретические и практические аспекты применения Гептрала (клинический случай)	14
Е.Г. Манжалій, О.М. Бака. Лікування шкірного свербіж при захворюваннях печінки	24
В.І. Янченко, В.М. Богомаз. Лікування складного клінічного випадку аутоімунного гепатиту	30
В.О. Мойсеєнко, Е.Г. Манжалій. Досвід застосування препарату Гепадиф® у лікуванні печінкової енцефалопатії при хронічних захворюваннях печінки	35
Рекомендації Європейської асоціації з вивчення хвороб печінки з лікування гепатиту С, 2014.	40
Т.Д. Звягинцева, А.И. Чернобай. Новые возможности гепатопротекции неалкогольного и алкогольного стеатогепатита	46

КАРДІОЛОГІЯ

І.П. Катеренчук. Фітотерапевтична корекція вегетативної дисфункції у хворих із високим кардіоваскулярним ризиком у практиці сімейного лікаря	53
Є.Х. Заремба, А.В. Пастушок. Клінічний випадок інфаркту міокарда у хворої із системним червоним вовчаком	56

ЕНДОКРИНОЛОГІЯ

І.Ю. Головач, О.В. Дячек. Інсулінотерапія при цукровому діабеті 2 типу: необхідність раннього старту та можливості вибору	61
Н.Н. Жердева. Новая страница в назначении метформина	65
Є.Х. Заремба. Клініко-експериментальне обґрунтування преривчастого курсу лікування глюкокортикоїдами та інсуліном	68
Л.В. Журавльова, Ю.О. Шеховцова. Вплив адипоцитокінів на дисфункцію підшлункової залози при цукровому діабеті 2 типу	76

ПУЛЬМОНОЛОГІЯ

А.Е. Makarevich, S.S. Lemisheuskaya. Disorders of body compisition during chronic obstructive pulmonary disease development in male patients	83
--	----

ПЕДІАТРІЯ

Ю.В. Марушко, Т.В. Гищак, О.В. Лисовець, М.Ю. Мика, Є.Ю. Марушко. Досвід застосування препарату Пектолван® Стоп у дітей із гострими респіраторними захворюваннями, що супроводжуються непродуктивним кашлем	92
---	----

ІСТОРІЯ МЕДИЦИНИ

М.І. Дзєман. Федір Степанович Цицурін: погляд крізь сторіччя на постать першого київського професора-терапевта (частина V)	97
В.О. Мойсеєнко, І.П. Шостка, Н.В. Тарченко. Варнава Добронравов: лікар від Бога	105

МЕДИЧНІ ПОДІЇ	109
---------------------	-----

CONTENTS

CONGRATULATIONS

Yevheniia Kh. Zaremba: famous physician, scientist, sympathetic teacher, and caring mother.....	5
---	---

EDITORIAL

A.S. Svintsitsky, O.I. Vysotska. Current issues of medical innovative technologies implementation in health care institutions.....	7
--	---

HEPATOLOGY: ACCENTED TOPIC

M.B. Shcherbinina. The patient with alcoholic liver disease and depression: theoretical and practical aspects of Heptral® application (medical case)	14
E.H. Manzhalii, O.M. Baka. Treatment of skin itching in liver diseases	24
V.I. Yanchenko, V.M. Bohomaz. Treatment of complicated medical case of autoimmune hepatitis	30
V.O. Moiseienko, E.H. Manzhalii. Experience of Hepadif® application in treatment of hepatic encephalopathy in patients with chronic liver diseases	35
EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C, April 2014.....	40
T.D. Zviagintseva, A.I. Chernobai. Added functionality of liver protection in non-alcoholic and alcoholic steatohepatitis	46

CARDIOLOGY

I.P. Katerenchuk. The phyto-therapeutical correction of autonomic dysfunction in patients with high cardiovascular risk in family doctors' practice.....	53
Ye.Kh. Zaremba, A.V. Pastushok. Medical case of myocardial infarction in the patient with systemic lupus erythematosus.....	56

ENDOCRINOLOGY

I.Yu. Holovach, O.V. Diachek. Insulin therapy on type 2 diabetes mellitus: need for early start and opportunity to choose	61
N.N. Zherdeva. New page in metformin prescription.....	65
Ye.Kh. Zaremba. Clinical and experimental substantiation of intermittent treatment with glucocorticoids and insulin	68
L.V. Zhuravliova, Yu.O. Shekhovtsova. Influence of adipocytokines on the dysfunction of pancreas in type 2 diabetes mellitus.....	76

PULMONOLOGY

A.E. Makarevich, S.S. Lemishevskaiia. Disorders of body composition during chronic obstructive pulmonary disease development in male patients	83
---	----

PEDIATRICS

Yu.V. Marushko, T.V. Hytschak, O.V. Lysovets, M.Yu. Myka, E.Yu. Marushko. Experience of Pectolvan® Stop application in children with acute respiratory infections accompanied by dry cough.....	92
---	----

HISTORY OF MEDICINE

M.I. Dzeman. Fedir S. Tsytsurin: a view through the centuries on the figure of the first Kyiv professor-therapist (part V)	97
V.O. Moiseienko, I.P. Shostka, N.V. Tarchenko. Varnava Dobronravov: heaven-born physician	105

MEDICAL EVENTS	109
----------------------	-----

ЗАРЕМБА ЄВГЕНІЯ ХОМІВНА: ВІДОМІЙ ЛІКАР, УЧЕНИЙ, ЧУЙНИЙ ПЕДАГОГ, ТУРБОТЛИВА МАТИ

20 березня 2015 року виповнилося 80 років від дня народження і 56 років лікарської, науково-педагогічної та громадської діяльності Євгенії Хомівни Заремби – академіка АНВО, доктора медичних наук, заслуженого професора Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького.



Заремба Євгенія Хомівна народилася 20 березня 1935 року в селі Ржищів Берестечківського (нині Горохівського) району Волинської області. У 1959 році з відзнакою закінчила лікувальний факультет Львівського державного медичного інституту. З 1959 по 1970 рік працювали лікарем-терапевтом Вузлової лікарні ст. Львів. З 1962 по 1964 рік навчалася в клінічній ординатурі при кафедрі факультетської терапії ЛДМІ. Будучи на практичній роботі, підготувала і в 1968 році захистила кандидатську дисертацію на тему: «Кортикостероидная терапия методом переменного «гормонального вакуума». З вересня 1970 по липень 1976 р. – асистент кафедри факультетської терапії, а з липня 1976 по січень 1984 р. – доцент кафедри шпитальної терапії Львівського державного медичного інституту. У жовтні 1983 року призначена завідувачем кафедри терапії № 2 факультету удосконалення лікарів і провізорів ЛДМІ, у січні 1984 року – обрана по конкурсу. Протягом 22 років (1983–2005) завідувала кафедрою сімейної медицини. У 1988 році захистила докторську дисертацію на тему: «Применение прерывистого курса лечения глюкокортикоидами и инсулином у терапевтических больных». У 1989 році присвоєно звання професора. З 1993 по 1996 рік працювала деканом факультету удосконалення лікарів і провізорів ЛДМУ імені Данила Галицького, член експертної комісії з «Внутрішніх хвороб» ВАК України з 2001 по 2005 роки, 25 грудня 2004 року обрана академіком Академії наук вищої школи України. З 2005 року професор кафедри сімейної медицини факультету післядипломної освіти.

У листопаді 1995 року кафедру терапії № 2 було реорганізовано в кафедру сімейної медицини – перший навчально-методичний центр по організації та впровадженню сімейної медицини в Україні. Кафедра започаткувала розвиток сімейної медицини в Україні та організувала першу Асоціацію сімейних лікарів Львівщини, взяла активну участь в організації Асоціа-

ції сімейних лікарів України та вступила у Всесвітню та Європейську організації (WONCA). Кафедра тривало співпрацювала з аналогічними новоствореними кафедрами Києва, Одеси, Дніпропетровська, Донецька, Луганська, Полтави. Колектив кафедри підтримує тісний зв'язок із лікарями з Англії, США, Бельгії, Німеччини, Польщі.

З метою організації в Україні сімейної медицини вивчала досвід багатьох країн світу: США, Великобританії, Франції, Австрії, Польщі, Чехії, Венгрії, Фінляндії та ін. Заремба Є.Х. засновник першої кафедри та Асоціації сімейних лікарів в Україні. Під її керівництвом опрацьована концепція організації сімейної медицини, розроблені навчальні плани, програми та методичні рекомендації для проведення практичних і семінарських занять для слухачів циклів спеціалізації, переатестації, тематичного удосконалення та інтернів зі спеціальностей: загальна практика – сімейна медицина, терапія, кардіологія, клінічна кардіографія, ревматологія, медицина невідкладних станів. Колективом кафедри підготовлено більше 250 методичних робіт із навчального процесу. Під редакцією Є.Х. Заремби виданий ряд навчальних посібників: «Вибрані питання кардіології для сімейних лікарів» (2004 р., 2007 р.), «Нетрадиційні методи лікування в практиці сімейного лікаря» (2010 р.), «Кардіологія для сімейних лікарів» (2012 р.), «Менопауза: міждисциплінарні аспекти» (2012 р.), «Шкірні ознаки внутрішніх та інфекційних хвороб в практиці сімейного лікаря» (2014 р.), «Енциклопедія сімейного лікаря» в 5 томах та інші.

Основні напрямки наукових досліджень: діагностика та лікування ІХС, гіпертонічної хвороби, ревматизму, вивчення дисплазії сполучної тканини, системних автоімунних захворювань, органів дихання, ендокринної патології, системи зсідання крові, варіабельності серцевого ритму, імунної реактивності та функції кори наднирників, розроблений новий метод лікування глюкокортикоїдами та інсуліном.



Заремба Є.Х. – дійсний член Європейської та Світової організацій сімейної медицини й загальної практики (WONCA), віце-президент Асоціації сімейних лікарів України, президент Асоціації сімейних лікарів Львівщини, дійсний член превентивної антіейджинг медицини, член «Всеукраїнської Міжнародної Асоціації Здоров'я НТШ», член правління терапевтичного товариства України, член спеціалізованої вченої ради за спеціальністю «внутрішні хвороби» Національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, член спеціалізованої вченої ради при ЛНМУ імені Данила Галицького за спеціальністю «внутрішні хвороби», «кардіологія», член атестаційної комісії управління охорони здоров'я Львівської області, член наукового товариства імені Т.Г. Шевченка. Головний редактор журналу «Практична медицина» (1996-2000 р.). Член редколегії низки фахових журналів: «Українського кардіологічного журналу», «Українського ревматологічного журналу», «Сімейна медицина», «Сімейна медицина і сімейна медсестра», «Львівський клінічний вісник», «Практикуючий лікар», член редакційної ради спеціалізованого журналу для лікарів-інтерністів «Лечебное дело» (Мінськ). Керівник Львівського регіонального відділення Академії наук ВО України, член координаційної ради МОЗ України зі сімейної медицини, член клінічної експертної комісії управління охорони здоров'я обласної державної адміністрації.

Внесок Є.Х. Заремби в розвиток охорони здоров'я високо оцінений в Україні. Її нагороджено грамотами МОЗ України (2007 р., 2010 р.), «За багаторічну сумлінну працю, значний особистий внесок у розвиток охорони здоров'я високий професіоналізм, відданість справі, активну громадянську позицію та з нагоди 25-річчя запровадження сімейної медицини в Україні» (2013 р.); почесною відзнакою «Великого Князя Володимира» (2007 р.); нагородою Ярослава Мудрого (2007 р.); подяками комітету з питань народної і нетрадиційної медицини МОЗ України за участь у науково-практичній конференції «Здоров'я та довголіття» (2007 р., 2008 р.), за організацію та проведення конференції в рамках міжнародної виставки «Галмед: Здоров'я та довголіття» (2008-2011 рр., 2014 р.), Національного медичного університету

імені Данила Галицького (2009 р.); дипломами за працю «Сімейна медицина» (2008 р.), за загальну редакцію праці «Вибрані питання кардіології для сімейних лікарів» (2009 р.), президії АН ВО України за працю «Сімейна медицина», Т.З. (2012 р.); медалями академіка М.Д. Стражеска (2009 р.), «За успіхи в науково-педагогічній діяльності» (2012 р.), «20 років АН ВО України» (2012 р.), «За заслуги» (2013 р.), «Медаллю Івана Пулюя» (2013 р.).

Є.Х. Заремба є автором 910 друкованих робіт, більша частина яких присвячена питанням кардіології, ревматології та ендокринології. Серед них – 41 монографія та науковий посібник, 26 методичних рекомендацій, 15 патентів і 3 посвідчення про державну реєстрацію прав автора на твір, 2 авторських посвідчення, 23 інформаційних листи,

15 – рацпропозицій. Під її керівництвом захищено більше 20 кандидатських дисертацій, готуються до захисту 2 докторські та п'ять кандидатських робіт.

Академік Є.Х. Заремба відома як прекрасний організатор, клініцист, вчений, досвідчений педагог, лікар Вищої кваліфікаційної категорії зі спеціальностей «терапія», «кардіологія», «загальна практика – сімейна медицина». Їй притаманні любов до праці та знань, нестримний творчий пошук, людяність, чуйність, скромність. Завдяки своїй коректності, витриманості, доброзичливості, вимогливості до себе та співпрацівників, високій професійній майстерності, хорошим організаторським здібностям користується заслуженим авторитетом.

Заміжня, чоловік лікар ортопед-травматолог, канд. мед. наук, син – хірург, докт. мед. наук, професор, академік АН ВО України, невістка – старший викладач музики, дві внучки – кандидати мед. наук за спеціальністю «кардіологія», троє правнуків – Данило, Ярема, Остап і одна правнучка – Софійка.

Колектив журналу «Практикуючий лікар» щиро вітає шановну Євгенію Хомівну Зарембу зі знаменною датою й бажає їй доброго здоров'я, енергії, нових творчих успіхів!



А.С. Свінціцький, О.І. Висоцька

*Національний
медичний університет
ім. О.О. Богомольця,
м. Київ*

АКТУАЛЬНІ ПИТАННЯ ЩОДО ВПРОВАДЖЕННЯ МЕДИЧНИХ ІННОВАЦІЙНИХ ТЕХНОЛОГІЙ У ЗАКЛАДАХ ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я

Резюме

У статті визначено та сформовано основні підходи щодо системного впровадження ефективних і безпечних для пацієнтів сучасних медичних інноваційних технологій у практику закладів охорони здоров'я, які надають первинну медичну допомогу. Обґрунтовано розробку ефективних інноваційних моделей закладів охорони здоров'я, орієнтованих на потреби місцевих громад.

Ключові слова

Інноваційні технології, заклади охорони здоров'я, первинна медична допомога, трансляція знань, трансфер технологій.

Підґрунтям підвищення медичної, соціальної та економічної ефективності функціонування системи охорони здоров'я є раціональне впровадження інноваційних технологій лікування, діагностики, профілактики та реабілітації захворювань, вдосконалення менеджменту та професійної підготовки медичних кадрів закладів охорони здоров'я. Інноваційні підходи відіграють вирішальну роль у поступальному розвитку будь-якого сектору економіки, у тому числі й сектору охорони здоров'я. Необхідність придбання і впровадження технологій для підтримки успішного розвитку країн підкреслює Організація Об'єднаних Націй, що особливо важливо для країн із перехідною економікою і низькими доходами на душу населення [39]. Це повною мірою стосується й медичної галузі, тому що саме технологічні поліпшення дозволять забезпечити значні позитивні зрушення в розвитку вітчизняної медицини. Впровадження теоретичних знань та розроблених технологій у практичну охорону здоров'я стають вирішальними чинниками для поліпшення показників здоров'я населення та отримання максимальної користі для пацієнтів від сучасних досягнень медицини. Актуальність дослідження обумовлена важливістю реалізації інноваційної моделі розвитку України у сфері охорони здоров'я для оптимізації раціонального використання ресурсів та управління якістю надання медичної допомоги.

Мета роботи – розробка основних підходів щодо системного впровадження ефективних і безпечних для пацієнтів сучасних інноваційних технологій у практику закладів охорони здоров'я, які надають первинну медичну допомогу.

Матеріали та методи

У процесі дослідження проведено аналітичне вивчення нормативно-правових документів, ві-

сизняних і закордонних наукових публікацій, інформаційних матеріалів із напрямку впровадження інноваційних технологій у роботу амбулаторно-поліклінічних закладів охорони здоров'я. У роботі були використані методи структурно-логічного аналізу, порівняльного контент-аналізу, системного підходу та системного аналізу.

Результати та їх обговорення

Важливим підґрунтям реалізації інноваційних процесів є розробки комплексного підходу до трансферу технологій у діяльність закладів охорони здоров'я та оцінки ефективності практичних результатів інноваційних моделей, особливо в такому пріоритетному секторі охорони здоров'я, як первинна медико-санітарна допомога (ПМСД). Це обумовлено тим, що досягнення найбільш високих рівнів результативності, якості та доступності медичного забезпечення для населення значною мірою визначається саме функціонуванням ПМСД, пріоритетний розвиток якої визначено однією з основних стратегій державної політики України у сфері охорони здоров'я та основою сучасної системи медичної допомоги [11].

Співзвучною сучасним світовим тенденціям стала концепція Загальнодержавної програми «Здоров'я-2020: український вимір» на 2012-2020 роки, затверджена розпорядженням Кабінету Міністрів України від 31.10.2011 року №1164-р, на виконання Указу Президента України від 27.04.2011 року №504/2011 «Про затвердження Національного плану дій на 2011 рік щодо впровадження Програми економічних реформ на 2010-2014 роки «Заможне суспільство, конкурентоспроможна економіка, ефективна держава» [18, 32]. Завдання програми спрямовано на реалізацію в Україні державної політики у сфері охорони здоров'я стосовно збереження та зміцнення здоров'я населення, профілактики неінфекційних захворювань, мінімізації чинників ризику захворювань

та формування сприятливого для здоров'я середовища, створення системи охорони здоров'я, яка відповідає реальним потребам населення з організацією виконання спеціальних заходів щодо медичного забезпечення хворих за окремими найбільш значущими в соціально-економічному та медико-демографічному плані класами хвороб і нозологічними формами, формування культури здоров'я, мотивації населення до здорового способу життя. Для того, щоб забезпечити здоров'я для всіх, системи охорони здоров'я повинні відповідати вимогам суспільства та зростаючим очікуванням щодо поліпшення їх роботи. Це передбачає істотну переорієнтацію і реформування нинішніх принципів функціонування систем охорони здоров'я в суспільстві: ці реформи становлять суть програм оновлення системи ПМСД, одним із ключових моментів яких є ефективна інноваційна політика.

Поняття інновацій як систематичних знань, націлених на виробництво продукту, послуг або на впровадження певного процесу в практику, представляє особливу цінність у медицині [39]. Медична технологія – це будь-яке втручання з метою зміцнення здоров'я, профілактики, діагностики, лікування захворювання, реабілітації або довгострокового догляду, а також застосування вакцин, лікарських засобів, інструментів та обладнання, виконання медичних процедур, вдосконалення систем організації охорони здоров'я, у рамках яких захищається і підтримується здоров'я людини [33].

Динаміка розвитку медицини, а саме інноваційних методів профілактики, діагностики та лікування, перевищує розвиток технологій у багатьох інших галузях, беручи до уваги її високу технологічність, тісний взаємозв'язок з наукою і вплив людського чинника в медицині. Вирішальним чинником для отримання кінцевого результату – користі від сучасних досягнень медицини для пацієнтів у вигляді поліпшення показників здоров'я – є перенесення теоретичних знань і навичок у практичну охорону здоров'я. Цей процес називають дифузією в практиці або трансляцією знань. Трансляція знань – це обмін, синтез і етично обгрунтоване застосування знань у рамках комплексних систем взаємодії між вченими і користувачами з метою прискорення отримання користі від науки. У медицині трансляція знань спрямовується на поліпшення здоров'я населення, підвищення ефективності медичних послуг і продуктів та поліпшення системи охорони здоров'я [28, 31].

Іншим ефективним напрямком розвитку медичної галузі є передача знань та розроблених технологій, що вже використовуються, від одного виробника медичних послуг іншому. Даний процес у сучасній літературі описується як трансфер технологій [28, 29, 31, 33, 35, 39]. Трансфер технологій – це перенесення результатів фундаментальних і прикладних досліджень на рівень розробок, виробництва та комерціалізації нових і поліпшених продуктів, послуг або процесів, що становлять інтелектуальну цінність для захисту інтелектуального продукту дослідників [35]. Під поняттям

трансферу технологій частіше мають на увазі інноваційну ідею (продукт або процес), що не освоєна до цього часу в промисловому масштабі ніде у світі. Однак, з точки зору управління впровадженням інновації, важливішим є її територіальний масштаб, тому що для споживача інноваційної технології актуальна не абсолютність нововведення даної конкретної технології на світовому рівні, а її новизна в певному регіоні [24, 31]. Загалом, ці терміни позначають впровадження нових медичних технологій, нових методів профілактики, діагностики, лікування та реабілітації.

Останніми роками в розвинених країнах світу спостерігається велике зростання кількості нормативних і програмних ініціатив із сприяння дифузії та трансферу медичних інноваційних технологій. Особлива увага приділяється не лише конкретним нормативним заходам для прискорення поширення технології та поглибленню зв'язків між розробниками та користувачами технології, а також створенню й підтримці допоміжних систем та інфраструктур для поширення технології [1, 2, 3, 5, 6, 14, 27, 31, 33, 39]. В Україні ця проблема вивчалась з точки зору реалізації та оцінки ефективності інноваційних проектів у системі охорони здоров'я [13, 22], правових аспектів інновацій [4, 10, 21], державної політики щодо соціальних інновацій у галузі охорони здоров'я, управління якістю вищої медичної освіти, гуманітарних, соціальних та економічних пріоритетів інноваційного розвитку [7, 8, 17, 19, 20, 22, 26].

Варто зазначити, що сфера охорони здоров'я нашої країни знаходиться в епіцентрі масштабних змін як сфери законодавства, так й реалізації нагальних програм модернізації охорони здоров'я, серед яких розробка і впровадження медичних інновацій визначені одними з пріоритетних напрямів розвитку. Розробка і впровадження інноваційних технологій у галузі охорони здоров'я регламентовані рядом державних нормативних актів, у тому числі Законами України «Про внесення змін до Закону України «Про пріоритетні напрями розвитку науки і техніки» від 09.09.2010 року №2519-VI та «Про пріоритетні напрями інноваційної діяльності в Україні» від 08.09.2011 року №3715-V, Державною цільовою програмою «Створення в Україні інноваційної структури» на 2009-2013 роки, затвердженою постановою Кабінету Міністрів України від 14.05.2008 року №447, постановами Кабінету Міністрів України від 07.09.2011 року №942 «Про затвердження переліку пріоритетних тематичних напрямів наукових досліджень і науково-технічних розробок на період до 2015 року», від 12.03.2012 року №294 та від 17.05.2012 року №397, які затвердили середньострокові пріоритетні напрями інноваційної діяльності загальнодержавного та галузевого рівнів на 2012-2016 роки.

Разом із тим, сучасний динамічний розвиток медичної науки та поява нових медичних технологій зумовлюють виникнення ряду проблем щодо тактики вибору та подальшого впровадження найбільш оптимальних технологій з позицій клінічної, соціаль-

ної, економічної і етичної ефективності та безпеки їх застосування для пацієнтів. Функціонування сучасної системи охорони здоров'я України в умовах ринкових відносин та досить обмежених у закладах охорони здоров'я первинної ланки наявних матеріальних, фінансових і кадрових ресурсів вимагає розробки заходів для зростання ефективності їх використання.

У зв'язку з цим, виникають проблеми організаційно-економічного характеру, одними з яких є планування і управління процесами розробки та впровадження медичних інновацій, спрямованих на задоволення споживачів якістю нових технологій медичної допомоги та підвищення ефективності діяльності закладів охорони здоров'я. Безумовно, орієнтуючись на максимально оптимальні якісні кінцеві результати, увага при цьому повинна також акцентуватись на раціоналізацію використання наявних ресурсів. Якість має ставати метою управління даним процесом при розробці та впровадженні будь-якої нової медичної технології в рамках комплексного інтегрованого інноваційного циклу.

Для реалізації даних завдань виникає необхідність розробки практичних рекомендацій для керівництва закладів охорони здоров'я з чітким і науковообґрунтованим алгоритмом дій щодо управління впровадженням сучасних інноваційних технологій у діяльність медичних організацій. Складність розробки таких заходів зумовлена недостатністю рекомендацій загального характеру щодо конкретних технологій управління даним процесом у закладах охорони здоров'я.

Варто зазначити, що в основі моделі системи впровадження медичних інноваційних технологій на рівні ПМСД покладено застосування комплексного підходу до надання медичної допомоги, який базується на принципах всебічної продовженої, координованої, профілактичної медичної допомоги та зміцнення здоров'я, орієнтованих на потреби пацієнта, його родини і громади. Практика сімейної медицини в моделі розглядається як всебічний системний підхід до охорони здоров'я, коли лікар загальної практики-сімейний лікар (ЗП-СЛ) виступає як координатор, керуючий різними біопсихосоціальними системами і чинниками із активним системним залученням всіх необхідних фахівців, закладів та організацій, маючи для цього необхідні матеріально-технічні та кадрові ресурси – для того, щоб забезпечити позитивний вплив на здоров'я конкретного пацієнта, його родини та місцевої громади.

Модель системи впровадження медичних інноваційних технологій на рівні ПМСД була сформована, орієнтуючись на основні складові компоненти громадсько-орієнтованої первинної медичної допомоги, спрямованої на задоволення потреб громад, а саме:

I. Забезпечення доступу пацієнтам до ПМСД та всієї необхідної для них інформації, що включає швидке реагування на потреби пацієнта, надання медичної допомоги поза робочі години, доступну інформацію як про пацієнта, так й про дані лабораторних досліджень, Інтернет-сервіс, групові візити пацієнтів, рівну

допомогу для громад різних культур і віросповідань.

II. Холістичний підхід, або допомога, орієнтована на пацієнта, що включає всебічну медичну допомогу як для хронічних, так й гострих станів, запобігання захворюваності та проведення скринінгів, хірургічні втручання в межах компетенції лікарів ЗП-СЛ, доступ до високотехнологічної діагностичної і лабораторної діагностики.

III. Сучасні технології управління ПМСД, професійний менеджмент, що включає використання фінансового менеджменту для практики ПМСД, збільшення заробітної плати (за критеріями роботи), порівняння витрат і отриманих результатів, ефективний фінансовий облік і аудит, оптимізацію кадрового забезпечення, обслуговування медичного устаткування, оптимальне використання робочого місця, сучасний дизайн, управління змінами.

IV. Використання медичних інформаційних систем, що включає електронні медичні записи, електронні рахунки та звіти, електронні рецепти, підтримку з боку доказової медицини, електронний реєстр хворих, веб-сторінку закладу охорони здоров'я, портал пацієнта, єдиний інформаційний медичний простір.

V. Просування здорового способу життя, охорона здоров'я, що включає популяційний менеджмент, заохочення і просування здорового способу життя, запобігання захворюваності, лікування хронічних захворювань, заохочення хворих до змін способу життя та їх санітарну просвіту.

VI. Координація медичної допомоги, що включає використання ресурсів громади, формування взаємовигідних відносин, роботу у відділенні невідкладної допомоги, забезпечення стаціонарного лікування, психологічну допомогу, координацію акушерсько-гінекологічної допомоги, координацію вузькоспеціалізованої допомоги, підтримку діяльності з боку фармацевтів, реабілітаційну і фізіотерапевтичну допомогу, консиліумний розгляд випадків, транспортне забезпечення.

VII. Якість і безпека діяльності, що включає практику застосування найкращої доказової медицини, керування лікуванням, зворотний зв'язок щодо вивчення задоволеності пацієнтів, аналіз клінічної діяльності, підтримку належної якості, управління ризиками, відповідність діяльності чинному законодавству.

VIII. Командна медична практика, що включає лідерство провайдера/конкуренцію надавачів медичних послуг, формування спільної місії та бачення, ефективні комунікації, окреслення завдань відповідно до професійних вмінь і навичок, активну і повноцінну роботу сімейних медсестер, активне залучення пацієнтів, формування додаткових можливостей для родин пацієнтів.

Тобто основні складові компоненти системної моделі громадсько-орієнтованої ПМСД складають єдину організаційно-функціональну структуру, об'єднану за базовим принципом охорони здоров'я конкретного пацієнта, його родини та місцевої громади, коли лікарі ЗП-СЛ виступають у ролі коорди-

наторів медичного забезпечення, із активним залученням всіх необхідних фахівців, закладів та організацій, маючи для цього відповідну підготовку, необхідні матеріально-технічні та кадрові ресурси.

У міжнародній практиці, у рамках впровадження інноваційних методів профілактики, лікування та діагностики, особлива увага приділяється процесу вибору необхідної медичної технології. Наприклад, в умовах Національної системи охорони здоров'я Великобританії вибір тієї чи іншої медичної технології визначається на основі наявних доказів її клінічної ефективності та економічної доцільності [38]. Клінічна ефективність медичної технології визначається за допомогою застосування підходів доказової медицини, при чому рішення про застосування профілактичних, діагностичних та лікувальних заходів приймається, виходячи з наявних доказів їх ефективності і безпеки, які піддаються порівнянню, узагальненню і широкому поширенню для використання в інтересах пацієнтів. Економічна доцільність медичної технології визначається за допомогою аналізу ефективності витрат (cost-effectiveness analysis), аналізу рентабельності (cost-benefit analysis) та/або аналізу корисності витрат (cost-utility analysis).

У більшості розвинених країн світу на національному рівні організовуються центри і розробляються програми з оцінки медичних технологій (ОМТ) – це систематична оцінка властивостей, впливів або інших наслідків технологій в охороні здоров'я. Основною метою ОМТ є поінформоване ухвалення рішень в охороні здоров'я, у тому числі рішень, прийнятих на рівні індивідуального пацієнта, на рівні постачальника медичних послуг і медичних організацій, або на регіональному, національному та міжнародному рівнях [37].

Інноваційні проекти часто вимагають певних фінансових витрат. Світова тенденція розглядати економічну доцільність розподілу фінансових ресурсів призвела до створення бюджетування, орієнтованого на результати (БОР, або performance-based budgeting) [36]. При такому підході планування витрат здійснюється в безпосередньому зв'язку з кінцевими бажаними результатами.

Впровадження інноваційних технологій, у тому числі й у первинній ланці охорони здоров'я, а саме нових методів профілактики, діагностики та лікування, організаційних технологій тощо, включає в себе три основних етапи: придбання первинної інформації (знань і технічних навичок) про технології; організацію впровадження технології з рішенням матеріально-технічних, юридичних, фінансових і кадрових питань надання послуги або продукту; і після впровадження – підтримку організаційних заходів – таких, як отримання державного замовлення на медичні послуги, з урахуванням запровадженої технології, маркетинг технології тощо (рис.).

На першому етапі спеціаліст або організація набувають первинні знання про інновації, а також технічні навички, необхідні для впровадження технології.



Рис. Схема системи впровадження медичних інноваційних технологій в закладі охорони здоров'я

На організаційному етапі впровадження технології вирішуються юридичні, фінансові питання, адаптується організаційна структура. Якщо нова технологія призведе до надання нової медичної послуги, постає питання щодо розробки медико-економічних протоколів, реєстрації нових лікарських засобів або медичного обладнання.

На етапі підтримки впровадженої технології проводяться такі заходи, як маркетингові дослідження, забезпечення адекватної компенсації за виконання технології тощо. Також важливо оцінювати ефективність впровадженої технології за показниками здоров'я пацієнтів, за показниками зручності для персоналу та успішності виконання вимог, фінансовими показниками. У результаті оцінки результатів запровадженого методу виробництва послуги або продукту, організацією можуть бути зроблені заходи щодо вдосконалення технології. Вищевказані етапи – це послідовні кроки інноваційного циклу.

Вибір технології – це процес визначення технології, що представляє інтерес для впровадження в закладі з метою надання нових і поліпшених послуг або процесів, іноді з їх подальшою комерціалізацією. Таким чином, визначається область розподілу ресурсів у рамках обраної для впровадження технології. На вибір технології також можуть вплинути такі чинники:

- державне замовлення;
- маркетингові дослідження;
- зіставлення потреб і ресурсів закладу охорони здоров'я (аналіз виробничих потреб та ефективності витрат);
- оцінка медичних технологій.

Державне замовлення у формі бюджетних програм у рамках законів, стратегій і політик державних органів може істотно вплинути на розвиток тієї чи іншої сфери або сервісної лінії/послуги. Ключову роль у формуванні інноваційних проектів можуть відіграти результати маркетингових досліджень. Зіставлення потреб і ресурсів закладу дозволяє об'єктивно оцінити можливості реалізації інноваційного проекту. Моніторинг фінансових показників, потенціалу кадрових ресурсів та інші види оцінки є необхідною

умовою для об'єктивної оцінки ресурсів закладу охорони здоров'я.

Необхідно відмітити, що ОМТ у світовій практиці є визнаним і популярним методом систематичної оцінки соціальних, етичних, технічних і економічних наслідків впровадження та використання медичної технології [33]. Для клініцистів і медичних страхових компаній даний термін часом несе більш вузьке значення. Для медичних організацій питання оцінки технологій частіше зводиться до оцінки вартості обладнання щодо корисного внеску в процес надання медичних послуг. Для страхових компаній оцінка технологій – це процес з'ясування питання, чи вони мають справу з експериментальною розробкою або з дійсно високотехнологією для прийняття рішення про оплату за послугу з використанням даної технології.

Важливими критеріями при виборі нової технології для включення до переліку високоспеціалізованих медичних послуг є:

- унікальність медичної технології або послуги;
- клінічна ефективність і безпека;
- економічна ефективність;
- соціально-значуще захворювання;
- рідкісне захворювання.

Матеріально-технічне забезпечення є важливим розділом системи впровадження інноваційних методів профілактики, діагностики та лікування. Він включає вирішення таких питань:

- оцінка ресурсів організації;
- закупівля ресурсів (обладнання, лікарські засоби, інше);
- реконструкція нерухомого майна для відповідності потребам проекту;
- контроль та моніторинг.

Ключовим моментом є завчасне або своєчасне включення витрат на бажану медичну технологію до бюджету організації.

Під юридичними та правовими питаннями впровадження інноваційних медичних технологій мається на увазі діяльність із забезпечення юридичного супроводу впроваджуваної технології. Крім створення проектної команди, складання проекту і визначення юридичних проблем, важливими аспектами даного розділу системи впровадження технологій є:

- робота з уповноваженими органами (накази, ліцензії);
- реєстрація лікарських засобів, виробів медичного призначення, обладнання;
- розробка методичних рекомендацій тощо.

Рішення загальних організаційних питань передбачає проектний менеджмент. Управлінський потенціал важливий протягом усього життєвого циклу інноваційного проекту. Проект – це спосіб, організаційна форма досягнення мети, визначеної за складом і обсягом робіт, вартості, часу, якості й задоволення учасників проекту та мистецтво керівництва проектами, яке полягає в координації людських і матеріальних ресурсів із застосуванням сучасних методів і техніки управління. Проектний менеджмент як вид профе-

сійної діяльності включає планування, організацію, моніторинг та контроль всіх аспектів проекту в ході безперервного досягнення його мети [34].

У сукупності координування необхідних ресурсів для реалізації інноваційного проекту повинні відповідати на такі питання: «Що повинно бути зроблено, ким і до якого терміну?», «Які ресурси потрібно залучити (люди, обладнання, матеріали, інструменти, споруди, транспорт тощо)?», «Чи будуть вони в готовності, коли це буде необхідно?». Враховуючи, що в організації одночасно може проходити кілька проектів, їх реалізація повинна проводитись скоординовано та відповідно до загальних завдань закладу охорони здоров'я. Важливим аспектом при реалізації інноваційного циклу є точне формулювання мети і завдань та ефективне їх досягнення.

Іншим аспектом в управлінні інноваційним проектом є менеджмент людських ресурсів, або управління людьми, які забезпечують процеси управління, комунікації і прийняття рішень по проекту. Формування та створення проектної команди є важливим процесом цілеспрямованого створення особливого способу взаємодії людей, що дозволяє ефективно реалізовувати їх професійний, інтелектуальний і творчий потенціал у відповідності зі стратегічною метою. Команда в цьому випадку визначається як група людей, які взаємодоповнюють та можуть замінювати один одного в ході досягнення поставленої мети.

Умовно можна визначити чотири види команд, класифікованих за змістом їхньої роботи, які найбільш часто формуються в практичній діяльності організацій [30], що може застосовуватись й в закладах охорони здоров'я:

1. Команди, що створюють новий продукт для організації.
2. Команди, які мають справу з проблемами, метою і завданнями на підприємстві шляхом аналізу, контролю та рекомендацій.
3. Команди, які не є спеціальними, а складають постійну частину організаційного розвитку та здійснюють процес виробництва та виконання робіт.
4. Управлінські команди, які можуть функціонувати у формі виконавчих комітетів або іншої вищої управлінської ланки закладу.

Ефективність керівника команди в даному контексті полягає в тому, щоб забезпечити конструктивний перехід команди проекту з однієї стадії проекту в іншу і довести проект до успішного завершення. Таким чином, будь-які зміни, нововведення, які заклад втілює в життя за допомогою реалізації тих чи інших проектів, вимагають цілеспрямованого підбору професіоналів, здатних організувати роботу проектних команд.

У процесі аналітичного вивчення показників діяльності закладів ПМСД та медико-демографічних індикаторів здоров'я населення, релевантних до оцінки ефективності впровадження інноваційних організаційних, медичних, освітніх технологій у первинну ланку системи охорони здоров'я, були визначені дві групи критеріїв як кінцевих результатів надання

медичної допомоги. Так, до критеріїв якості діяльності закладів охорони здоров'я ПМСД віднесені визначення потреби пацієнтів у необхідних медичних послугах; раціональне використання ресурсів; профілактична спрямованість у роботі; безперервність нагляду за членами сімей; ефективність лікування; впровадження сучасних медичних технологій; своєчасне та ефективне надання медичних послуг; розширення обсягу спеціалізованої допомоги в практиці сімейної медицини. До критеріїв ефективності надання медичної допомоги населенню віднесено зменшення захворюваності у вікових групах; зниження смертності; відсутність ускладнень у перебігу хвороби протягом року; одужання; зміна способу життя; зменшення втрат у зв'язку з тимчасовою непрацездатністю; зменшення виходу на первинну інвалідність; подовження «здорових років життя»; стійка ремісія; перерозподіл пацієнтів у групах здоров'я.

Разом із тим, викликає науковий інтерес класифікація рівнів інноваційного розвитку медичних організацій, відповідно до якої можна визначити такі рівні:

- I рівень – початковий, базовий;
- II рівень – стандартизований;
- III рівень – комплексний, розвинутий, орієнтований на модернізацію;
- IV рівень – реалізуючий інновації, здатний до динамічного та самостійного розвитку.

Дана класифікація рівнів інноваційного розвитку медичних організацій дозволяє всебічно оцінити досягнення закладу охорони здоров'я в цій галузі за основними напрямками: лікувально-діагностичний процес, систему організаційно-управлінську та інформаційного забезпечення, а також дає можливість медичним організаціям виявляти сильні та слабкі моменти свого інноваційного розвитку, розробляти і здійснювати необхідні заходи щодо активізації інноваційної діяльності за пріоритетними напрямками [12, 16, 25].

Основними джерелами розробок медичних інновацій в нашій країні є вищі медичні навчальні заклади, науково-дослідні установи, інноваційна активність яких оцінюється кількістю патентів, винаходів, ноу-хау, публікацій. Однак варто зазначити, що для практичної охорони здоров'я більш важливими показниками стають показники ефективності впровадження нових медичних технологій у клінічну практику, питома вага закладів охорони здоров'я, що здійснюють технологічні медичні інновації, тобто розробку і впровадження нових або вдосконалених медичних товарів, робіт, послуг, технологічних процесів та інші види інноваційної діяльності. Враховуючи це, для оцінки реального інноваційного розвитку практичних закладів охорони здоров'я доцільним вбачається орієнтуватись не на загальноприйняті показники оцінки результативності фундаментальних досліджень (кількість патентних заявок і виданих патентів, індекс публікаційної активності співробітників тощо), так як їх кількість не впливає на показники здоров'я населення і враховується в загальному

індексі інноваційного розвитку регіону. Разом із тим, для практичної охорони здоров'я важливі, насамперед, медико-демографічні показники, на динаміку яких має вплинути впровадження інновацій, а також кількісні та економічні показники ефективності впровадження медичних технологій у клінічну практику. Так, має цільову практичну спрямованість розроблений комплекс з 34 показників [12, 25], що складається з медико-демографічних показників, об'ємних (кількісних) показників інноваційного розвитку, ресурсно-технологічних та економічних коефіцієнтів, який може, з нашої точки зору, успішно використовуватись для оцінки ефективності впровадження інноваційних технологій у практику закладів охорони здоров'я амбулаторно-поліклінічної мережі.

Одним із ключових компонентів успішного впровадження інноваційних медичних технологій є розробка основних принципів та технологій застосування сучасних інформаційно-комунікаційних технологій, медичних інформаційних систем як окремого напрямку підвищення ефективності системи охорони здоров'я. Раціональне використання інноваційних медичних інформаційних систем суттєво впливає на підвищення якості та доступності медичних послуг населенню, у тому числі за рахунок зручного моніторингу та аналізу показників якості медичної допомоги, планування та управління ресурсами як первинної ланки, так й системи охорони здоров'я в цілому. Без застосування сучасного комп'ютерного та програмного забезпечення практично неможливо забезпечити повноцінний моніторинг стану здоров'я населення, формувати потоки пацієнтів і керувати ними та ресурсними базами, здійснювати зворотний зв'язок і оперативний контроль за дотриманням нормативів та стандартів лікування, забезпечувати перехід від постатейного бюджетування до сучасних методів економічного управління у сфері охорони здоров'я. Впровадження інформаційних систем є значним інформаційним та фінансовим підґрунтям для керівників закладів охорони здоров'я на шляху до розширення автономізації та роботи в нових економічних умовах.

Висновки

Таким чином, забезпечення необхідного рівня якості продукції та послуг в охороні здоров'я має здійснюватися на всіх рівнях системи охорони здоров'я взаємопов'язаними заходами щодо оптимізації використання ресурсів, модернізації, впровадження інновацій, сучасних технологій управління, з подальшою оцінкою ефективності одержуваних результатів.

Упровадження ефективних інноваційних моделей закладів охорони здоров'я, орієнтованих на потреби місцевих громад як в містах, так і в сільській місцевості, забезпечить покращання рівнів доступності та якості системи надання медичної допомоги, профілактики хвороб і сприяння здоровому способу життя шляхом вдосконалення раціонального використання ресурсів системи охорони здоров'я населення України.

Список використаної літератури

1. Андреева И.Л. К вопросу организации центров современных медицинских технологий в субъектах федерации / И.Л. Андреева, И.Ю. Абрамова // Вестник новых медицинских технологий. – 2008. – №4. – С. 217-219.
2. Андреева И.Л. Модель оптимизации внедрения результатов научной деятельности в практику здравоохранения / И.Л. Андреева // Вестник Волгоград. гос. мед. ун-та. – 2009. – №4. – С. 23-29.
3. Андреева И.Л. Оценка эффективности внедрения достижений медицинской науки в практику здравоохранения / И.Л. Андреева // под ред. В.Ю. Семенова. – М.: «Типография 11-й формат», 2009. – 180 с.
4. Атаманова Ю.Є. Інноваційне право України: проблеми теорії та систематизації / Ю.Є. Атаманова. – Харків: Видавець СПД ФО Вапнярчук Н.М., 2005. – 128 с.
5. Беляков В.К. О проблемах инновационной политики в отечественном здравоохранении и необходимости создания кластеров медицинских инноваций / В.К. Беляков, Д.В. Пивень, Д.П. Антонов // Менеджмент в здравоохранении. – 2008. – №3. – С. 4-11.
6. Биргер Е.В. Информационные и телекоммуникационные технологии в здравоохранении / Е.В. Биргер // М.: Рипатекс, 2007. – 193 с.
7. Білінська М.М. Методологія побудови національної системи управління якістю вищої медичної освіти / М.М. Білінська // Управління сучасним містом. – 2002. – №7/9. – С. 155-160.
8. Бодак В.М. Проблеми інформаційного супроводження процесів управління розвитком сімейної медицини / В.М. Бодак // Вісник соц. гігієни та організації охорони здоров'я України. – 2004. – №1. – С. 72-77.
9. Бодак В.М. Шляхи подолання сальміних чинників у становленні сільської сімейної медицини / В.М. Бодак // Вісник соц. гігієни та організації охорони здоров'я України. – 2004. – №2. – С. 66-70.
10. Задьхайло Д.В. Інвестиційне право України: збірник нормативно-правових актів з коментаріями / Д.В. Задьхайло. – Харків: Еспада, 2002. – 752 с.
11. Закон України №1841-17 від 22.01.2010 р. «Про затвердження Загальнодержавної програми розвитку первинної медико-санітарної допомоги на засадах сімейної медицини на період до 2011 року» // Відомості Верховної Ради України (ВВР). – 2010. – №13. – С. 126.
12. Кан В.В. Моделирование организации инновационной деятельности в учреждении здравоохранения / В.В. Кан, Е.Г. Тоцкая, В.П. Новоселов // Сибирский медицинский журнал. – 2012. – №3. – С. 157-162.
13. Карамішев Д.В. Реалізація та оцінка ефективності інноваційних проектів у системі охорони здоров'я / Д.В. Карамішев, А.С. Немченко // Економіка та держава. – 2006. – №2. – С. 86-88.
14. Козак В.С. Доступность первичной медицинской помощи как цель модернизации здравоохранения / В.С. Козак // Главный врач. – 2004. – №5. – С. 7-12.
15. Концептуальне забезпечення діяльності Інституту проблем державного управління та місцевого самоврядування Української Академії державного управління при Президенті України / В. Луговий, В. Князев, В. Бакуменко, Ю. Сурмім // Вісник УАДУ – 2003. – №1. – С. 11-25.
16. Муртазин А.З. Организационно-экономические инструменты обеспечения инновационного развития сферы медицинских услуг: автореф. дис. ... канд. эконом. наук / А.З. Муртазин. – Уфа, 2010. – 24 с.
17. Пашков В.Д. Державна політика щодо соціальних інновацій у галузі охорони здоров'я / В. Пашков // Аптека. – 2006. – №37(558). – Режим доступу: <http://www.apteka.ua/article/3647>.
18. Розпорядження КМУ від 31 жовтня 2011 р. №1164-р «Про схвалення Концепції Загальнодержавної програми «Здоров'я-2020: український вимір» // Офіційний вісник України. – 2011. – №90. – С. 32.
19. Скурятівський В. Гуманітарні, соціальні та економічні пріоритети інноваційного розвитку України / В. Скурятівський // Вісник УАДУ – 2003. – №2. – С. 374-379.
20. Солоненко І. Аналіз державної політики з реформування галузі охорони здоров'я / І. Солоненко // Управління сучасним містом. – 2001. – №10/12. – С. 54-59.
21. Спасібо-Фатеева І. Правовий аспект інновацій в українських реаліях / І. Спасібо-Фатеева // Вісник Академії правових наук України. – 2005. – №4. – С. 15-23.
22. Стратегія інноваційного розвитку України на 2010–2020 роки в умовах глобалізаційних викликів / Г.О. Андрощук, І.Б. Жилияєв, Б.Г. Чижевський, М.М. Шевченко. – К: Парламентське вид-во, 2009. – 632 с.
23. Стратегія розвитку системи охорони здоров'я: Український вимір / В.М. Лехан, Г.О. Слабкий, М.В. Шевченко. – К., 2009. – 34 с.
24. Титов В.В. Трансфер технологий: учебное пособие / В.В. Титов // М.: Альфа-Пресс. – 2002. – 342 с.
25. Тюмина О.В. Региональная система управления инновационной деятельностью по разработке и внедрению клеточных и лабораторных технологий / О.В. Тюмина // Фундаментальные исследования. – 2013. – №11. – С. 85-89.
26. Шевченко М.В. Ставлення до проведення структурних реформ в охороні здоров'я та запровадження медичного страхування (за даними соціологічного опитування керівників обласних, міських, районних управлінь охорони здоров'я та їхніх заступників) / М.В. Шевченко, О.О. Зюганда, В.Я. Бойко // Вісник соц. гігієни та організації охорони здоров'я України. – 2011. – №2. – С. 34-39.
27. Шипачев К.В. Роль инновационных технологий организации медицинской помощи в повышении эффективности лечебно-профилактических учреждений: автореф. дис. д-ра мед. наук / К.В. Шипачев. – Кемерово, 2004. – 45 с.
28. About knowledge translation. – Ottawa: Canadian Institutes for Health Research, 2014. – Access: <http://www.cihr-irsc.gc.ca/e/193.html>
29. Cherunilam F. International business: text and cases / F. Cherunilam. – New Delhi: PHI Learning Pvt. Ltd, 2010. – 872 p.
30. Cleland D. Strategic management of teams / D. Cleland. – New York: John Wiley & Sons, Inc., 1996. – 292 p.
31. Feigenbaum A.V. The power of management innovation: 24 keys for sustaining and accelerating business growth and profitability / A.V. Feigenbaum, D.S. Feigenbaum. – New York: McGraw-Hill, 2009. – 109 p.
32. http://www.moz.gov.ua/ua/portal/an_20111209_0.html
33. International Network of Agencies for Health Technology Assessment Tools & Resources. – Access: <http://www.inahta.org/hta-tools-resources>
34. ISO/TR 10006: 1997 (E). Quality Management – Guidelines to quality in project management. ИСО/ТО 10006: 1997 (E). Менеджмент качества. Руководство качеством при управлении проектами (12/97).
35. Matkin G.W. Technology transfer and the university / G.W. Matkin. – New York: Macmillan Publishing Company, 1990. – 329 p.
36. Performance Budgeting in OECD Countries. – Paris: OECD, 2007. – Access: http://www.keepeek.com/Digital-Asset-Management/oecd/governance/performance-budgeting-in-oecd-countries_9789264034051-en
37. Resources for health technology assessment. – Access: http://www.inahta.org/wp-content/themes/inahta/img/AboutHTA_Resources_for_HTA.pdf
38. Rosen R. The impact of the UK NHS purchaser-provider split on the 'rational' introduction of new medical technologies / R. Rosen, N. Mays // Health Policy. – 1998. – Vol. 43. – P. 103-123.
39. United Nations Conference on Trade and Development: Transfer of Technology. – New York and Geneva, 2001. – Access: <http://unctad.org/en/docs/psit-eitd28.en.pdf>

Надійшла до редакції 23.10.2014

CURRENT ISSUES OF MEDICAL INNOVATIVE TECHNOLOGIES IMPLEMENTATION IN HEALTH CARE INSTITUTIONS

A.S. Svintsitsky, O.I. Vysotska

Summary

The article presents the main approaches to systemic implementation of effective and safe for patients contemporary medical innovative technologies in the practice of primary health care institutions. The development of effective innovative models of health care institutions, oriented to the needs of local communities has been substantiated.

Keywords: innovative technologies, health care institutions, primary care, knowledge translation, technology transfer.

М.Б. Щербинина

Медицинский центр
амбулаторного обслуживания
детей и взрослых,
г. Днепропетровск

ПАЦИЕНТ С АЛКОГОЛЬНОЙ БОЛЕЗНЬЮ ПЕЧЕНИ И ДЕПРЕССИЕЙ: ТЕОРЕТИЧЕСКИЕ И ПРАКТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ПРИМЕНЕНИЯ ГЕПТРАЛА (клинический случай)

Резюме

В статье представлен клинический разбор ведения пациента с хронической патологией печени и теоретическая аргументация процессов, имеющих при этом место. В терапии заболеваний печени одним из наиболее оптимальных препаратов признан адеметионин (S-аденозил-L-метионин) – торговая марка Гептрал® (компания «Абботт Лабораториз С.А.»). Приведены данные о препарате, основанные на результатах качественных экспериментальных и клинических исследований, а также рекомендации по практическому использованию для достижения его наибольшей эффективности. Кроме заболеваний печени, на сегодняшний день наиболее изученными областями терапевтического применения адеметионина являются депрессия и остеоартроз.

Ключевые слова

Пациент, хроническая патология печени, лечение, адеметионин (S-аденозил-L-метионин), Гептрал®.

В терапии заболеваний печени одним из наиболее оптимальных препаратов признан адеметионин (S-аденозил-L-метионин), зарегистрированный в Украине под торговой маркой Гептрал® (компания «Абботт Лабораториз С.А.», Италия). Кроме заболеваний печени, на сегодняшний день наиболее изученными областями терапевтического применения адеметионина являются депрессия и остеоартроз [1].

Стремление показать преимущества Гептрала обусловило выбор формы изложения материала. В настоящей статье представлен клинический разбор ведения пациента с хронической патологией печени и теоретическая аргументация процессов, имеющих при этом место. Приведены данные о препарате, основанные на результатах качественных экспериментальных и клинических исследований, а также рекомендации по практическому использованию для достижения его наибольшей эффективности.

Клинический случай. Мужчина, 42 г., обратился с жалобами на выраженную общую слабость, снижение аппетита, чувство тяжести под ложечкой и в области правого подреберья, вздутие живота, нарушение сна (трудности при засыпании, ранее пробуждение, кошмарные сновидения),

снижение памяти, ощущения онемения и слабости в руках и ногах.

Анамнез. Ухудшение состояния отмечает в течение последних 2-х недель на фоне постоянных алкогольных эксцессов. Злоупотребляет алкоголем около 14 лет. Работает сантехником.

Курит до 1 пачки сигарет в день. Наследственный анамнез не отягощен.

При беседе жена отмечает частые перепады настроения больного с тенденцией к ухудшению, раздражительность – «любой пустяк выводит его из себя, он то агрессивен и озлоблен, то слезлив и подавлен».

Осмотр. Состояние удовлетворительное. Сознание ясное. Подавлен. Астенизирован. Лицо гиперемировано. Склеры глаз субэпителичны. Околоушные железы увеличены. Мелко размашистый тремор кистей рук. В позе Ромберга – пошатывание. Гиперемия кистей в области тенора и гипотенора. Контрактура Дюпюитрена справа. Масса тела 59 кг, рост 167 см, индекс массы тела (ИМТ) 21,15 кг/м² (норма).

В легких дыхание везикулярное. Хрипов нет. ЧД 18/мин. Тоны сердца приглушены, шумов нет, ритм сердца правильный, ЧСС 86 уд/мин. АД 130/80 мм рт.ст.

Живот симметричный, вздут, незначительно болезненный при пальпации на всем протяжении.

© М.Б. Щербинина

нии. Нижний край печени умеренно плотный, определяется на 2 см книзу от реберной дуги по среднеключичной линии. Селезенка не пальпируется. Свободной жидкости в брюшной полости и периферических отеков нет. Симптом Пастернацкого отрицательный с обеих сторон.

Исследования. Лабораторные анализы выявили анемию (гемоглобин 102 г/л, эритроциты $3,1 \times 10^{12}/л$), тромбоцитопению ($115 \times 10^9/л$), увеличение СОЭ до 24 мм/ч; повышение общего билирубина (38,4 ммоль/л), АЛТ и АСТ (96 и 238 ЕД/л соответственно, индекс де Ритиса > 2), глутамил-транспептидазы (314 ЕД/л), щелочной фосфатазы (224 ЕД/л), амилазы (272 ЕД/л); снижение уровня общего белка (58 г/л), холестерина (3,3 ммоль/л). Уровень глюкозы крови, количество лейкоцитов и лейкоцитарная формула, коагулограмма не изменены. Содержание электролитов не нарушено.

Результаты RW, ВИЧ, маркеры аутоиммунных заболеваний и вирусных гепатитов – отрицательные.

При ЭГДС в нижней трети пищевода визуализируются варикозно-расширенные вены I ст. без признаков васкулопатии; признаки гастропатии и дуоденопатии. Уреазный тест на хеликобактер – отрицательный.

При УЗИ органов брюшной полости отмечены гепатоспленомегалия, диаметр v.porta 14 мм, диаметр v.lienal 10 мм, признаки хронического панкреатита в ст. обострения. Почки без особенностей.

Real-time эластография (RTE): диапазон колебаний индекса ESR 3,1-4,4, ESRmean 3,52, что соответствует степени фиброза F3- F4 по шкале Metavir.

ЭКГ: ритм регулярный, синусовая тахикардия, ЧСС 92 уд/мин., положение электрической оси сердца – вертикальное, диффузные изменения в миокарде.

α -фетопротеин – 2,7 нг/мл (норма до 5,0 нг/мл).

Аммиак в крови – 54,5 мкмоль/л (норма 11-32 мкмоль/л).

Тест связывания чисел – 58 с: печеночная энцефалопатия 1 ст.

Тест восприятия частоты мерцания – 32 Гц: печеночная энцефалопатия 1 ст. Уровень восприятия частоты мерцания зрительным анализатором в норме составляет более 42 Гц.

Какие особенности диагностического поиска у пациента? По клинической картине и лабораторно-инструментальным данным у пациента определяются синдромы печеночно-клеточной недостаточности, цитолиза, холестаза, портальной гипертензии, астено-депрессивный, энцефалопатии. По совокупности эти данные указывают на формирование у пациента цирроза печени (ЦП). Подтверждает изменения паренхимы органа заключение, полученное при проведении RTE печени.

Что касается этиологического фактора процесса, при осмотре обращают на себя внимание стигмы длительного злоупотребления алкоголем. Попытка рассчитать среднюю дозу алкоголя, принимаемого ежедневно, показала более 80 г в

пересчете на чистый спирт в сутки. Поскольку результаты поиска других этиологических факторов отрицательные, можно с уверенностью считать алкоголь виновником формирования ЦП.

В нашем случае пациент не отрицает злоупотребление алкоголем. Однако нередко пациенты тщательно скрывают этот факт. В подобной ситуации при сборе анамнеза рекомендуется применять специальные анкеты-опросники [2]. Наибольшей популярностью пользуется опросник CAGE (табл. 1). Положительный ответ на 2 вопроса и более указывает на скрытую привязанность к алкоголю.

Регулярное употребление алкоголя осложняется развитием целого ряда заболеваний. К критериям алкогольной патологии печени относят и мультиорганность поражения. Довольно часто алкогольная болезнь печени (АБП) сочетается с периферической полинейропатией, кардиопатией, хроническим панкреатитом, язвенной болезнью, нефропатией и др.

Клинически различают два понятия: «бытовое пьянство» и алкоголизм. В первом случае это люди, выпивающие достаточное количество спиртных напитков, чтобы вызвать поражение печени и других органов, но продолжающие контролировать количество выпитого, во втором – формируется алкогольная зависимость, что приводит к тяжелым медико-социальным последствиям. Сегодня психиатры кодируют этот диагноз согласно МКБ X: класс V, рубрика F10 «Психические и поведенческие расстройства в результате употребления алкоголя». Врачи других специальностей могут оперировать понятием «хроническая алкогольная интоксикация» (ХАИ), которое в равной мере применимо для всех форм злоупотребления алкоголем.

ХАИ ассоциируется с широким спектром воздействий на нервную систему. В процессе обследования пациента были исключены цереброваскулярный генез энцефалопатии, психические заболевания, развитие энцефалопатии на фоне приема психотропных средств. Однако учитывая продолжительный алкогольный анамнез, необходимо признать смешанный характер поражения головного мозга (алкогольный и печеночный).

С ХАИ часто связано развитие алкогольной депрессии. У нашего пациента это состояние имеет клинические проявления, которые объединены

Таблица 1. Тест «CAGE»

Ответьте на поставленные вопросы, таким образом, как Вы их понимаете: при утвердительном ответе – «Да», при отрицательном ответе – «Нет».

C	Возникало ли у Вас ощущение того, что Вам следует сократить употребление спиртных напитков?
A	Вызывало ли у Вас чувство раздражения, если кто-то из окружающих (друзья, родственники) говорил Вам о необходимости сократить употребление спиртных напитков?
G	Испытывали ли Вы чувство вины, связанное с употреблением спиртных напитков?
E	Возникало ли у Вас желание принять спиртное, как только Вы просыпались после имевшего место употребления алкогольных напитков?

в понятие астено-депрессивного синдрома. На практике выявить алкогольную депрессию врачу может помочь специальная анкета (табл. 2) [3]. Рекомендации по оценке скрининговых анкет и отбору больных для клинической диагностики депрессивных состояний включают положительные ответы не менее чем на три любых вопроса; положительные ответы на 4 и 5 вопросы одновременно; положительный ответ на 6 вопрос (изолировано или в любой комбинации); положительный ответ на 7 вопрос (изолировано или в любой комбинации). В сомнительных случаях необходима консультация врача-психиатра.

Проводя диагностический поиск, необходимо помнить, что для пациентов с ХАИ часто характерно отсутствие критики к своему состоянию. При тяжёлых формах АБП требуется консультация нарколога.

Таким образом, у больного:

- ЦП алкогольной этиологии, умеренно-активный, компенсированный, класс А по Child-Pugh. Печеночно-клеточная недостаточность. Портальная гипертензия (варикозно-расширенные вены

пищевода 1 ст.). Печеночная энцефалопатия 1 ст.

- ХАИ. Алкогольная энцефалопатия 1 ст. Алкогольная кардиопатия. Астено-депрессивный синдром.

- Хронический панкреатит в ст. обострения; хронический гастродуоденит, хеликобактер негативный, фаза обострения.

- Дистальная полинейропатия.

Каковы особенности поражения печени у пациента? У больного имеет место ЦП как результат прогрессирования АБП, возникающей при употреблении гепатотоксичных доз алкоголя. Гепатотоксичными принято считать дозы алкоголя от 40 до 80 г/сут. в пересчете на чистый этанол. Кроме ЦП, выделяют еще две основные формы АБП – стеатогепатоз (син.: жировая инфильтрация, стеатоз печени, гепатостеатоз, жировой гепатоз) и алкогольный гепатит.

Стеатогепатоз является наиболее распространенной находкой у пьющих. Характеризуется накоплением в печеночных клетках макро-везикулярных включений триглицеридов. Протекает бессимптомно, часто бывает случайной диагностической находкой.

Гистологическая картина алкогольного гепатита характеризуется жировой дегенерацией гепатоцитов, нейтрофильным инфильтратом паренхимы и перипортальным фиброзом. Возникает нарушение кровоснабжения паренхимы печени за счёт капилляризации синусоидов и уменьшения сосудистого русла с развитием ишемических некрозов гепатоцитов. Схожие признаки наблюдаются и при других состояниях, включая ожирение и сахарный диабет, при которых их называют «неалкогольный стеатогепатит». Течение может быть бессимптомным, однако результаты биохимических исследований свидетельствуют о нарушении функций печени. Тяжелый алкогольный гепатит часто проявляется в виде безболевого желтухи на фоне тяжелого пьянства.

Для ЦП характерно изменение генома гепатоцитов с формированием клонов патологически изменённых клеток. Вследствие этого развивается иммуновоспалительный процесс с избыточным отложением коллагена в перисинусоидальном пространстве. Микроскопически в печёночной паренхиме образуются ложные дольки, не имеющие центральной вены. Такие пациенты чаще всего обращаются по поводу симптомов сниженной синтетической функции печени и/или портальной гипертензии. Известно, что с поражением печени связаны до 90% случаев смерти среди пациентов с алкогольным ЦП, треть из них вызвана гепатоцеллюлярной карциномой.

Важно подчеркнуть в большинстве случаев обратимость АБП, даже на стадии ЦП, при условии отказа пациентом от употребления спиртных напитков. У лиц, продолжающих пить, примерно в 30% случаев стеатогепатоз прогрессирует до развития ЦП в течение 10 лет, что и имеет место у данного пациента.

К факторам риска формирования алкогольного ЦП относят количество употребляемого алкоголя,

Таблица 2. Скрининговая анкета для выявления депрессии

Уважаемый пациент! Вам предлагается заполнить ОПРОСНИК, который поможет Вашему врачу лучше понять состояние Вашего здоровья. Ваш доктор может задать Вам дополнительные вопросы по каждому из приведенных ниже пунктов. Пожалуйста, проследите за тем, чтобы КАЖДЫЙ пункт был заполнен.			
Ф.И.О.			
Пол:	мужской		женский
Год рождения/возраст			
Дата			
Профессиональная занятость:			
	Работаю	Временно не работаю	
	Инвалид вследствие заболевания	Пенсионер по возрасту	
Семейное положение		Образование	
	Состою в браке	Незаконченное среднее	
	Вдовец/ вдова	Среднее	
	В разводе либо расстались	Незаконченное высшее	
	В браке никогда не состоял (а)	Высшее	
В течение ПОСЛЕДНЕГО МЕСЯЦА Вы часто испытываете:			
Скрининговые вопросы			Ответы
		да	нет
1.	Боли, неприятные ощущения в голове, других частях тела		
2.	Ощущение слабости, упадка сил		
3.	Нарушение сна		
4.	Снижение интереса к привычным занятиям		
5.	Снижение удовольствия от ранее приятного		
6.	Чувство подавленности, угнетенности		
7.	Чувство беспокойства, напряженности		

его вид, кратность употребления, нутритивный статус, наличие сахарного диабета 2 типа, инфицирование вирусами гепатитов, синдром перегрузки железом, женский пол, этническая принадлежность и генетический полиморфизм ферментов, обеспечивающих выведение этанола из организма, в частности, алкогольдегидрогеназы, ацетальдегиддегидрогеназы и цитохрома P 450 [4].

Каковы механизмы алкогольного повреждения печени? Алкоголь абсорбируется в желудке или верхних отделах тонкой кишки и утилизируется преимущественно в печени, лишь 2% выводится легкими и почками. Метаболизм алкоголя происходит с образованием ацетальдегида при участии либо цитоплазматической алкогольдегидрогеназы, либо микросомального этанолового окисления цитохрома P450 2E1 (CYP2E1). Первый путь является ведущим у лиц, не злоупотребляющих алкоголем; злоупотребление алкоголем индуцирует цитохром P450 2E1.

В патогенезе АБП можно выделить следующие основные звенья: токсическое действие алкоголя и его метаболитов, в частности, ацетальдегида, оксидативный стресс, воспаление и иммунный ответ, фиброгенез.

Важнейший фактор – некроз гепатоцитов, обусловленный прямым токсическим действием алкоголя. Под влиянием этанола происходит повреждение плазматических и интрацеллюлярных мембран клеток путем выведения фосфатидилхолина и других фосфолипидов. Как следствие повышается проницаемость мембран, нарушение мембранного транспорта и функций рецепторов.

Одновременно с этим развивается оксидативный стресс. Его результатами является деградация полиненасыщенных жирных кислот реактивными формами кислорода и накопление продуктов перекисного окисления липидов (ПОЛ). Продукты ПОЛ способны реагировать с ДНК, изменяя структурные белки, и могут соединяться с ацетальдегидом и протеинами с образованием неоантигенов, стимулирующими аутоиммунный ответ [5]. Это второй весомый фактор в прогрессировании заболевания. Именно иммунными механизмами объясняют случаи продолжения развития АБП с последующей трансформацией в ЦП после прекращения употребления алкоголя. Клиническими доказательствами участия адаптивной иммунной системы в патогенезе АБП являются обнаружение циркулирующих антител к измененным алкоголем собственным гепатоцитам, поликлональная гиперпродукция γ -глобулинов, выявление в ткани печени CD4 и CD8 Т-лимфоцитов, продукция IFN- γ и TNF α в ответ на стимуляцию Т-клеточных рецепторов [6,7].

Врожденная иммунная система реализует свое действие через фагоцитирующие клетки – нейтрофилы, моноциты, макрофаги (клетки Купфера), лимфоциты (натуральные киллеры – NK), а также через гуморальные факторы – комплемент, интерфероны (IFN), паттерн-распознающие рецепторы (PRRs), толл-подобные рецепторы (TLR) [8].

Повреждение гепатоцитов, клетки воспаления (лимфоциты, полиморфноядерные клетки), выделяющие ряд факторов роста и цитокинов, эндотоксин, поступающий из кишечника в результате избыточного бактериального роста преимущественно за счет грамотрицательной флоры и проч. способствуют активации, миграции и делению клеток Ито, усиливающие синтез коллагена, что лежит в основе формирования ЦП.

Почему в схему лечения пациента целесообразно включить адеметионин? Назначение адеметионина при АБП и депрессии связано с необходимостью его заместительной терапии, особенно это важно при явлениях внутрипеченочного холестаза и цитолиза гепатоцитов. Недавно установлена прямая зависимость между способностью печени синтезировать адеметионин и прогрессированием ЦП. При этом дефицит адеметионина рассматривается как основа патогенеза фиброзных изменений ткани печени [9,10]. Подобная связь выявлена и при депрессии. Так, у пациентов с депрессивными расстройствами наблюдали снижение концентрации адеметионина в спинномозговой жидкости [11]. Восполнение запасов адеметионина приводит к нормализации функций гепатоцитов и нейронов головного мозга [12], что связано с физиологической ролью этой молекулы. Известно, что в клетке адеметионин выступает прекурсором образования важнейшего клеточного антиоксиданта глутатиона, а также основным донором метильной группы, в ряде биохимических реакций, касающихся:

- синтеза фосфолипидов, входящих в состав липидного слоя клеточных мембран и обеспечивающих их целостность, вязкость и поляризацию;
- синтеза таких физиологических соединений как цистеин, таурин, коэнзим А, уменьшающих токсичность свободных радикалов при воздействии различных агентов, включая алкоголь.
- синтеза нуклеиновых кислот, гистонов, белка и полиаминов (путресцин), имеющих непосредственное отношение к процессам пролиферации гепатоцитов и регенерации печени.

Таким образом, быстрое восполнение адеметионина, который не может быть синтезирован клетками в условиях патологии, позволяет прервать или стабилизировать разрушительные процессы в печени и головном мозге и значительно улучшить прогноз для таких пациентов.

Каковы причины дефицита адеметионина при заболеваниях печени? Изменения обмена метионина при хронических заболеваниях печени отмечены еще в 80-е годы прошлого столетия. Было установлено, что при алкогольном ЦП клиренс метионина снижен при его повышенном уровне в крови [13]. Подобные данные были получены и в экспериментальных моделях повреждения органа, вызванных этанолом или четыреххлористым углеродом [14].

В дальнейшем в биоптатах печени пациентов с алкогольным гепатитом было выявлено значительное снижение уровня адеметионина и падение

вполовину активности метионин-аденозилтрансферазы (MAT), фермента, обеспечивающего его синтез [15]. Схожие результаты были и у пациентов с неалкогольным ЦП [16, 17]. Именно обнаружение угнетения активности MAT при ЦП явилось ключевым моментом для понимания нарушений обмена метионина. Это было подтверждено в ряде экспериментальных моделей алкогольного поражения печени, включая мышей [18], крыс [19, 20], бабуинов [21] и микросвиней [22].

Кроме того, у пациентов с АБП часто наблюдаются множественные дефициты питательных веществ, в том числе белково-энергетическая недостаточность, дефицит витаминов группы В и фолиевой кислоты [23]. Причины этого многофакторные и включают недостаток питания, нарушение процессов всасывания в кишечнике и сниженное печеночное поглощение [23]. Ко всему определенные химические взаимодействия препятствуют нормальным физиологическим процессам, например, ацетальдегид вытесняет активные формы витамина В₆ из печеночного сайта связывания [24]. Однако эти питательные вещества являются необходимыми для нормального метаболизма метионина, и поэтому, такой дефицит имеет значимое вредное последствие.

Что касается инактивации MAT, в последующем было показано, что этот процесс происходит независимо от этиологии заболевания печени под влиянием клеточного ответа на повреждающий фактор. При этом вовлекается большое количество факторов роста и цитокинов с образованием NO и продуктов химически активного кислорода [25,26,27], блокирующих синтез адеметионина, что влечет за собой уменьшение его продукции и хода биологических реакций. Необходимо подчеркнуть, что это происходит уже на ранних стадиях повреждения печени.

Каким образом возможно повысить уровень адеметионина в организме при дефекте его синтеза? Адеметионин является производным незаменимой аминокислоты метионина и аденозинтрифосфата (АТФ). Метионин поступает в организм с пищей, в частности им богаты молочные продукты (твердый сыр, творог), мясо, рыба, яйца, бобовые, гречневая крупа, пшено и др. Но поскольку при заболеваниях печени происходит инактивация ферментов, ответственных за синтез адеметионина, увеличение в рационе количества метионина как исходного субстрата не только не приводит к желаемому терапевтическому результату, но и вызывает токсические эффекты, прежде всего, в виде снижения содержания печеночного АТФ. В этой связи ферментативную недостаточность обходят путем обеспечения организма готовым продуктом дефектной реакции – адеметионином.

Такое решение вопроса стало возможным с появлением в 1970-х годах стабильной формы адеметионина для парентерального применения, а затем и в форме таблеток, покрытых кишечнорастворимой оболочкой. Современный оригинальный препарат адеметионина Гептрал® (ком-

пания «Абботт Лабораториз С.А.», Италия) также имеет эти формы выпуска. Метаболизм экзогенного адеметионина происходит по тому же пути, что и у эндогенного адеметионина.

Какова терапевтическая эффективность адеметионина при АБП по данным клинических исследований и доказательной медицины? Уже в ранних работах, проведенных в 80-х годах прошлого века, на фоне назначения адеметионина у пациентов с АБП была показана нормализация ряда исходно измененных биохимических параметров. Так, Vendemiale G. с соавт. наблюдали значимое повышение уровня глутатиона в печени пациентов с АБП в результате 6 мес. терапии 1,2 г/сут. препарата по сравнению с плацебо (39 участников, 17 – в группе адеметионина) [28]. Altomare с соавт. и Cibir с соавт. [29, 30] в рандомизированных клинических исследованиях (РКИ) с использованием плацебо на небольших группах пациентов с АБП (35 и 64 человека соответственно), используя в лечении адеметионин в дозе 1,2 г/сут. внутрь (первое исследование) и 0,2 г/сут. внутримышечно (второе), установили значительное увеличение концентрации глутатиона, цистеина, таурина и снижение уровня внутрипеченочного метионина [29], а также уменьшение тревожности, депрессии, активности глутамилтранспептидазы и количества потребляемого алкоголя [30].

Подобные результаты были получены и в более поздних РКИ с плацебо при АБП с применением адеметионина (либо 1,2 г/сут. внутрь, либо 0,2 г/сут. внутривенно). Продемонстрировано улучшение метаболизма метионина, увеличение концентрации в крови глутатиона и цистеина, улучшение ряда показателей печеных функций [31-34].

Было изучено действие комбинации адеметионина (1,5 г/сут. внутрь) и тауроурсодезоксихолевой кислоты в сравнении с монотерапией только последним препаратом. Исследование включало 210 пациентов с АБП и продолжалось 6 мес. Авторы пришли к выводу, что комбинация адеметионина и тауроурсодезоксихолевой кислоты обеспечивает значительно более выраженное улучшение биохимических маркеров [35].

Одним из наиболее весомых по рассматриваемой теме признано мультицентровое рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование Mato J.M. с соавт. [36]. В нем приняли участие 123 пациента с алкогольным ЦП (гистологически подтвержденным в 84% случаев), которые применяли адеметионин в дозе 1,2 г/сут. внутрь (n=62) или плацебо (n=61) в течение 2 лет. По классификации Child-Pugh пациенты распределились следующим образом: класс А – 75, класс В – 40, класс С – 8.

Частота исхода общая смертность/трансплантация печени в конце лечения в группе плацебо составила 30%, в группе адеметионина – 16%, однако эта разница не была статистически значимой (p=0,077). Вместе с тем, после исключения из анализа данных пациентов класса С, оказалось, что частота исхода общая смертность/трансплан-

тация печени значимо ($p=0,025$) выше в группе плацебо (29%) по сравнению с группой адеметионина (12%). Статистически значимым ($p=0,046$) оказалось и различие между двумя группами в отношении кривых 2-летней выживаемости (определяемой как время до наступления смертельного исхода или выполнения трансплантации печени).

Этот анализ позволил сделать вывод о том, что продолжительное лечение лиц с алкогольным ЦП адеметионином может способствовать повышению выживаемости, особенно у пациентов на более ранних стадиях болезни.

Работа Mato J.M. с соавт. [36] стала центральной из 9 РКИ, вошедших в систематический обзор Кокрановского сотрудничества, посвященный эффектам адеметионина при АБП [37]. Однако в целом, по результатам лечения 434 пациентов данных о том, что адеметионин при АБП снижает смертность и частоту осложнений получено не было. В заключении авторы подчеркнули недостаточность материала для однозначного вывода и необходимость проведения в этом направлении большего количества долговременных, РКИ высокого методологического качества.

На сегодняшний день наиболее полным обобщением результатов терапевтического применения адеметионина является систематический обзор/мета-анализ M. Hardy и соавт. [1]. Этот документ охватывает информацию от внедрения адеметионина в клиническую практику по 2000 г. и представляет собой отчет Агентства по оценке исследований в области здравоохранения и изучению качества медицинского обслуживания (Agency for Healthcare Research and Quality/AHRQ, <http://www.ahrq.gov>) Департамента здравоохранения и социальных служб США (U.S. Department of Health and Human Services/HHS, <http://www.hhs.gov>) – далее в тексте AHRQ. В данный отчет включено 12 РКИ, касающихся заболеваний печени. Известно, что внутрипеченочный холестаз в той или иной степени присущ всем хроническим заболеваниям печени. В этой связи были выбраны оценки исхода для кожного зуда и содержания билирубина в сыворотке крови. Исследования выполнены около 14-го дня применения адеметионина при внутрипеченочном холестазе разного происхождения (за исключением холестаза беременных).

В результате мета-анализа для указанной категории пациентов установлена более высокая эффективность адеметионина по сравнению с плацебо в устранении кожного зуда. Величина ОР этого симптома была значительно меньше 1 ($p<0,001$) и составила 0,45 (95% ДИ [0,37; 0,58]). Т.е., вероятность избавиться от зуда была в 2 раза выше у пациентов, принимавших адеметионин, по сравнению с группой плацебо. Также выявлена более высокая эффективность адеметионина по сравнению с плацебо в снижении повышенного уровня билирубина в сыворотке крови. Объединенный ОР этого исхода был значительно меньше 1 ($p=0,02$) и составил – 0,63 (95% ДИ [-1,16; -0,10]).

Таким образом, в настоящее время при лечении АБП адеметионин объективизирован как патогенетическое средство.

Какова терапевтическая эффективность адеметионина при депрессиях по данным клинических исследований и доказательной медицины? Исследования, посвященные эффективности адеметионина при депрессиях, были проведены зарубежными авторами еще в начале 1970-х гг. Однако общая концепция, которая детально объясняла бы механизм антидепрессивного действия этого соединения, до сих пор не разработана. Очевидно, что адеметионин отличается от антидепрессантов всех известных на сегодня химических групп, ингибирующих захват и распад нейромедиаторов в синаптической щели. Поэтому адеметионин принято относить к атипичным антидепрессантам, а его нейрофармакологическое действие объяснять стимулированием образования нейромедиаторов. Адеметионин самостоятельно используется в психиатрической клинике при терапии депрессий, алкоголизма, наркоманий и аффективных расстройств в связи с тем, что наряду с соматотропным действием препарат воздействует на патологически сниженное настроение или депрессивный аффект. Эйфоризирующим действием не обладает, поскольку у здоровых лиц повышения настроения не вызывает.

На сегодняшний день существует достаточная доказательная база редукции депрессии различной степени тяжести на фоне применения адеметионина. Так, в отчете AHRQ [1] были проанализированы 39 РКИ с основным выводом, что эффективность адеметионина значимо превышает таковую плацебо и в целом сопоставима с эффективностью трициклических антидепрессантов. Акцентируется внимание на возможность адеметионина ускорять начало действия традиционных антидепрессантов.

В более поздних наиболее крупных мета-анализах 2003-2011 гг [38-41] были сделаны следующие заключения. При парентеральном применении адеметионина наблюдается более ранний (в пределах 3-7 дней) по сравнению с традиционными антидепрессантами ответ на лечение. Рекомендованная доза при лечении пациентов с депрессией варьирует в диапазоне 0,4-1,6 г/сут., хотя в некоторых случаях могут понадобиться дозы более 3,0 г/сут. Лечение адеметионином характеризуется более благоприятным профилем побочных эффектов и значительно меньшей частотой их возникновения по сравнению с традиционными трициклическими антидепрессантами.

Наиболее отчетливо положительный эффект терапии адеметионином проявляется при соматизированной депрессии. Субъективно действие препарата характеризуется нормализацией мышечного тонуса, повышением активности, улучшением переносимости нагрузок, восстановлением способности испытывать удовольствие. Препарат можно использовать при терапии широкого круга непсихотических депрессий, в частности астении

ческих. Однако, если при лечении депрессивных приступов и фаз, представляющих собой эпизоды рекуррентного депрессивного расстройства, препарат не имеет преимуществ перед традиционно используемыми антидепрессантами, то применительно к соматизированной дистимии адеметионин является средством выбора. Поэтому с учетом соматотропного действия он относится к числу средств, предпочтительных для использования в общемедицинской практике.

Более подробный анализ информации, касающейся доказательного досье адеметионина при депрессии, можно найти в работе [42].

Какова безопасность применения адеметионина? Согласно Инструкции по применению производитель оригинального адеметионина компания «Абботт Лабораториз С.А.» (Италия) указывает частоту побочных эффектов 7,2%, среди которых наиболее часто встречаются диспептические проявления [43].

С осторожностью препарат применяют при выполнении работ, требующих повышенного внимания (вождение транспорта, диспетчеры и т.п.), а также в I и II триместрах беременности и период лактации. Безопасность и эффективность применения у детей до 18 лет не установлены.

Особую категорию пациентов представляют лица с депрессией. Адеметионин не рекомендуется использовать при биполярных психозах, поскольку имеются сообщения о переходе депрессии на фоне лечения в гипоманию или манию [40]. Были получены сообщения о транзиторной или усиливающейся тревоге у пациентов, получавших адеметионин. В ряде случаев не требовалось прекращения лечения, у части пациентов тревога прекратилась после снижения дозы или прекращения терапии. В этой связи пациентов следует предупредить о необходимости информирования врача, если во время лечения симптомы депрессии не проходят или ухудшаются. Нельзя забывать, что пациенты с депрессией нуждаются в постоянном наблюдении и психиатрической помощи с целью контроля эффективности лечения.

В литературе встречаются указания на возможность развития серотонинового синдрома, сопровождающегося усугублением психических, а также появлением вегетативных и нервно-мышечных нарушений, [при лечении депрессии в случаях одновременном применении адеметионина и кломипрамина [40,44]. В более поздних исследованиях, по крайней мере, для селективных ингибиторов обратного захвата серотонина (СИОЗС) эти данные не нашли своего подтверждения [45-47]. Однако такое лекарственное взаимодействие возможно, поэтому адеметионин следует с осторожностью применять одновременно с СИОЗС, трициклическими антидепрессантами (такими как кломипрамин) и средствами, содержащими триптофан.

Подводя итог, необходимо обратиться к отчету АНРQ [1]. В нем были рассмотрены сообщения о побочных эффектах в результатах РКИ с приме-

нием адеметионина при лечении пациентов с заболеваниями печени, а также депрессией и остеоартрозом. В связи с методологическими недостатками ряда исследований провести объединенный количественный анализ не удалось. Вместе с тем, на основании данных 90 РКИ авторы делают вывод о том, что побочные эффекты при лечении адеметионином по своей природе не являются опасными для жизни и в целом незначительными.

Каким образом следует использовать адеметионин для получения наибольшего терапевтического результата? Адеметионин представляет собой соединение нестойкое во внешней среде, подверженное разрушающему воздействию света, температуры и pH. Поэтому обязательным условием его эффективности является строгое соблюдение правил хранения и введения препарата.

При использовании необходимо убедиться, что лиофилизированный порошок во флаконе или таблетки белого цвета (если цвет изменен, препарат не используют).

Раствор препарата готовят непосредственно перед применением, смешивая только с прилагательным к нему растворителем (раствор L-лизина). Адеметионин не следует смешивать с щелочными растворами и растворами, содержащими ионы кальция. Возможно внутримышечное или внутривенное введение (только струйно медленно!). Обращаем внимание, что проведение внутривенных капельных вливаний нежелательно из-за разрушения препарата на свету и нарушения технологии приготовления раствора. Поэтому ухищрение в виде обвертывания флакона капельницы черной бумагой неприемлемо.

Таблетки проглатывают целиком, не разжевывая, запивая небольшим количеством воды, оптимально между приемами пищи. Не следует применять препарат перед сном из-за выраженного тонизирующего действия.

Во всех ранних исследованиях адеметионин применяли парентерально (внутривенно или внутримышечно), что было связано с отсутствием его стабильной формы для перорального применения. Появление адеметионина в форме таблеток в значительной мере способствовало его развитию как фармацевтического средства и привело к более широкому применению. Исследования последних лет не показали каких-либо преимуществ одного пути введения адеметионина над другим [48], если доза препарата и способ введения назначены и выполняются адекватно.

Лечение обычно начинают с парентерального введения препарата с дальнейшим применением в форме таблеток или начиная с применения таблеток. Суточную дозу таблеток можно распределить на 2-3 приема. Готовить раствор для инъекций нужно непосредственно перед применением.

Начальная терапия. Внутримышечно или внутривенно: рекомендованная доза составляет 5-12 мг/кг массы тела в сутки. Начальная доза составляет 400 мг/сут., суточная доза не должна превышать 800 мг. Продолжительность начальной па-

рентеральной терапии составляет 15-20 дней при лечении депрессивного синдрома и до 2-х недель при лечении заболеваний печени.

Перорально: для приема внутрь следует применять препарат Гептрал® в форме таблеток кишечнорастворимых. Рекомендованная доза составляет 10-25 мг/кг массы тела в сутки. Обычная начальная доза составляет 800 мг/сутки (2 таблетки), общая суточная доза не должна превышать 1600 мг (4 таблетки).

Поддерживающая терапия: применять внутрь по 2-4 таблетки в сутки (800-1600 мг/сутки).

Продолжительность терапии зависит от тяжести и течения заболевания и определяется врачом индивидуально.

Поскольку дефицит витаминов группы В и фолиевой кислоты может приводить к снижению уровня адеметионина, у пациентов группы риска (с анемией, заболеваниями печени, беременностью, вероятностью витаминной недостаточности в связи с другими заболеваниями или диетой, например, у вегетарианцев или при ХАИ) следует провести стандартные анализы крови для оценки содержания витаминов в плазме. Если недостаточность обнаружена, рекомендуется прием препаратов группы В (особенно В₁₂ и В₆) и фолиевой кислоты до начала лечения адеметионином или одновременно с ним.

Какие основные направления лечения пациента? Прежде всего, это отказ от употребления спиртных напитков. Даже при сформировавшемся ЦП после прекращения принятия алкоголя происходит ремоделирование тканей цирротической печени и значительное улучшение прогноза продолжительности жизни. Так, у лиц, которые прекратили употребление алкоголя, и у которых не было кровотечения из варикозно-расширенных вен, желтухи или асцита, ЦП не влияет на показатели такого прогноза. Если пациенту самостоятельно не удастся отказаться от алкоголя, необходимо прибегнуть к помощи специалистов.

Особое внимание уделяется организации питания. У нашего больного ИМТ составляет 21,15 кг/м² (норма 20-24,9 кг/м²), что показывает смещение к нижней границе нормы. Пациенты с ХАИ, как правило, страдают дефицитом массы тела. В результате окисления 1 г этанола вырабатывается 7 ккал. Однако эти калории не имеют питательной ценности. Алкоголики получают большое количество энергии (500 мл водки обеспечивает примерно 1400 ккал), но не получают пластических веществ, что приводит к разрушению собственных белков и формирует трофическую недостаточность.

При составлении диеты пациенту необходимо обеспечить коррекцию нутритивного статуса. В этой связи следует сохранить энергетическую ценность пищи исходя из 40 ккал/кг и 1,0-2,0 г белка/кг. Дозу белка подбирают индивидуально в зависимости от степени печеночной энцефалопатии и переносимости. Предпочтение отдают белкам растительного происхождения и лактоальбу-

минам, поскольку они обладают лучшей переносимостью. В рационе должно быть ограничение животных жиров и достаточное количество углеводов, которые способны снижать концентрации аммиака и триптофана в плазме крови. Важно помнить, что восполнение дефицита витаминов группы В и фолиевой кислоты является залогом успешной реализации терапевтического действия адеметионина. Присутствующий дефицит витаминов и минералов следует учитывать и в плане лечения анемии и неврологических проявлений.

Витаминную недостаточность ликвидируют назначением комплекса витаминов группы В с дополнительным включением фолиевой и липоевой кислот. Из микроэлементов акцент делают на цинк и селен. Установлено, что дефицит цинка, который имеют 40% больных ЦП, значительно усиливает проявления печеночной энцефалопатии. Известно также, что алкогольдегидрогеназа является цинкзависимым ферментом [49]. Напомним, что при ХАИ следует исключить применение больших доз витамина А и потребление продуктов, обогащенных железом.

Обязательно проведение дезинтоксикационной терапии. Одной из первых стандартных процедур является санация кишечника. Это приобретает особое значение в случаях желудочно-кишечного кровотечения, пищевой перегрузки белком и запора. Эффективно применение высоких клизм, позволяющих очистить толстую кишку на максимальном протяжении, вплоть до слепой. Из медикаментозной терапии используют очищение толстого кишечника с помощью лактулозы. Параллельно назначают антибиотики, подавляющие бактерии, продуцирующие в кишечнике аммиак и другие токсины. В настоящее время предпочтение отдается антибактериальным препаратам с минимальными побочными эффектами – ципрофлоксацину и рифаксимину. Возможен вариант применение соответствующих инфузионных препаратов и энтеросорбентов.

В случаях высокой активности процесса используют кортикостероиды, что при АБП обосновано наличием аутоиммунного компонента. Имеются данные о положительном эффекте пентоксифиллина. Усилия терапии должны быть сосредоточены на профилактике и лечении известных осложнений ЦП.

Как и в других случаях патологии печени, при АБП следует использовать препараты гепатопротекторного действия. Для нашего пациента мы остановились на адеметионине, поскольку этот препарат решает основные задачи лечения – обеспечивает функциональное восстановление печени и головного мозга, а также способствует коррекции эмоциональных проблем, имеющих место в связи с злоупотреблением алкоголем и течением абстинентного синдрома. Однако выбор адеметионина не ограничивает использование одновременно других гепатопротекторов, представляющих средства патогенетической терапии. У каждого из них есть своя изюминка – присущие

ему механизмы и точки реализации позитивного терапевтического влияния. При необходимости адеметионин легко сочетается с препаратами этой группы без лекарственных взаимодействий. Одной из наиболее удачных комбинаций признаю сочетание адеметионина и урсодезоксихолевой кислоты.

Учитывая сопутствующую патологию, для нашего пациента в комплекс терапии целесообразно также включить неселективный β -блокатор пропранолол, ингибитор протонной помпы пантопразол, пробиотики, ферментный препарат с активностью по панкреатину 10 тыс.

Методом выбора при дальнейшем прогрессировании ЦП может стать трансплантация органа при условии минимум 6-месячной абстиненции.

Заключение. Таким образом, Гептрал® является компонентом заместительной терапии, восполняющей дефицит эндогенного адеметионина,

имеющего многовекторный механизм действия. Безусловно, в одной статье невозможно ответить на все вопросы, которые возникают у практикующих врачей и исследователей касательно этого препарата. Мы попытались собрать и систематизировать такую информацию при АБП и различных вариантах депрессии, прежде всего, соматогенной, выделив наиболее актуальные, на наш взгляд, теоретические и практические аспекты его применения.

Однако этим далеко не исчерпывается его потенциал. Гептрал® показан и при других острых и хронических заболеваниях печени. Интересным фактом является также то, что его назначение при остеоартритах уменьшает выраженность болевого синдрома, повышает синтез протеогликанов и приводит к частичной регенерации хрящевой ткани. А это значит, что впереди горизонты новых экспериментальных и клинических исследований.

Список использованной литературы

- Hardy M., Coulter I., Morton S.C. et al. S-Adenosyl-L-Methionine for Treatment of Depression, Osteoarthritis, and Liver Disease. Evidence Report/Technology Assessment Number 64 (Prepared by Southern California Evidence-based Practice Center under Contract No. 290-97-0001). AHRQ Publication No. 02-E034. Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality. October 2002. (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK36942/>)
- Ивашкин В.Т., Маевская М.В. Алкогольно-вирусные заболевания печени. – М.: Литтера, 2007. – 160 с.
- Краснов В.Н., Довженко А.Г., Салтыкова А.Г., Вельтишева Д.Ю., Холмогорова А.Б., Гаранян Н.Г. Организационная модель помощи лицам, страдающим депрессиями, в условиях территориальной поликлиники. Методические рекомендации №2000/107, МЗ Российской Федерации, Московский НИИ психиатрии, М., 2000; 10-11.
- Комкова И.И., Жаркова М.С., Маевская М.В. Новые направления в изучении алкогольной болезни печени. РЖГГК. 2011; Т.21; №6: 33-41.
- Mato J.M., Cámara J., Fernández de Paz J. et al. S-Adenosylmethionine in alcoholic liver cirrhosis: a randomized, placebo-controlled, double-blind, multicenter clinical trial. J Hepatol. 1999; Jun; 30(6): 1081-9.
- Bone-Larson C.L., Simpson K.J., Colletti L.M. et al. The role of chemokines in the immunopathology of the liver. Immunol Rev, 2000; 177: 8-20.
- Tsukamoto H., Lu S.C. Current concepts in the pathogenesis of alcoholic liver injury. FASEBJ. 2001; 15(8): 1335-49.
- Merrill A.H., Jr, Lingrell S., Wang E. et al. Sphingolipid biosynthesis de novo by rat hepatocytes in culture. Ceramide and sphingomyelin are associated with, but not required for, very low-density lipoprotein secretion. J. Biol. Chem. 1995; 270: 13834-41.
- Lieber C.S. S-adenosyl-L-methionine: its role in the treatment of liver disorders. Am J Clin Nutr 2002;76(5): 1183S-1187 S.
- Purohit V., Abdelmalek M.F., Barve S., Benevenga N.J., Halsted C.H., Kaplowitz N. et al. Role of S-adenosylmethionine, folate, and betaine in the treatment of alcoholic liver disease: summary of a symposium. Am J Clin Nutr 2007;86 (1): 14-24.
- Bottiglieri T., Godfrey P., Flynn T. et al. Cerebrospinal fluid S-adenosylmethionine in depression and dementia: effects of treatment with parenteral and oral S-adenosylmethionine. J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry, 1990, 53(12): 1096-1098.
- Anstee Q.M., Day C.P. S-adenosylmethionine (SAME) therapy in liver disease: A review of current evidence and clinical utility Journal of Hepatology 2012 v. 57: 1097-1109.
- Avila M.A., Berasain C., Torres L., Martín-Duce A., Corrales F.J., Yang H., Prieto J. et al. Reduced mRNA abundance of the main enzymes involved in methionine metabolism in human liver cirrhosis and hepatocellular carcinoma. J Hepatol. 2000;33: 907-14.
- Mato J.M., Alvarez L., Ortiz et. al. S-adenosylmethionine synthesis: molecular mechanisms and clinical implications. Pharmacol Ther., 1997; 73: 265-280.
- Lee T.D., Sada M.R., Mendler M.H., Bottiglieri T., Kanel G., Mato J.M. et al. Abnormal hepatic methionine and glutathione metabolism in patients with alcoholic hepatitis. Alcohol Clin Exp Res 2004;28 (1): 173-181.
- Duce A.M., Ortiz P., Cabrero C., Mato J.M. S-adenosyl-L-methionine synthetase and phospholipid methyltransferase are inhibited in human cirrhosis. Hepatology 1988;8 (1): 65-68.
- Cabrero C., Duce A.M., Ortiz P., Alemany S., Mato J.M. Specific loss of the high- molecular-weight form of S-adenosyl-L- methionine synthetase in human liver cirrhosis. Hepatology 1988;8 (6): 1530-1534.
- Song Z., Zhou Z., Chen T., Hill D., Kang J., Barve S. et al. S-adenosylmethionine (SAME) protects against acute alcohol induced hepatotoxicity in mice. J Nutr Biochem 2003;14 (10): 591-597.
- Colell A., Garcia-Ruiz C., Miranda M., Ardite E., Mari M., Morales A. et al. Selective glutathione depletion of mitochondria by ethanol sensitizes hepatocytes to tumor necrosis factor. Gastroenterology 1998; 115: 1541-1551.
- Barak A.J., Beckenhauer H.C., Tuma D.J., Badakhsh S. Effects of prolonged ethanol feeding on methionine metabolism in rat liver. Biochem Cell Biol 1987;65 (3): 230-233.
- Lieber C.S., Casini A., DeCarli L.M., Kim Cl., Lowe N., Sasaki R. et al. S-adenosyl-L- methionine attenuates alcohol-induced liver injury in the baboon. Hepatology 1990;11 (2): 165-172.
- Halsted C.H., Villanueva J.A., Devlin A.M., Niemela O., Parkkila S., Garrow T.A. et al. Folate deficiency disturbs hepatic methionine metabolism and promotes liver injury in the ethanol-fed micropig. Proc Natl Acad Sci USA 2002;99 (15): 10072-10077.
- Halsted C.H., Medici V. Vitamin-dependent methionine metabolism and alcoholic liver disease. Adv Nutr 2011;2 (5): 421-427.
- Lumeng L. The role of acetaldehyde in mediating the deleterious effect of ethanol on pyridoxal 5'-phosphate metabolism. J Clin Investig 1978;62: 286-293.
- Michalopoulos G.K., DeFrances M.C. Liver regeneration. Science 1997;276: 60-6.
- Hortelano S., Dewez B., Genaro A.M., Diaz-Guerra M.J.M., Bosca L. Nitric oxide is released in regenerating liver after partial hepatectomy. Hepatology 1995;21: 776-86.
- Rai R.M., Lee F.Y.J., Rosen A. et al. Impaired liver regeneration in inducible nitric oxide synthase-deficient mice. Proc Natl Acad Sci U S A 1998;95: 13829-34.
- Vendemiale G., Altomare E., Trizio T., Le Grazie C., Di Padova C., Salerno M.T. et al. Effects of oral S-adenosyl-L-methionine on hepatic glutathione in patients with liver disease. Scand. J. Gastroenterol. 1989 May;24(4): 407-15.

29. Altomare E., Vendemiale G., Marchesini G., Legrazie C., Di Padova C. Increased bioavailability of sulfated compounds after S-adenosylmethionine (SAME) administration to alcoholics. *Biomed Soc Aspects Alcohol Alcohol*. 1988;(805): 353-6.
30. Cibin M., Gentile N., Ferri M., Canton G., Legrazie C., Gallimberti L. S-adenosylmethionine (SAME) is effective in reducing ethanol abuse in an outpatient program for alcoholics. *Biomed Soc Aspects Alcohol Alcohol*. 1988;805: 357-60.
31. Chawla R.K., Gaetke L., McClain C.J. S-adenosylmethionine (Adomet) and plasma methionine clearance in alcoholic subjects. *Hepatology*. 1999; 30(4): 397A.
32. Corrales F., Paires M., Pliego M., Ortiz P., Moreno J., Puerta J. et al. Effect of S-adenosylmethionine treatment on methionine intolerance in alcoholic cirrhosis. *Journal of Hepatology*. 1991;13, Supplement 2:S111.
33. Diaz Belmont A., Dominguez Henkel R., Uribe Ancira F. [Parenteral S-adenosylmethionine compared to placebos in the treatment of alcoholic liver diseases]. *An Med Interna*. 1996 Jan;13(1):9-15.
34. Loguercio C., Nardi G., Argenzio F., Aurilio C., Petrone E., Grella A. et al. Effect of S-adenosyl-L-methionine administration on red blood cell cysteine and glutathione levels in alcoholic patients with and without liver disease. *Alcohol Alcohol*. 1994 Sep;29(5):597-604.
35. Trespi E., Vigoni R., Matti C., Colla C. TUDCA, UDCA and ademethionine (Ade) in the treatment of alcohol-induced liver damage. *J Hepatol*. 1997;26(Suppl. 1):128.
36. Mato J.M., C6mara J., Fern6ndez de Paz J., Caballerna L., Coll S., Caballero A. et al. S-adenosylmethionine in alcoholic liver cirrhosis: a randomized, placebo-controlled, double-blind, multicenter clinical trial. *J. Hepatol*. 1999 Jun;30(6): 1081-9.
37. Rambaldi A., Gluud C. S-adenosyl-L-methionine for alcoholic liver diseases. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006; Issue 2, No.: CD002235 (<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/cochrane/clsystrev/articles/CD002235/frame.html>).
38. Delle Chiaie R., Pancheri P., Scapicchio P. (2002) Efficacy and tolerability of oral and intramuscular S-adenosyl-L-methionine 1,4-butanedisulfonate (SAME) in the treatment of major depression: comparison with imipramine in 2 multicenter studies. *Am. J. Clin. Nutr.*, 76(5): 1172S-1176 S.
39. Pancheri P., Scapicchio P., Chiaie R.D. (2002) A double-blind, randomized parallel-group, efficacy and safety study of intramuscular S-adenosyl-L-methionine 1,4-butanedisulfonate (SAME) versus imipramine in patients with major depressive disorder. *Int. J. Neuropsychopharmacol.*, 5(4): 287-294.
40. Papakostas G.I., Alpert J.E., Fava M. (2003) S-adenosyl-methionine in depression: a comprehensive review of the literature. *Curr. Psychiatry Rep.*, 5(6): 460-466.
41. Carpenter D.J. (2011) St. John's wort and S-adenosyl methionine as «natural» alternatives to conventional antidepressants in the era of the suicidality boxed warning: what is the evidence for clinically relevant benefit? *Altern. Med. Rev.*, 16(1): 17-39.
42. Юрьев К.Л. Гептрал (адеметионин) — гепатопротектор и антидепрессант. *Укр. Мед. Часопис*. 2012;(187): 61-9.
43. Довідник лікарських засобів [Internet]. Київ: Державний Експертний Центр Міністерства охорони здоров'я України; 2012. Available from: <http://pharma-center.kiev.ua>
44. Морозов С.В., Кучерявый Ю.А. Гепатопротекторы в клинической практике: рациональные аспекты использования: пособие для врачей. Москва: 4TE Арт; 2011.
45. Levkovitz Y., Alpert J.E., Brintz C.E., Mischoulon D., Papakostas G.I. Effects of S-adenosylmethionine augmentation of serotonin-reuptake inhibitor antidepressants on cognitive symptoms of major depressive disorder. *J Affect Disord*. 2012 Feb;136(3):1174-8.
46. Levkovitz Y., Alpert J.E., Brintz C.E., Mischoulon D., Papakostas G.I. Effects of S-adenosylmethionine augmentation of serotonin-reuptake inhibitor antidepressants on cognitive symptoms of major depressive disorder. *Eur. Psychiatry*. 2012 Oct;27(7):518-21.
47. Papakostas G.I., Mischoulon D., Shyu I., Alpert J.E., Fava M. S-adenosyl methionine (SAME) augmentation of serotonin reuptake inhibitors for antidepressant nonresponders with major depressive disorder: a double-blind, randomized clinical trial. *Am J Psychiatry*. 2010 Aug;167(8):942-8.
48. Fiorelli G. S-adenosylmethionine in the treatment of intrahepatic cholestasis of chronic liver disease: a field trial. *Curr Ther Res Clin Exp*. 1999;60(6):335-48.
49. Шапошникова Н.А., Дроздов В.Н., Петраков А.В., Ильченко Л.Ю. Дефицит цинка и печеночная энцефалопатия у больных циррозом печени // *Гастроэнтерология. — Днепрпетровск*, 2007; Вып. 38: 191-196.

Надійшла до редакції 28.01.2015

THE PATIENT WITH ALCOHOLIC LIVER DISEASE AND DEPRESSION: THEORETICAL AND PRACTICAL ASPECTS OF HEPTRAL® APPLICATION (MEDICAL CASE)

M.B. Shcherbinina

Summary

The article presents an analysis of the clinical management of patients with chronic liver disease and theoretical reasoning of processes taking place at the same time. In the treatment of liver disease, ademethionine (S-adenosyl-L-methionine, trademark Heptral®, Abbott Laboratories SA) was found to be one of the most optimal drugs. The data on the drug based on the results of high-quality experimental and clinical studies, as well as recommendations for the practical use to achieve its maximum efficiency, were presented. In addition to liver disease, the most studied areas of therapeutic use of ademethionine are depression and osteoarthritis.

Keywords: patient, chronic liver disease, treatment, ademethionine (S-adenosyl-L-methionine), Heptral®.

Е.Г. Манжалій*, О.М. Бака

*Національний медичний
університет ім. О.О. Богомольця,
Лікарня для вчених Національної
академії наук України, м. Київ

ЛІКУВАННЯ ШКІРНОГО СВЕРБЕЖУ ПРИ ЗАХВОРЮВАННЯХ ПЕЧІНКИ

Резюме

В оглядовій статті наведено результати аналізу літературних джерел щодо свербіжів шкіри, який пов'язаний із хронічними захворюваннями печінки та має значний вплив на якість життя хворих. Проаналізовані його поширеність, причини появи, методи діагностики та лікування й відповідні групи антисвербіжних препаратів першої лінії – холестирамін та урсодезоксихолева кислота. За їх неефективності або розвитку побічних ефектів може застосовуватися рифампіцин або фенобарбітал, при значному свербіжі – антагоністи опіатів. Селективний інгібітор серотоніну сертралін можна призначати як терапію четвертої лінії. Поряд із патогенетичною терапією, безумовно, важливе значення має лікування основного захворювання, що спричинило холестази. За неефективності фармакотерапії можуть використовуватися альтернативні методи лікування, у тому числі трансплантація печінки.

Ключові слова

Свербіж, захворювання печінки, холестази, лікування.

Свербіж шкіри – один із найчастіших клінічних проявів холестази. Його поширеність при первинному біліарному цирозі (ПБЦ) є значно вищою, ніж при інших захворюваннях печінки. [18, 24]. За даними недавнього Інтернет-опитування, 69% пацієнтів із ПБЦ відчували свербіж. Свербіж передують діагнозу ПБЦ в 75% випадків. Поширеність таких захворювань, як ПБЦ складає 10-20 випадків на 100 000 населення, хворіють переважно жінки віком 40-60 років, поширеність первинного склерозуючого холангіту (ПСХ) – 1-4 випадки на 100 000 населення, частіше хворіють чоловіки (75% випадків) [2, 28].

Холестази поділяють на гострий і хронічний (>6 місяців), а також на внутрішньопечінковий і позапечінковий. Гепатоцелюлярні причини внутрішньопечінкового холестази включають прогресуючий внутрішньопечінковий холестази (ПВХ), вірусний гепатит, жирову хворобу печінки, виражений фіброз печінки, цироз; ПБЦ, ПСХ, Ig G4-асоційований холангіт (IAC) і мальформацію дуктальної пластинки.

У мультицентровому дослідженні 2520 пацієнтів з уперше діагностованим хронічним захворюванням печінки в 35% хворих було виявлено внутрішньопечінковий холестази [3], із них у 69% відмічалась клінічна симптоматика (у 64% – жовтуха, а у 22% – свербіж).

Типи ПВХ (1, 2, чи 3) розвиваються через виражені гомозиготні мутації в генах гепатобіліарних транспортерів фосфотидилсерину (ФС), жовчних

солей і фосфатидилхоліну (ФХ) відповідно. Помірні гетерозиготні варіанти мутації генів цих транспортерів – фактори ризику, які в сукупності з факторами зовнішнього середовища обумовлюють схильність до різних типів внутрішньопечінкового холестази, таких як: доброякісний рецидивуючий внутрішньопечінковий холестази (ДРВПХ або BRIC); холестази, що спричинений лікарськими ушкодженнями печінки (ЛУП або DILI); внутрішньопечінковий холестази вагітних (ВХВ) [14]. До лікарських препаратів, які сприяють розвитку внутрішньопечінкового холестази й, таким чином, свербіння, відносяться фенотіазини, толбутамід, еритроміцин, анаболічні стероїди, тестостерон, а також естрогени (оральні контрацептиви) і прогестерон. При холестазах, який обумовлений біліарним цирозом, обструкцією, прийомом лікарських препаратів або вагітністю, кореляція між рівнем жовчних кислот та їх солей у сироватці крові та інтенсивністю свербіння не доведена. Цікаво, що свербіж часто зустрічається при позапечінковій закупорці жовчних проток, коли їхній рівень підвищується незначно, але рідко відзначається при синдромі «сліпої петлі», коли підвищення рівня жовчних кислот є набагато вираженішим [2, 9].

Свербіж проявляється приблизно у чверті хворих із жовтяницею та в усіх хворих із ПБЦ. При холестатичному свербіжі унікальним є те, що він починається з долонь і підшав, що не спостерігається при інших захворюваннях. Вторинними шкірними ураженнями внаслідок важкого свербі-

© Е.Г. Манжалій, О.М. Бака

жу є гіперпигментація/гіпопигментація, ліхенізація, свербіжні вузлики й шрами. Хронічний свербіж починається більш інтенсивно в нічний час. Свербіж може бути важким без проявів на шкірі. Він може тривати всього кілька хвилин на добу або постійно протягом усього дня. Сверблячка може бути генералізованою у 25-50% пацієнтів або переважати на спині (70%), животі (46%), голові (44%) і кінцівках (43%). Кілька досліджень показали, що в жінок із холестазом свербіж починається перед менструацією, під час замісної гормональної терапії й на третьому триместрі вагітності. Болісний свербіж шкіри значною мірою порушує активність і працездатність хворого, часто позбавляє повноцінного сну, спричиняє депресію й, навіть, схильність до суїциду [18, 23, 25, 27].

Причини свербіжів при холестатичних захворюваннях печінки невідомі. У патогенезі свербіжів при холестазі розглядаються як підвищена стимуляція периферичних С-пруріцепторів шкіри жовчними кислотами й ендогенними опіатами, так і підвищення тону опіоїдних і дисбаланс серотонінових структур головного мозку [8, 13, 27]. При холестазі порушується екскреція в жовч різних сполук, які можуть викликати свербіж. На користь цієї теорії свідчить швидке зменшення свербіжів після відновлення прохідності жовчних шляхів при механічній жовтяниці, а також ефективність холестіраміну, який знижує всмоктування жовчних кислот у кишечнику. Найімовірнішим є те, що потенційні прурітогени синтезуються в печінці, оскільки прояви сверблячки зменшуються або повністю зникають при термінальній печінковій недостатності та лікуванні індукторами ферментів печінки (фенобарбітал і рифампіцин), які, мабуть, інактивують утворення прурітогенів у печінці [26].

Серед потенційних прурітогенів розглядаються жовчні кислоти, гістамін, серотонін та ендогенні опіати. Кожна з перерахованих речовин асоціюється з розвитком свербіжів, проте не відповідає критеріям універсального прурітогену при холестазі. Так, не виявлено кореляції між вираженістю свербіжів й концентрацією перерахованих факторів у сироватці крові. Тому в останні роки великого значення в патогенезі свербіжів надають дисбалансу опіоїдно- і серотинергічних структур головного мозку. Виходячи з цього, сучасна патогенетична терапія свербіжів при холестазі припускає пригнічення всмоктування потенційних прурітогенів у кишечнику та їх інактивацію в печінці й відновлення порушеного дисбалансу центральної нервової системи. Поряд із патогенетичною терапією безумовно важливе значення має лікування основного захворювання, що викликало холестаз [6].

При медикаментозному ураженні печінки з розвитком синдрому холестази відміна препарату, як правило, призводить до спонтанного при-

пинення свербіжів; аналогічна картина спостерігається при відновленні прохідності жовчних шляхів при механічній жовтяниці.

При хронічних аутоімунних захворюваннях печінки з розвитком дуктопенії (синдром зникаючих жовчних проток), насамперед ПБЦ і ПСХ, холестаз, зазвичай, незворотний, тому основне значення при лікуванні свербіжів надають патогенетичним методам.

Передбачається, що свербіж при холестазі, у тому числі й вторинному при ПБЦ, виявляється, щонайменше частково, за рахунок збільшення опіоїдної нейротрансмісії, у той час як інші дослідження підтверджують роль компонентів жовчі або підвищення рівня солей жовчних кислот у плазмі. Ця гіпотеза переконливо підтверджується тим, що при аплікації жовчі або солей жовчних кислот на екскоріюваний епідерміс виникає відчуття свербіжів, а лікування, спрямоване на елімінацію жовчних кислот з організму, наприклад дренування жовчовивідних шляхів у хворих із механічною жовтяницею, ефективно зменшує свербіж. Однак, порогові концентрації солей жовчних кислот, що необхідні для виникнення свербіжів при аплікації на екскоріювану шкіру, набагато перевищують ті, які створюються в шкірі при холестазі. Раніше стверджували, що інтенсивність свербіння більшою мірою корелює з вмістом жовчних кислот у шкірі або роговому шарі, ніж із концентрацією їх у плазмі, але в останні роки ця точка зору також була спростована. При цьому досліджували як загальний вміст, так і концентрацію окремих жовчних кислот [17, 24].

Лікування свербіжів є вторинним відносно холестази й може бути класифікованим відповідно передбачуваної мети використання.

Фармакотерапія. При лікуванні свербіжів застосовуються різні препарати, кожен з яких має свої переваги й недоліки (табл.)

Європейська та Американська асоціації по вивченню хвороб печінки однастайні у виборі препаратів для лікування холестатичного шкірного свербіжів [5, 10, 12]:

- **I лінія:** секвестранти жовчних кислот: холестірамін – 4 г 4 рази на добу (клас I, рівень B);
- **II лінія:** рифампіцин 150-300 мг/добу з можливим підвищення дози до 600 мг на добу (клас I, рівень A);
- **III лінія:** пероральні антагоністи опіатів: налтрексон 50 мг на добу (клас I, рівень A);
- **IV лінія:** сертралін (75-100 мг на добу) може бути використаний, коли інші є неефективними (клас I, рівень B).

У рекомендаціях EASL особливо відмічено, що за неефективності вказаних препаратів можуть бути використані експериментальні методи лікування та обговорюватися питання про ранню трансплантацію печінки.

Таблиця. Основні препарати в лікуванні свербіжів при холестазі

Препарат	Передбачуваний механізм дії	Схема застосування	Побічні ефекти
Урсодезоксихолева кислота	Знижує концентрацію токсичних кислот у печінці	15 мг/кг/добу за два прийоми	Рідко – диспепсичні явища
Холестирамін	Зменшує всмоктування жовчних кислот, можливо інших прурітогенів у кишечнику	Початкова доза 4 г всередину до і після сніданку, максимально 16 г/добу	Здуття живота, запори, зменшення всмоктування вітамінів і мікроелементів
Фенобарбітал	Індукція мікросомальних ферментів печінки і, ймовірно, інактивація синтезу прурітогенів	3 мг/кг/добу за два прийоми	Сонливість
Рифампіцин	Індукція мікросомальних ферментів печінки і, ймовірно, інактивація синтезу потенційних прурітогенів	При рівні білірубину сироватки > 3 мг/дл – 150 мг 2 р./день; при рівні білірубину сироватки < 3 мг/дл – 150 мг 3 р./день	Гепатотоксичність
Налоксон	Антагоніст опіатів	0,4 мг у вигляді болюсу, потім постійна інфузія 0,2 мкг/кг/хв	Реакція, що нагадує синдром відміни морфіну
Налтрексон	Антагоніст опіатів	50 мг всередину один раз на день (у перший день дозу ділять на два прийоми)	Реакція, що нагадує синдром відміни морфіну, можлива гепатотоксичність

Секвестрант жовчних кислот – холестирамін – для лікування гепатогенного свербіжів використовується багато десятиліть, хоча доказова база з приводу його застосування відсутня. Препарат ефективний також при справжній поліцистемії та уремії – станах, при яких рівень жовчних кислот істотно не підвищений. Холестирамін – іонообмінна смола, яка зменшує всмоктування аніонів і низки молекул (включаючи жовчні кислоти) у тонкому кишечнику та використовується для лікування гіперхолестеринемії. Інші смоли включають коlestипол і колесевалам. Існує консенсус про те, що холестирамін сприяє зменшенню свербіжів в багатьох пацієнтів із ПБЦ. Рекомендована доза холестираміну – 4 г/добу, максимальна доза – 16 г на день за 2-4 години до або після урсодезоксихолевої кислоти. Рекомендовано ранковий прийом. Загалом, холестирамін добре переноситься, хоча деякі пацієнти повідомляють про здуття живота, запор і діарею. Колестипол і колесевалам не були оцінені в контрольованих дослідженнях для лікування свербіжів при холестазі [22].

Зменшення свербіння спостерігається майже у 90% хворих, як правило, протягом перших кількох днів прийому препарату [26]. Однак цілий ряд побічних ефектів, насамперед, здуття живота, запори й порушення всмоктування жиророзчинних вітамінів із розвитком клінічної картини їх дефіциту обмежують застосування холестираміну. Крім того, холестирамін може порушувати всмоктування різних ліків, у тому числі урсодезоксихолевої кислоти, тироксину, дигоксину, оральних контрацептивів, тому між прийомом холестираміну й перелічених вище препаратів необхідно мінімальний 4-годинний інтервал [19, 22].

Рифампіцин є індуктором Х-рецепторів пре-гнану, які регулюють біосинтез, детоксикацію й транспорт токсичних жовчних кислот. Він використовувався для лікування свербіжів у хворих із ПБЦ у декількох клінічних дослідженнях [26] у дозі 150 мг на день, якщо білірубін був менший, ніж 3 мг/дл і 150 мг два рази на день, коли рівень

білірубину становив 3 мг/дл або вище. Механізм дії рифампіцину при шкірній сверблячці обумовлений його здатністю посилювати активність ферментів печінки, насамперед системи цитохрому Р450, що, ймовірно, призводить до пригнічення синтезу та інактивації потенційних прурітогенів у гепатоцитах, тому при холестазі рифампіцин, можливо, діє як симптоматично, так і патогенетично. Ефективність рифампіцину зберігається й при тривалому застосуванні (2 роки). Випадки гепатотоксичності рифампіцину при холестатичних захворюваннях печінки відносно рідкісні. Тим більше, що його призначення потребує обов'язкового біохімічного контролю показників печінки. Дія рифампіцину розвивається протягом місяця після початку лікування, його ефективність і безпека в одному з досліджень відзначена протягом 8 років безперервного прийому, у тому числі й у хворих, що не відповіли на лікування урсодезоксихолевою кислотою та холестираміном [7, 21].

Рифампіцин може усувати антидепресивний ефект інгібіторів зворотного захоплення серотоніну – тому ці препарати не повинні використовуватись одночасно.

Антагоністи опіатів – налоксон і налтрексон – мають виражену антипрурітогенну дію, що підкреслює важливу роль у патогенезі сверблячки активності ендогенних опіатів. Пероральні антагоністи опіатів (налтрексон), ймовірно, діють на свербіж за рахунок зниження опіоїдноергічної нейротрансмісії. Налоксон є одним із найпотужніших засобів у лікуванні свербіжів у хворих із холестазом і застосовується у вигляді внутрішньовенних інфузій, як правило, при вираженому свербінні, яке не купірується іншими препаратами [11, 26]. Синдром відміни опіоїдів – реакція, яка характеризується болями в животі, високим артеріальним тиском, тахікардією, відчуттям «мурашок на шкірі», нічними кошмарами й деперсоналізацією. Неможливо передбачити ситуації, коли може розвинути синдром відміни опіоїдів. Клінічний досвід свідчить про те, що пацієнти,

які мають виражений свербіж можуть мати вищий опіоїдноергічний тонус і є ризик інтенсивніших реакцій. Налтрексон у початковій дозі 50 мг може мати сильніший ефект, ніж передбачається, тому рекомендується починати з чверті (12,5 мг) таблетки на день і збільшувати на чверть кожні 3-7 днів, поки свербіж не зменшиться. Як альтернатива, пацієнти можуть бути госпіталізовані для внутрішньовенного введення розчину налоксону з подальшим прийомом перорального налтрексону й припиненням інфузії. Прийом препарату може бути подовжено або доза залишиться незмінною, якщо розвиваються ознаки синдрому відміни опіоїдів.

Гепатотоксичність для налтрексону – нехарактерна, але вона в деяких випадках відмічалась. У хворих із некомпенсованим захворювання печінки можуть накопичуватись метаболіти налтрексону, тому необхідне зниження дози препарату. Необхідність у використанні налтрексону в цих випадках не обов'язкова, оскільки свербіж, як правило, припиняється при прогресуванні захворювання печінки.

Антидепресанти. Є дані, що антидепресанти, включаючи селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну, мають протисвербіжний ефект. Сертралін у дозі 75-100 мг допомагає полегшити свербіж. Ефект не залежав від зменшення депресії. Селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну, ймовірно, впливають на перцепцію свербіж [16].

Урсодезоксихолева кислота (Урсохол) є також одним із основних засобів лікування пацієнтів із ПБЦ і ВХВ [7, 18, 19]. Потенційні механізми дії УДХК включають захист пошкоджених холангіоцитів від токсичних ефектів жовчних солей, стимуляцію зниженої гепатоцелюлярної та холангіоцелюлярної секреції, а також інгібування апоптозу гепатоцитів і призводить до зменшення вираженості свербіж у 30-40% хворих, але в низці випадків парадоксально асоціюється з посиленням свербіння, особливо на початку терапії [12] або, як правило, не впливає на свербіж, тому мають бути прописані додаткові препарати проти свербіж.

S-аденозилметионін, SAME. Зміна внутрішньопечінкового холестаза може частково пояснюватися зниженням вмісту фосфатидилхоліну та змінах у гепатоцелюлярних мембранах, що, у свою чергу, може бути наслідком зниження активності каскаду реакцій трансметилирування й синтезу адеметионіну (SAME), який призводить до нижчих концентрацій поліненасиченого фосфатидилхоліну й глутатіону. У цьому руслі були проведені дослідження, які показали, що SAME володіє захисним ефектом при внутрішньопечінковому холестазі. Потенціал SAME було уперше описано при ВХВ та естроген-обумовлених, лікарських й інших типах внутрішньопечінкового холестаза [20].

Антигістамінні препарати – фенобарбітурати та ондансетрон – більше не рекомендуються для лікування холестатичного свербіж через незначну ефективність і побічні ефекти.

Система серотоніну бере участь у нейротрансмісії ноцицептивних стимулів, що є обґрунтуванням для призначення ондансетрону (антагоніста серотонінових рецепторів 3 типу) для лікування свербіж при холестазі [10]. Як повідомляється в дослідженнях, які використовували тільки суб'єктивну методологію, ондансетрон (8 мг три рази на день) зменшує свербіж, пов'язаний із холестазом. Однак, дані досліджень, в яких застосовували поведінкову методологію та які включали пацієнтів із ПБЦ, дозволяють припустити, що ондансетрон має лише мінімальний терапевтичний вплив на свербіж [12].

Крім того, фенобарбітал та андрогени, які в деяких випадках використовуються при лікуванні сверблячки, спричиненої закупоркою жовчних проток, насправді не тільки не знижують, але й навіть підвищують рівень жовчних кислот у плазмі. Фенобарбітал використовувався в минулому, але має седативний ефект і викликає гіперплазію ясен.

Антигістамінні препарати можуть чинити неспецифічну протисвербіжну дію в пацієнтів із холестазом. Антигістамінно-опосередкований седативний ефект може допомогти пацієнтам спати, що дуже важко дається пацієнтам зі сверблячкою. Але сухість слизових оболонок, яка пов'язана з цим типом препаратів, може обмежити його використання в пацієнтів із ПБЦ і симптомами кератокон'юнктивіту [12].

Як лапароскопічні, так і лапаротомні операції не втрачають своєї актуальності. Але в більшості випадків європейські та американські колеги розглядають ендоскопічні способи лікування механічної жовтухи в якості методів першої лінії. Вибір способу усунення обструкції жовчних протоків залежить від причини виникнення жовтухи. Виділяють такі способи ендоскопічного втручання [4, 5, 15]: папілектomia (видалення утворень великого дуоденального соска); розсічення стриктури; усунення причини жовтухи (конкремент, паразити, стент); дилатація стриктури; стентування (пластиковими або металевими стентами); фотодинамічна терапія; ендоультрасонографічні (ЕУС) методики (холедохостомія, вірсунгостомія, дренажування кісти чи абсцесу).

При веденні пацієнтів зі свербіжем при ПСХ спочатку необхідно швидко визначити стриктуру, що домінує. При відсутності стриктури, що домінує тактика ведення пацієнтів зі свербіжем є аналогічною тактиці лікування при ПБЦ.

Рекомендації AASLD із ведення пацієнтів із ПСХ:

1. У пацієнтів із підвищенням білірубіну в сироватці та/або посиленням свербіж з прогресивним розширенням жовчних проток при

- візуальних дослідженнях, та/або холангіті рекомендовано виконання ендоскопічної ретроградної холангіографії (ЕРХ) для швидкого виключення стриктури, що домінує (1В).
- У хворих із домінуючими стриктурами на ПСХ рекомендовано первісне втручання з ендоскопічною дилатацією з/без стентування (1В).
 - У хворих зі стриктурами, що домінують, при ПСХ і за неефективного ендоскопічного втручання показане розширення жовчних шляхів шляхом проведення черезшкірної холангіографії з/без стентування (1В).
 - Рекомендовано виконувати щіточну цитологію та/або ендоскопічну біопсію, щоб виключити можливість розвитку злоякісних пухлин у стриктурах, що домінують (1В).
 - У пацієнтів із стриктурами, що домінують, рефрактерними до ендоскопічного та/або черезшкірного втручання, рекомендовано хірургічне лікування в окремих пацієнтів без вірусного цирозу С (1В).
 - Рекомендовано антимікробну терапію з корекцією непрохідності жовчних шляхів при стриктурах, що домінують, для ефективного лікування холангіту (1А).
 - У пацієнтів із рецидивуючим бактеріальним холангітом із метою профілактики рекомендовано використовувати антибіотики тривалої дії (1В).
 - У пацієнтів із рефрактерним бактеріальним холангітом рекомендується провести оцінку для проведення трансплантації печінки (1В).

Агоністи ядерних рецепторів. У 2011 році оголошено про успіх II фази клінічного дослідження препарату нового класу – обетихолевої кислоти (Obeticholic Acid (INT-747), яка є агоністом фарнесоїдних Х-рецепторів (Farnesoid X receptor (FXR)). Монотерапія цим препаратом у 59 хворих із первинним біліарним цирозом протягом 12 тижнів призводила до значного зниження лужної фосфатази порівняно з плацебо. Це найвірогідніший кандидат на місце нового ефективного препарату в лікуванні первинного біліарного цирозу.

Трансплантація печінки залишається єдиним методом лікування пацієнтів при прогресуючому перебігу захворювання та розвитку печінкової декомпенсації або малігнізації. На ранніших стадіях хронічних холестатичних захворювань в якості по-

казань для включення в лист очікування можуть розглядатися інвалідизуюча слабкість, резистентний шкірний свербіж, важкий остеопороз [12, 24].

Хворі з тяжким свербіжем мають ризик розвитку депресії, суїцидальних намагань і дій. Цих пацієнтів потрібно госпіталізувати для парентерального введення лікарських препаратів, включаючи антагоністи опіатів. Резистентний свербіж може бути показанням до трансплантації печінки.

До інших можливих методів купірування свербіжу відносяться екстракорпоральні методики: альбуміновий діаліз, плазмаферез.

Фізіотерапія: ультрафіолетове опромінення по 9-12 хвилин щодня в деяких випадках теж дозволяє зменшити шкірний свербіж і гіперпигментацію [28].

Дієта й модифікація способу життя. Дефіцит солей жовчних кислот у просвіті кишечника визначає особливості дієти при холестази. Великий вплив на зменшення свербіжу шкіри при захворюваннях печінки відіграє її правильний підбір. Харчування має бути збалансованим і повноцінним, на день – не менше 5 прийомів їжі. Важливо обмежити добову кількість тваринних жирів (не більше 50 г), перевагу краще віддавати рослинним жирам. При необхідності жировий компонент їжі може компенсуватися ентеральними сумішами, що містять середньоміркові тригліцериди, які перетравлюються й усмоктуються в кишечнику навіть за умови відсутності жовчних кислот. Стеаторея визначає необхідність збагачення їжі жиророзчинними вітамінами та кальцієм (або додатково їх призначення у вигляді препаратів). Існують рекомендації щодо обмеження споживання міді, оскільки вона накопичується при холестази в печінці, однак, вони є досить спірними [1].

Щоб зменшити свербіж при захворюваннях печінки, рекомендуються: режим обмеження фізичних і психоемоційних навантажень, аутогенне тренування, допомога психолога, корекція впливу психосоціального середовища тощо. За можливості необхідно виключити сильнодіючі лікарські препарати, які впливають на печінку. Важливим є також недопущення появи подряпин, оскільки вони стануть воротами для інфекції. Потрібно виключити й провокуючі фактори, такі як сухість шкіри, вживання алкоголю, спецій, а також температурні перепади зовнішнього середовища [1, 3].

Список використаної літератури

1. Лопаткина Т.Н., Абдурахманов Д.Т. Лечение кожного зуда при заболеваниях печени. Клиническая гематология. – 2006. – С. 47-48.
2. American Heart Association. Methodology Manual. http://www.heart.org/presenter.jhtml?identifier_3039683. Accessed February 2009.
3. Barnes L.B. The central nervous system activity profile of cholestatic pruritus / L.B. Barnes, M.D. Devous, T.S. Harris et al. // J. Hepatology. – 2009. – Vol. 50. – P. 375.
4. Chapman R. et al Diagnosis and management of primary sclerosing cholangitis / R. Chapman et al. // J. Hepatol. – 2010. – Vol. 51(2) – P. 661-678.
5. European Association for the Study of Liver // J. Hepatol. – 2009. – Vol. 51. – P. 237- 267.
6. Germain M. Correlation Between Uremic Pruritus Intensity and Quality of Life: A Report from the ITCH National Registry / M. Germain et al. // American Society of Nephrology. – 2008. – Abstract TH-PO798.
7. Gershwin M.E. Primary biliary cirrhosis: an orchestrated immune response against epithelial cells / M.E. Gershwin, A.A. Ansari, Mackay et al. // Immunol Rev. – 2000. – Vol. 174. – P. 210-225.

8. Grimstad O. Anti-interleukin-31-antibodies ameliorate scratching behaviour in NC/Nga mice: a model of atopic dermatitis / O Grimstad et al. // *Exp Dermatol.* – 2009. – Vol. 18(1). – P. 35-43.
9. Guyatt G.H. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations / G.H. Guyatt et al. // *BMJ.* – 2008. – Vol.336. – P. 924-926.
10. Heathcote E.J. Management of primary biliary cirrhosis The American Association for the Study of Liver Diseases practice guidelines / E.J. Heathcote // *Hepatology.* – 2000. – Vol.31(4). – P. 1005-1013.
11. Jones E.A. Flord opioid withdrawal-like reaction precipitated by naltrexone in a patient with chronic cholestasis / E. A. Jones, L.R. Dekker // *Gastroenterology.* – 2000. – Vol.118. – P. 431-432.
12. Keith D. et al. Primary biliary cirrhosis The American Association for the Study of Liver Diseases practice guidelines / D. Keith et al. // *Hepatology.* – 2009. – Vol. 50 (1). – P. 291-308.
13. Kremer A.E. Pathogenesis and treatment of pruritus in cholestasis / A.E. Kremer, U. Beuers, R. P. Oude-Elferink, T. Puhl // *Drugs.* – 2008. – Vol. 68(15). – P. 2163-2182.
14. Lammert F. // *J Hepatol.* – 2000. – Vol. 33. – P. 1012-1021.
15. Maggs J.R. An update on primary sclerosing cholangitis / J.R. Maggs, R.W. Chapman // *Curr Opin Gastroenterol.* – 2008. – Vol.24. – P. 377-383.
16. Mayo M.J. Sertraline as a first-line treatment for cholestatic pruritus / M.J. Mayo, I. Handem, S. Saldana, et al. // *Hepatology.* – 2007. – Vol. 45(3). – P. 666-674.
17. Namer B. Separate peripheral pathways for pruritus in man / B. Namer, R. Carr, L.M. Johaneck et al. // *J. Neurophysiol.* – 2008. – Vol. 100(4). – P.2062-2069.
18. Polat M. Generalized pruritus: a prospective study concerning etiology / M. Polat, P. Oztas, M.N. Ilhan et al. // *Am J. Clin Dermatol.* – 2008. – Vol. 9(1). – P. 39-44.
19. Puhl T. Ursodeoxycholic acid treatment of vanishing bile duct syndromes / T. Puhl, U. Beuers // *World J Gastroenterol.* – 2006. – Vol. 12(22). – P. 3487-3495.
20. Reddy B. Cowhage-evoked itch is mediated by a novel cysteine protease: a ligand of protease-activated receptors / B. Reddy // *J. Neurosci.* – 2008. – Vol. 23 – 28(17). – P. 4331-4335.
21. Rishe E. Itch in primary biliary cirrhosis: A patients' perspective / E. Rishe, A. Azarm, N.V. Bergasa // *Acta Derm Venereol.* – 2008. – Vol. 88.(1). – P. 34-37.
22. Rust C. Effect of cholestyramine on bile acid pattern and synthesis during administration of ursodeoxycholic acid in man / C. Rust, G. Sauter, M. Oswald et al. // *Eur. J. Clin. Invest.* – 2000. – Vol. 30. – P. 135-139.
23. Saray Y. Acquired perforating dermatosis: clinicopathological features in twenty-two cases. / Y. Saray, D. Seçkin, B. Bilezikçi // *J. Eur Acad Dermatol Venereol.* – 2006. – Vol. 20(6). – P. 679-688.
24. Ständer S. Clinical classification of itch: a position paper of the International Forum for the Study of Itch / S. Ständer, E. Weisshaar, T. Mettang et al. // *Acta Derm Venereol.* – 2007. – Vol. 87(4). – P. 291-294.
25. Souto E. The natural history of pruritus in patients with PBC and effects of medical therapy. E. Souto, R. Jorgensen, K. Lindor // *Hepatology.* – 2000. – Vol. 32. – P. 42A.
26. Tandon P. The efficacy and safety of bile Acid binding agents, opioid antagonists, or rifampin in the treatment of cholestasis-associated pruritus // P. Tandon et al. // *Am J Gastroenterol.* – 2007. – Vol. 102(7). – P. 1528-1536.
27. Wang H. Involvement of histamine 3 receptor in 5-HT-induced itch in rats / H. Wang et al. // *Journal of the American Academy of Dermatology* // 2007. – Vol. 56(2). – P. AB45.
28. Yosipovitch G. Definitions of itch. In: *Itch: basic mechanisms and therapy.* New York / G. Yosipovitch, M. W. Greaves, A. B. Fleischer, F. McGlone // 2004. – P. 2.

Надійшла до редакції 11.02.2015

TREATMENT OF SKIN ITCHING IN LIVER DISEASES

E.G. Manzhali, O.M. Baka

Summary

In the article shows that the itching that is associated with chronic liver diseases has a significant impact on the quality of life of patients. The main mechanisms responsible for itching, mostly still unclear. In the treatment of pruritus in patients with liver diseases with cholestasis first-line drugs are cholestyramine and ursodeoxycholic acid. In their ineffectiveness or the adverse effects development, rifampicin or phenobarbital can be used, with significant pruritus – opioid antahonists . The selective serotonin inhibitor sertaline can be administered as forth-line therapy.

Recent advances in understanding the pathogenesis of pruritus lead to new avenues for the development of more effective treatment strategies. Along with pathogenetic therapy certainly the important role plays the treatment of the disease wich caused cholestasis. When failure pharmacotherapy can be used alternative therapies, including liver transplantation.

Keywords: itch, liver disease, cholestasis, treatment.

В.І. Янченко, В.М. Богомаз

ДУ «Інститут епідеміології та інфекційних хвороб ім. Л.В. Громашевського НАМН України», м. Київ,
Національний медичний
університет ім. О.О. Богомольця,
м. Київ

ЛІКУВАННЯ СКЛАДНОГО КЛІНІЧНОГО ВИПАДКУ АУТОІМУННОГО ГЕПАТИТУ

Резюме

У роботі проаналізовано досвід лікування складного клінічного випадку аутоімунного гепатиту першого типу в дорослого чоловіка. Діагноз встановлено згідно з рекомендаціями Американської асоціації з вивчення захворювань печінки. Схема стартової терапії хворого відповідала міжнародним протоколам лікування аутоімунного гепатиту, проте потребувала корекції внаслідок неефективності та розвитку побічних дій цитостатику. За згодою пацієнта була використана альтернативна терапія, яка виявилась успішною, проте потребує подальшого дослідження стосовно її ефективності та безпеки.

Ключові слова

Аутоімунний гепатит, діагностика, лікування, мікофенолат мофетилу.

Аутоімунний гепатит (АІГ) є аутоімунним запальним захворюванням печінки невідомої етіології, що відноситься до рідкісних захворювань, не має патогномонічної симптоматики, швидко прогресує в цироз печінки з розвитком його ускладнень та стає причиною зниження якості життя, порушення працездатності та інвалідизації хворих. Надійних епідеміологічних даних щодо поширеності та захворюваності на АІГ у світі та в Україні немає [1]. АІГ має характерні імунологічні та патоморфологічні особливості, які важливі для встановлення діагнозу. Типовими проявами АІГ є зміни лабораторних показників: гіпербілірубінемія, висока активність печінкових ензимів, специфічна гістологічна картина, гіпергамаглобулінемія і наявність антитіл [1, 2, 3]. Втрата імунологічної толерантності вважається основним поясненням етіології захворювання [4, 5]. Жінки, незалежно від віку, частіше страждають на АІГ. Середній вік хворих на АІГ чоловіків становить 40 років, а жінок – 50 років [6]. Відомо, що в Західній Європі та Північній Америці та на Кавказі поширеність захворювання становить від 50 до 200 випадків на 1 000 000 населення [7]; щорічна захворюваність у північних європейців – 1,9 випадки на 100 000 осіб на рік [2, 3, 7]. Гостра маніфестація захворювання спостерігається у 25% пацієнтів. Блискавичний варіант перебігу трапляється рідко, але АІГ є можливим чинником гострої печінкової недостатності [5]. За нашими спостереженнями, на прогноз захворювання впливає вік (молоді пацієнти мають вищий ризик), наявність цирозу, від-

повідь на лікування (зниження активності запалення), кількість загострень після ремісії. Найчастішими симптомами АІГ є втома, млявість, жовтяниця, підвищена активність печінкових ензимів та біль у верхньому квадранті живота. Ускладнення хвороби (портальна гіпертензія, асцит, варикозне розширення вен стравоходу, гіперспленізм, енцефалопатія) можуть настати дуже швидко при природному перебігу захворювання. Діагноз АІГ розглядається в усіх пацієнтів із гострим або хронічним гепатитом невизначеної етіології, включаючи пацієнтів із гострим важким гепатитом [1].

Близько 25% пацієнтів хворих на АІГ мають позапечінкові імуноопосередковані симптоми, найчастішим з яких є біль у суглобах [5]. Діагностичні критерії були розроблені в 1993 році і допомагають встановити діагноз, тому що досі ні один клінічний і біохімічний тест не може автономно підтвердити АІГ [9, 10]. Ці критерії включають у себе гіпергамаглобулінемію, наявність аутоантитіл (антиядерні антитіла (ANA), антитіла до гладких м'язів (SMA) або анти-LKM1), типові гістологічні зміни; виключення інших причин гепатиту (віруси, токсини), виключення інших захворювань з аналогічними симптомами [9, 11]. Профіль аутоантитіл допомагає класифікувати АІГ за двома типами: типу 1 – SMA- і ANA-позитивні; тип 2 – анти-LKM1-антитіла-позитивні. Тип 1 АІГ описаний у дорослих і дітей, у той час як тип 2 є характерним для дітей і підлітків [12]. Запропонована система підрахунку балів для АІГ має чутливість від 97% до 100%. При наявності у хворих хронічного гепатиту С, специфічність для виключення АІГ знаходиться між 66% і 92% [8, 11].

Висока активність запалення (як прояв хвороби) і цироз печінки (як її наслідок) є основними чинниками, що визначають природний перебіг та прогноз АІГ. Без лікування смертність хворих протягом 10 років сягає 90%. За результатами біопсії печінки, у 17% пацієнтів із перипортальним запаленням і 82% пацієнтів із мостоподібним некрозом або множинними лобулярними некрозами цироз печінки формується протягом 5 років після встановлення діагнозу АІГ [3]. Є повідомлення, згідно з якими до 58% хворих вмирають протягом 5 років після виявлення АІГ [3, 5]. Діагностичні критерії потребують конкретизації для різних етнічних груп, тому що гетерогенні клінічні фенотипи та результати лікування в різних груп можуть відрізнятися [13-15]. Це може бути зумовлено антигенним впливом, різними варіантами імунної відповіді, генетичною схильністю, культурними, соціальними та економічними чинниками [15]. На думку A.J. Czaја, у складних випадках діагноз може бути відкладено до лікування хворого кортикостероїдами [15]. Профіль людського лейкоцитарного антигену (HLA-профіль) визначає клінічний перебіг АІГ: HLA DR3 пов'язаний із більш важким захворюванням; HLA DR4 – з дебютом хвороби в більш пізньому віці і більш м'яким виходом з АІГ [5]. HLA-DRB1-локус, особливо, алелі HLA DR3 (DRB1 * 0301) і DR4 (DRB1 * 0401) пов'язані з АІГ першого типу, що характерно для європейської та північноамериканської популяцій та відповідають найсильнішій генетичній асоціації з АІГ. Вони включені в діагностичну систему скринінгу, запропоновану IAHG (Міжнародна група з вивчення аутоімунного гепатиту) [16]. Є повідомлення, що генетичний профіль визначає відповідь на лікування: хворі, які не дали клінічної відповіді на кортикостероїдну терапію, зазвичай мають алелі DRB1 * 0301 [17]. АІГ, залишений без лікування, може призвести до цирозу, печінкової недостатності та смерті [17]. Смертність зменшується при застосуванні імуносупресивної терапії. Преднізолон у монотерапії або в асоціації з азатиоприном курсом від 6 до 12 місяців є першим засобом у зменшенні клінічної симптоматики, лабораторної та гістологічної маніфестації у хворих на АІГ [1, 5, 17, 18]. Стандартна терапія призводить до повної біохімічної відповіді в 77% хворих при тривалості курсу до 6 місяців [19], зменшує частоту печінкового фіброзу [20] і продовжує тривалість життя хворих з АІГ на 20 років у 80% випадків [21]. Рання діагностика хвороби і своєчасно призначене лікування АІГ, тривалість терапії до повного регресу запалення, запобігання ускладнень та їх правильне лікування може поліпшити результати сучасної терапії АІГ [22]. Згідно з роботою A.J. Czaја, основним прогностичним чинником є відповідь на кортикостероїдну терапію, а швидке прогресування захворювання виникає тоді, коли лікування не проводиться або відкладене [18]. Між пацієнтами з неефективним лікуванням (загалом – 22% хворих) поділ відбувся таким чином: у 5%

випадків лікування було відкладене за рахунок токсичності останнього, у 7% – мала місце рефрактерність захворювання, у 10% – недостатня відповідь на лікування [3]. Рецидиви після відміни препарату виникають досить часто (50-86%) [3, 23]. Для лікування АІГ використовують кортикостероїди в різних дозуваннях залежно від тяжкості захворювання [1, 3, 17], при виникненні побічних явищ і рефрактерності найчастіше застосовують мікофенолат мофетилу [24-31] та буденосонід [32].

Залишається актуальним пошук інших препаратів і схем лікування АІГ. Повна біохімічна ремісія визначає результат лікування, оптимізація терапії впливає на прогноз та якість життя пацієнта [1, 3, 17]. У розвинених країнах трансплантація печінки замінює емпіричну лікарську терапію в декомпенсованих пацієнтів [22].

Матеріали та методи

Пацієнт був обстежений на інфікованість вірусними гепатитами А, В, С, D та вірусом імунодефіциту людини (HIV) згідно з міжнародними протоколами [33-35]. Клініко-лабораторні показники пацієнта були оцінені за бальною системою за протоколом Міжнародної групи з вивчення АІГ [36] та згідно з останніми рекомендаціями Американської асоціації з вивчення захворювань печінки (AASLD) [3]. У шкалу оцінки входять показники біопсії печінки, але в даному випадку було неможливо виконати біопсію печінки безпечно. Стан хворого при госпіталізації був важкий і ускладнений ДВЗ-синдромом, що є протипоказанням для проведення біопсії печінки. Тому для оцінки активності гепатиту вирішено було використати неінвазивний клініко-лабораторний тест. Враховуючи гострий початок і тривалість захворювання, загальновідомі «Acti-Test» та «Fibro-Test» не використовувались, оскільки гостре захворювання печінки автори вважають протипоказанням для його використання [37]. Оцінка активності АІГ здійснювалась комп'ютерною програмою «MorphoBioTest» [38] у версії «AktiLiv». Активність гепатиту оцінювалась за шкалою Knodell у модифікації Desmet: ІГА (індекс гістологічної активності) 1-3 – мінімальна клінічна активність; ІГА – 4-8 – низька клінічна активність; ІГА – 9-12 – помірна клінічна активність; ІГА – 13-18 – висока клінічна активність [39, 40]. Для гострого АІГ характерна висока гістологічна активність [2, 3], тобто при АІГ ІГА повинен бути більшим 13 балів. Дослідження сироватки крові на аутоантитіла виконувалось у лабораторії Medizinische Diagnostische Institute (м. Берлін, Німеччина).

Клінічний випадок

Пацієнт Р., 35 років, мешканець України, чоловік, був госпіталізований вперше 4.04.2014 р. з підозрою на тяжкий перебіг гострого вірусного гепатиту. Хворий скаржився на виражену загальну слабкість, жовтяницю, ахолічний стілець, тяжкість у

правому підребер'ї, знижений апетит, підвищення температури тіла, кровотечі з носу, поодинокі крововиливи під шкіру. З анамнезу відомо, що пацієнт вважав себе хворим із лютого 2014 р., коли вперше звернувся до лікаря-інфекціоніста за місцем проживання. При зверненні він скаржився на загальну слабкість і швидку стомлюваність, тяжкість у правому підребер'ї, зміну кольору сечі, іктеричність склер. Його було госпіталізовано в місцеве інфекційне відділення, де в нього було виключено гепатит В (HbsAg у сироватці крові негативний) та гепатит С (сумарні анти-HCV антитіла в сироватці крові негативні). Хворому протягом 10 днів була проведена дезінтоксикаційна терапія, терапія глюкокортикоїдами, які не дали бажаного результату. Хворого було виписано з місцевого стаціонару з рекомендаціями подальшого обстеження і лікування в Києві. На момент виписки у хворого були такі біохімічні показники: 17.03.2014 р.: білірубін загальний – 155,0 мкмоль/л, прямий білірубін – 76,7 мкмоль/л, аланінамінотрансфераза (АлАТ) – 1146,0 од/л (норма – до 41,0), аспартатаміно-трансфераза (АсАТ) – 922,0 од/л (норма – до 37,0). Згідно з висновком ультразвукового дослідження від 15.03.2014 р.: «Розміри печінки в межах норми, паренхіма печінки середньої ехогенності, гомогенна. Ворітна вена, загальна жовчна протока, нижня порожниста вена – не розширені. Розширення внутрішньопечінкових жовчних проток, спленомегалія – 139,0х57,0 мм, потовщення стінки жовчного міхура як ознака некалькульозного холециститу».

З анамнезу пацієнта відомо про наявність системного червоного вовчак в матері. Вживання алкоголю, гепатотоксичних речовин та професійні інтоксикації хворий заперечував.

При фізикальному дослідженні в день госпіталізації було виявлено нормальні розміри печінки, незначне збільшення селезінки (на 1,0 см від нижнього краю реберної дуги) при дуже вираженій жовтяниці шафранового відтінку. Зі сторони інших органів і систем патологічних змін знайдено не було. Хворому було зроблено ультразвукове дослідження, при якому було виключено механічну жовтяницю та органічну патологію жовчовивідних шляхів і підшлункової залози. Загальноклінічний аналіз крові не мав особливостей. За результатами вірусологічних маркерів повторно виключено гепатит В (анти-HBcor Ig сумарні), гепатит С (анти-HCV Ig сумарні -), гепатит А (анти-HAV Ig M). Результати визначення аутоімунних антитіл за 01.04.2014 р.: ANA – висота титру 1:5120, при нормі < 1:80. Біохімічні показники крові від 04.04.2014 р.: білірубін загальний – 515,0 мкмоль/л, прямий білірубін – 402,0 мкмоль/л, АлАТ – 1347,0 од/л (норма – до 41), АсАТ – 986,0 од/л (норма – до 37,0), γ-глутамілтранспептидаза – 165,0 од/л (норма – до 61,0), лужна фосфатаза – 76 од/л (норма – до 129,0), сечовина – 5,5 ммоль/л (норма – до 8,0), креати-

нін – 63,9 мкмоль/л (норма – до 106,0), глюкоза – 5,0 ммоль/л (норма – до 6,6). Розрахований ІГА становив 18 балів (висока активність процесу), що характерно для гострого АІГ. За розрахунком за протоколом Міжнародної групи з вивчення АІГ отримали 16 балів, що підтверджувало остаточний діагноз АІГ (>15 балів) згідно з рекомендаціями AASLD. Також у хворого були наявні зміни коагулограми, що було розцінено як ДВЗ-синдром: протромбіновий час (ПЧ) – 15,3 с (норма – 9,8-12,1), протромбіновий індекс (ПТИ) – 50% (норма – 70,0-130,0%), міжнародне нормалізоване відношення (МНВ) – 1,4 (норма – до 1,0), активований частковий тромбопластичний час (АЧТЧ) – 27 с (норма – 22,7-31,8), тромбіновий час (ТЧ) – 22,3 (норма – 14,0-21,0), фібриноген – 1,1 г/л (норма – 1,8-3,5), кількість тромбоцитів була 210×10^9 /л. Перераховане вище потребувало негайної медикаментозної корекції. Згідно з протоколом, кортикостероїдна терапія має бути розпочата в пацієнтів із рівнями сироваткових АсАТ або АлАТ більше, ніж 10 норм, як мінімум 5 норм поєднано з рівнем сироваткових γ-глобулінів у 2 рази вище за норму та/або гістологічними показниками мостоподібних або мультилобулярних некрозів [1]. Призначення схеми терапії ускладнювалось невдалим початком кортикостероїдної терапії у невідомих дозах (достовірно не можна було встановити на момент прибуття хворого). Тому було прийнято рішення про початок терапії з 04.04.2014 р. метилпреднізолоном у дозі 1000,0 мг внутрішньовенно краплинно протягом трьох днів, потім – 500,0 мг протягом трьох днів, потім – 375 мг протягом трьох днів, потім – 250 мг протягом 3 днів, потім – 125 мг протягом 3 днів. Враховуючи позитивну динаміку зниження показників активності гепатиту і порушень білірубінзв'язуючої функції печінки (табл.), з 16.04.2014 р. хворого перевели на стандартну схему «преднізолон + азатіоприм» для лікування тяжкого перебігу АІГ. Таким чином, хворий приймав пероральний преднізолон у дозі 30,0 мг та 50,0 мг азатіоприму на добу протягом тижня із запланованим поступовим зменшенням дози преднізолону на 10 мг на другому, третьому та четвертому тижнях та прийомом на п'ятому 20,0 мг преднізолону з 50,0 мг азатіоприму, на шостому – 10 мг + 50,0 мг азатіоприму. Проте у хворого з 29.04. 2014 р. ми бачимо зупинку зниження АлАТ та підвищення загального білірубіну (табл.). Крім того, у хворого протягом останнього тижня лікування за обраною схемою була наявна нудота та блювота, що було розцінено як несприятлива дія азатіоприму. Згідно з міжнародними рекомендаціями, при відсутності відповіді на лікування мікофенолат мофетилу або циклоспорин були найбільш частіше емпірично використані як альтернативне лікування. Мікофенолат мофетилу (2 г на день перорально) є найбільш перспективним поточним препаратом (клас IIa, рівень С) [3, 41].

Рішенням консилиуму азатіоприм було замінено на мікофенолат мофетилу в дозі 150,0 мг, із поступовим зниженням дози преднізолону на 5,0 мг на тиждень, але зі збереженням дози 150,0 мг мікофенолату мофетилу. У хворого отримана попередня згода на застосування мікофенолату мофетилу з урахуванням світового досвіду його використання при вказаній патології. Етичний комітет медичного закладу не заперечував застосування даного препарату у хворого. Додатково до зазначеної схеми пацієнт отримував у стаціонарі патогенетичну терапію: альбумін 10% – 100,0 мл №3, рефортан 10% – 500,0 мл, реосорбілакт – 500,0 мл, глутаргін 40% – 10,0 мл – все внутрішньовенно краплинно. Протягом лікування у хворого було ускладнення імуносупресорної терапії – правобічний підшкірний парапроктит, який під прикриттям антибіотиків (цефтриаксон 1,0 г 2 рази на добу протягом 10 днів) та флюконазолу (100,0 мг через день протягом 10 днів) та після хірургічного лікування завершився одужанням.

Хворого зі значним покращанням загального стану, відсутністю скарг на слабкість, кровотечу та зі значним зменшенням жовтяниці та покращанням клініко-лабораторних показників (див. табл., показники 05.05.2014 р.) було виписано зі стаціонару. Діагноз при виписці: «Гострий АІГ першого типу (ANA-позитивний) (K73.2), високої активності за наявності цитолітичного синдрому, спленомегалії, жовтяниці». Ускладнення: «ДВЗ-синдром. Диспротеїнемічний синдром. Астенічний синдром». Супутні хвороби: «Хронічний гастрит. Правосторонній парапроктит». Рекомендовано амбулаторно поступове зниження преднізолону під контролем біохімічних показників із збереженням 150,0 мг мікофенолату мофетилу.

При повній нормалізації біохімічних показників, не маючи скарг на здоров'я, пацієнт із власної ініціативи відмінив собі терапію в червні, що призвело до загострення хвороби: загальний білірубін зріс до 102,2 мкмоль/л, прямий білірубін – 82,1 мкмоль/л, АлАТ – 322 од/л (норма – до 41), АсАТ – 224 од/л (норма – до 37). Хворому було призначено схему з будесонідом 9,0 мг на день та 150,0 мг мікофенолату мофетилу. Лише через півтора місяця нам вдалося знову нормалізувати показники біохімічної активності запального процесу. Врахо-

вуючи перебіг хвороби, ми поступово відмінили будесонід, але подовжили прийом 150,0 мг мікофенолату мофетилу. Лікування триває до цього часу під контролем біохімічних показників раз на 2-3 тижні. Первинна мета лікування АІГ, а саме – клінічна ремісія симптомів із повним біохімічним усуненням запалення, досягнута. Кінцевою метою є стійка ремісія без необхідності в медикаментозній терапії. Ремісія вважається досягнутою при усуненні симптомів, нормалізації рівнів сироваткових амінотрансфераз, білірубину, γ -глобуліну/IgG та поліпшенні гістології печінки до нормалізації або до легкого портального гепатиту [1].

Висновки

Наведене клінічне спостереження дозволяє нам зробити ряд висновків та рекомендацій:

1. Лікування АІГ повинно призначатись залежно від тяжкості захворювання, анамнезу хвороби та фармакотерапевтичного анамнезу, що потребує ретельного ведення медичної документації для забезпечення наступності надання медичної допомоги.
2. Лікування АІГ, яке призначається згідно з міжнародними клінічними настановами, повинно систематично оцінюватись лікарем із точки зору клініко-лабораторної ефективності, ускладнень та побічних явищ.
3. Враховуючи агресивний характер ураження печінки при АІГ, для забезпечення безперервності терапії необхідно докласти зусиль для збереження повної прихильності хворого до терапії.
4. Використана альтернативна терапія ускладненого АІГ з високою активністю була успішною і потребує подальшого дослідження стосовно її ефективності та безпеки.

Наш досвід свідчить, що більшість пацієнтів з АІГ мають сприятливу відповідь на лікування преднізолоном і азатіоприном, хоча в деяких пацієнтів із рефрактерним АІГ або агресивним перебігом хвороби доводиться застосовувати альтернативні варіанти імуносупресивної терапії. Тривають експериментальні дослідження нових препаратів, які потенційно покращують шанси пацієнтів на ремісію АІГ. Вважаємо за необхідне провести подальші спостереження з даного питання.

Таблиця. Динаміка зміни біохімічних показників хворого з оцінкою ІГА за R. Knodell

Дата	Білірубін загальний (мкмоль/л)	Білірубін прямий (мкмоль/л)	Загальний білок (г/л)	Альбумін (%)	АлАТ (од/л)	ПТІ (%)	Еритроцити ($\times 10^{12}/л$)	Hb (г/л)	Лейкоцити ($\times 10^9/л$)	Л-ф %	ІГА (бали)
01.04.2014 р.	515,0	402,0	59,1	35,0	1352,0	50	4,1	118	8,0	8,0	18,0
07.04.2014 р.	383,8	339,2	60,9	37,6	823,	63	4,4	133	12,3	8,0	12,0
10.04.2014 р.	288,1	234,8	56,1	35,2	358,0	71	4,2	127	10,5	8,0	10,0
15.04.2014 р.	165,1	130,7	50,3	32,9	224,0	71	3,9	121	13,7	6,0	8,0
19.04.2014 р.	148,7	116,7	53,2	36,4	153,0	90	3,9	122	14,1	5,0	6,0
23.04.2014 р.	149,7	112,2	53,0	37,0	135,0	103	3,7	118	11,0	5,0	6,0
29.04.2014 р.	163,2	106,1	61,0	43,0	135,0	105	3,9	126	9,4	9,0	5,0
05.05.2014 р.	101,0	74,9	57,4	37,0	94,0	105	3,8	121	9,9	3,0	5,0

Список використаної літератури

1. Аутоімунний гепатит: Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги. – Режим доступу: http://www.moz.gov.ua/docfiles/dn_20141106_0826_dod_ukr_ag.pdf
2. Czaja A.J. Diagnosis, pathogenesis, and treatment of autoimmune hepatitis after liver transplantation / A.J. Czaja // *Dig. Dis. Sci.* – 2012. – Vol. 57. – P. 2248-2266.
3. Diagnosis and management of autoimmune hepatitis / M.P. Manns, A.J. Czaja, J.D. Gorman [et al.] // *Hepatology*. – 2010. – Vol. 51. – P. 2193-2213.
4. Pathogenesis of autoimmune hepatitis / R. Liberal, M.S. Longhi, G. Mieli-Vergani, D. Vergani // *Best Pract. Res. Clin. Gastroenterol.* – 2011. – Vol. 25. – P. 653-664.
5. Manns M.P. Therapeutic strategies for autoimmune hepatitis / M.P. Manns, C.P. Strassburg // *Dig. Dis.* – 2011. – Vol. 29. – P. 411-415.
6. Impact of gender on the long-term outcome and survival of patients with autoimmune hepatitis / T. Al-Chalabi, J.A. Underhill, B.C. Portmann [et al.] // *J. Hepatol.* – 2008. – Vol. 48. – P. 140-147.
7. Strassburg C.P. Therapy of autoimmune hepatitis / C.P. Strassburg, M.P. Manns // *Best Pract. Res. Clin. Gastroenterol.* – 2011. – Vol. 25. – P. 673-687.
8. Treatment options for autoimmune hepatitis: a systematic review of randomized controlled trials / M.M. Lamers, M.G. van Oijen, M. Pronk, J.P. Drenth // *J. Hepatol.* – 2010. – Vol. 53. – P. 191-198.
9. Simplified criteria for the diagnosis of autoimmune hepatitis / E.M. Hennes, M. Zeniya, A.J. Czaja [et al.] // *Hepatology*. – 2008. – Vol. 48. – P. 169-176.
10. Krawitt E.L. Clinical features and management of autoimmune hepatitis / E.L. Krawitt // *World J. Gastroenterol.* – 2008. – Vol. 14. – P. 3301-3305.
11. Teufel A. Update on autoimmune hepatitis / A. Teufel, P.R. Galle, S. Kanzler // *World J. Gastroenterol.* – 2009. – Vol. 15. – P. 1035-1041.
12. Autoimmune hepatitis: Contrasts and comparisons in children and adults – a comprehensive review / A. Floreani, R. Liberal, D. Vergani, G. Mieli-Vergani // *J. Autoimmun.* – 2013. – Vol. 46. – P. 7-16.
13. Czaja A.J. Review article: the management of autoimmune hepatitis beyond consensus guidelines / A.J. Czaja // *Aliment. Pharmacol. Ther.* – 2013. – Vol. 38. – P. 343-364.
14. Present status of autoimmune hepatitis in Japan: a nationwide survey / M. Abe, T. Mashiba, M. Zeniya [et al.] // *J. Gastroenterol.* – 2011. – Vol. 46. – P. 1136-1141.
15. Czaja A.J. Autoimmune hepatitis in diverse ethnic populations and geographical regions / A.J. Czaja // *Expert Rev. Gastroenterol. Hepatol.* – 2013. – Vol. 7. – P. 365-385.
16. Autoimmune hepatitis: a comprehensive review / R. Liberal, C.R. Grant, G. Mieli-Vergani, D. Vergani // *J. Autoimmun.* – 2013. – Vol. 41. – P. 126-139.
17. Gleeson D. British Society of Gastroenterology (BSG) guidelines for management of autoimmune hepatitis / D. Gleeson, M.A. Heneghan // *Gut*. – 2011. – Vol. 60. – P. 1611-1629.
18. Czaja A.J. Advances in the diagnosis, pathogenesis and management of autoimmune hepatitis / A.J. Czaja, M.P. Manns // *Gastroenterology* – 2010. – Vol. 139. – P. 58-72.
19. Treatment response in patients with autoimmune hepatitis / C. Schramm, C. Weiler-Normann, C. Wiegand [et al.] // *Hepatology* – 2010. – Vol. 52. – P. 2247-2248.
20. Czaja A.J. Decreased fibrosis during corticosteroid therapy of autoimmune hepatitis / A.J. Czaja, H.A. Carpenter // *J. Hepatol.* – 2004. – Vol. 40. – P. 646-652.
21. Roberts S.K. Prognosis of histological cirrhosis in type 1 autoimmune hepatitis / S.K. Roberts, T.M. Therneau, A.J. Czaja // *Gastroenterology*. – 1996. – Vol. 110. – P. 848-857.
22. Czaja A.J. Difficult treatment decisions in autoimmune hepatitis / A.J. Czaja // *World J. Gastroenterol.* – 2010. – Vol. 16. – P. 934-947.
23. Czaja A.J. Autoimmune hepatitis: focusing on treatments other than steroids / A.J. Czaja // *Can. J. Gastroenterol.* – 2012. – Vol. 26. – P. 615-620.
24. Richardson P.D. Mycophenolate mofetil for maintenance of remission in autoimmune hepatitis in patients resistant to or intolerant of azathioprine / P.D. Richardson, P.D. James, S.D. Ryder // *J. Hepatol.* – 2000. – Vol. 33. – P. 371-375.
25. Mycophenolate mofetil for the treatment of autoimmune hepatitis in patients refractory to standard therapy / S.M. Devlin, M.G. Swain, S.J. Urbanski, K.W. Burak // *Can. J. Gastroenterol.* – 2004. – Vol. 18. – P. 321-326.
26. Brunt E.M. Histological changes after the use of mycophenolate mofetil in autoimmune hepatitis / E.M. Brunt, A.M. Bisceglie // *Hum. Pathol.* – 2004. – Vol. 35. – P. 509-512.
27. Transplant immunosuppressive agents in non-transplant chronic autoimmune hepatitis: the Canadian association for the study of liver (CASL) experience with mycophenolate mofetil and tacrolimus / N. Chatur, A. Ramji, V.G. Bain [et al.] // *Liver Int.* – 2005. – Vol. 25. – P. 723-727.
28. Czaja A.J. Empiric therapy of autoimmune hepatitis with mycophenolate mofetil: comparison with conventional treatment for refractory disease / A.J. Czaja, H.A. Carpenter // *J. Clin. Gastroenterol.* – 2005. – Vol. 39. – P. 819-825.
29. Mycophenolate mofetil in autoimmune hepatitis patients not responsive or intolerant to standard immunosuppressive therapy / Yu.I. Inductivo, A. Adams, R.G. Gish [et al.] // *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* – 2007. – Vol. 5. – P. 799-802.
30. Mycophenolate mofetil as second line therapy in autoimmune hepatitis? / Y.H. Hennes, C. Schramm, U. Denzer [et al.] // *Am. J. Gastroenterol.* – 2008. – Vol. 103. – P. 3063-3070.
31. Mycophenolate mofetil for autoimmune hepatitis: a single practice experience / D.C. Wolf, L. Bojito, M. Facciuto, E. Lebovics // *Dig. Dis. Sci.* – 2009. – Vol. 54. – P. 2519-2522.
32. Danielsson A. Oral budesonide for treatment of autoimmune chronic active hepatitis / A. Danielsson, H. Prytz // *Aliment. Pharmacol. Ther.* – 1994. – Vol. 8. – P. 585-590.
33. Giret M.T.M. GBV-C: state of the art and future prospects / M.T.M. Giret, E.G. Kallas // *Current HIV/AIDS Reports*. – 2012. – Vol. 9. – P. 26-33.
34. In the practice guideline «Diagnosis, Management, and Treatment of Hepatitis C: An Update» // *Hepatology* – 2009. – Vol. 49. – P. 1335-1374.
35. The EASL jury: EASL International Consensus Conference on Hepatitis B, 13-14 September, 2002, Geneva, Switzerland. Consensus statement (Short version) // *J. Hepatol.* – 2003. – Vol. 38. – P. 533-540.
36. International Autoimmune Hepatitis Group Report: review of criteria for diagnosis of autoimmune hepatitis / F. Alvarez, P.A. Berg, F.B. Bianchi [et al.] // *J. Hepatol.* – 1999. – Vol. 31. – P. 929-938.
37. Poynard T. A prospective assessment of the inter-laboratory variability of biochemical markers of fibrosis (FibroTest) and activity (ActiTest) in patients with chronic liver disease / T. Poynard // *Comp. Hep.* – 2002. – Vol. 22. – P. 3-7.
38. А.С. Україна. Комп'ютерна програма «MorphoBioTest (індекс гістологічної активності)» / І.В. Гомоляко, В.І. Янченко, І.О. Швадчин – №39901/11; заявл. 30.06.2011 р.; опубл. 01.09.2011 р., Оф. Бюл. №26. – С. 27.
39. Classification of chronic hepatitis: diagnosis, grading and staging / V.G. Desmet, M. Gerber, J.H. Hoofnagle [et al.] // *Hepatology*. – 1994. – Vol. 19. – P. 1513-1519.
40. Sheuer F.J. Histopathological aspects of viral hepatitis / F.J. Sheuer, S.E. Davis, A.P. Dhillon // *J. Viral. Hepatitis*. – 1996. – Vol. 3. – P. 277-283.
41. Аутоімунний гепатит: Адаптована клінічна настанова, заснована на доказах. – Режим доступу: www.dec.gov.ua/mtd/dodatki/2014_826Gepatyty/2014_826_AKN_AIG.doc

Надійшла до редакції 23.02.2015

TREATMENT OF COMPLICATED MEDICAL CASE OF AUTOIMMUNE HEPATITIS

V.I. Yanchenko, V.M. Bogomaz

Summary

This paper analyzes the experience of treatment of complex clinical case of autoimmune hepatitis of the first type in the adult male. The diagnosis was established according to guidelines of American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD). The scheme of starting therapy sorted well with international protocols of treatment of autoimmune hepatitis, but later was corrected due to the ineffectiveness and side effects of cytostatics. Although alternative therapy was successful, it requires further study of its safety and efficacy.

Keywords: autoimmune hepatitis, diagnosis, treatment, mycophenolate mofetil.

В.О. Мойсеєнко, Е.Г. Манжалій
Національний медичний
університет ім. О.О. Богомольця,
м. Київ

ДОСВІД ЗАСТОСУВАННЯ ПРЕПАРАТУ ГЕПАДИФ® У ЛІКУВАННІ ПЕЧІНКОВОЇ ЕНЦЕФАЛОПАТІЇ ПРИ ХРОНІЧНИХ ЗАХВОРЮВАННЯХ ПЕЧІНКИ

Резюме

У статті наведено дані про позитивний досвід застосування при печінковій енцефалопатії на тлі хронічних захворювань печінки препарату Гепадіф®, ефективність застосування якого забезпечується його компонентами (L-карнітин, оротова кислота, антиоксидантна фракція екстракту печінки, вітаміни групи В), які покращують метаболізм, сприяють відновленню клітинної мембрани, здійснюють протизапальний та детоксикаційний ефекти.

Ключові слова

Хронічні захворювання печінки, енцефалопатія, Гепадіф®.

Розвиток печінкової (портосистемної) енцефалопатії (ПЕ) при хронічних захворюваннях печінки (ХЗП) є найбільш важким і прогностично несприятливим ускладненням. ПЕ – потенційно зворотний розлад центральної нервової системи, зумовлений метаболічними розладами, що виникають у результаті печінково-клітинної недостатності або портосистемного шунтування крові, а також при їх поєднанні. Діагноз ПЕ ставиться шляхом виключення; тобто слід оцінити можливість інших органічних причин порушення функції мозку (такі як субдуральна гематома, дефіцит вітаміну В₁₂, інфекції або вживання наркотичних / седативних засобів) [1-11].

ПЕ може розвиватися в пацієнтів із гострою печінковою недостатністю (тип А), рідше – у пацієнтів без захворювання печінки, але з портосистемним шунтуванням (тип В), а найчастіше – у пацієнтів із цирозом будь-якої етіології, і зазвичай супроводжується портальною гіпертензією та/або портосистемним шунтуванням (тип С) [4, 5]. ПЕ зустрічається близько в 60-70% пацієнтів із ХЗП. У хворих на цироз печінки (ЦП) ПЕ зустрічається в 50-80%, із них виражені клінічні ознаки неврологічних і психічних порушень спостерігаються лише в 40-46% хворих, а в 70-78% зустрічається латентна (клінічно прихована) форма перебігу ПЕ. Виражена ПЕ зустрічається в 30-45% хворих [2], є

критерієм декомпенсації та асоціюється з поганим прогнозом [2, 8]. ПЕ пов'язана зі зниженням якості життя пацієнтів і збільшує навантаження на членів сім'ї [3, 8]. Виживання хворих із ПЕ 0-1 стадії при своєчасній госпіталізації та терапії наближається до 100%, але при 2 стадії сягає 60-75%, а при 3-4 стадіях – до 30%; 10-20% пацієнтів не помирають після першого епізоду печінкової коми. У загальній популяції в Данії смертність пацієнтів із ПЕ впродовж одного року становила 64% (5-річна смертність – 85%). ПЕ, навіть легка форма (напр., мінімальна ПЕ), може значно порушувати повсякденні функції, у тому числі керування автомобілем, а також різко знижує можливість бути прийнятим на роботу.

ПЕ може спостерігатися при гострій (фульмінантній) печінковій недостатності, зумовленій алкогольними, вірусними, токсичними гепатитами, отруєнням алкоголем, промисловими отрутами, грибами, медикаментами, ішемією печінки (ішемічний гепатит, синдром Бадда-Кіарі, хірургічний шок) тощо. У табл. 1 представлені основні тригерні чинники ПЕ.

ПЕ у хворих із ХЗП може бути епізодичною зі спонтанним дебютом або інтермітуючою, що триває багато місяців або навіть років. Диференціація між мінімальними проявами ПЕ і вираженою ПЕ може бути клінічно важкою. Не існує єдиного метаболічного чинника, що викликає ПЕ, її патогенез до кінця не з'ясований.

Таблиця 1. Основні тригерні чинники печінкової енцефалопатії

1.	Надмірне надходження білка: багата білком дієта; шлунково-кишкова кровотеча
2.	Підвищений катаболізм білка: дефіцит незамінних амінокислот, альбуміну; обширні гематоми; лихоманка; хірургічні втручання; інфекція; гіперглюкагонемія
3.	Наявність чинників, що знижують детоксикаційну функцію печінки: алкоголь; лікарські препарати; порушення мікробіоти кишечника; екзо- та ендотоксини; інфекція; закреп; стрес
4.	Підвищення активності чинника некрозу пухлини (TNF-α)
5.	Зв'язування рецепторів ГАМК: похідна бензодіазепіну, барбітурової кислоти, фенотіазину
6.	Метаболічні порушення: ацидоз; азотемія; гіпоглікемія
7.	Електролітні порушення (парацетез, прийом діуретиків): зниження рівня калію, натрію, магнію; підвищення вмісту марганцю
8.	Циркуляторні порушення: гіповолемія; гіпоксія
9.	Пригнічення синтезу сечовини: прийом діуретиків; зниження рівня цинку; ацидоз.

У ролі токсичних метаболітів розглядаються ендогенні нейротоксини й хибні нейротрансмітери, здатні проникати через гематоенцефалічний бар'єр. Серед нейрогенних токсинів значну роль відводять аміаку, який може бути екзогенного або ендогенного походження. У хворих із захворюваннями печінки і ПЕ має місце азотемія та інтенсивне зростання протеолітичної флори, яка, метаболізуючи залишки протеїнів (гнильна флора), утворює аміак і кінцеві продукти метаболізму білка, який надходить до кровоносного русла. Гіперамоніємія розвивається внаслідок зниження здатності печінки знешкоджувати аміак в орнітиновому циклі і глутамінсинтезною реакцією, а також у результаті портосистемного шунтування крові. Аміак при підвищенні концентрації в крові проникає через гематоенцефалічний бар'єр і здійснює нейротоксичний ефект насамперед на астроцити, які тісно пов'язані з функціонуванням нейронів. Рівень аміаку в крові підвищений у 90% хворих із ПЕ, вміст його в головному мозку також збільшений. При ХЗП в крові підвищений вміст ароматичних амінокислот (тироzinу, фенілаланіну, триптофану) і зменшений вміст амінокислот із розгалуженим бічним ланцюгом (валін, лейцин, ізолейцин). Співвідношення цих амінокислот позначається як коефіцієнт Фішера. У нормі коефіцієнт Фішера повинен становити більше 3,5, при цирозі печінки цей показник знижується до 1,5: (валін + лейцин + ізолейцин) / (фенілаланін + тирозин + триптофан) = 3-3,5 (<1,5).

Феноли, будучи похідними амінокислот фенілаланіну й тирозину (утворюються в кишечнику), також сприяють розвитку коми (в експериментальних дослідженнях на тваринах). Коротко- та середньоланцюгові кислоти утворюються в результаті метаболізму кишкової мікрофлори, а, можливо, і в результаті порушеного метаболізму в самій печінці. Підвищення концентрації

аміаку в крові зміщує рН в лужну сторону (викликає алкалоз). Це, у свою чергу, збільшує спорідненість гемоглобіну до кисню, що призводить до гіпоксії тканин, накопичення CO₂ і гіпоенергетичного стану, від якого, головним чином, страждає головний мозок.

Найважливішим моментом терапії ПЕ залишається виявлення, лікування та профілактика провокуючих чинників: дегідратації, кровотечі та інфекції, а також, за можливістю, лікування основного захворювання печінки.

Препарат для лікування ПЕ повинен відповідати певним вимогам: мати високу біодоступність і протизапальну активність, покращувати метаболізм, а також здатність запобігати утворенню високоактивних ушкоджуючих з'єднань, стимулювати синтез нейромедіаторів, підвищувати стійкість нейронів до гіпоксії, сприяти відновленню клітинної мембрани, покращувати проведення нервових імпульсів, мати безпечний профіль. До таких вимог найбільш близький препарат Гепадиф®. Ефекти комбінованого препарату зумовлені властивостями його складових компонентів. У капсулі міститься 150 мг карнітину оротату, що еквівалентно 73,8 мг оротової кислоти й 76,2 мг карнітину, 12,5 мг антиоксичної фракції екстракту печінки, 2,5 мг аденіну гідрохлориду, 25 мг піридоксину гідрохлориду, 0,125 мг ціанокобаламіну і 0,5 мг рибофлавіну. В одному флаконі міститься 184 мг карнітину гідрохлориду, 25 мг антиоксичної фракції екстракту печінки, 25 мг піридоксину гідрохлориду, 0,25 мг ціанокобаламіну і 5 мг аденозину.

Здатність L-карнітину до детоксикації органічних кислот і видалення з мітохондрій різних шлаків, що накопичуються при окисленні жирів, є найважливішою функцією L-карнітину. Речовина відіграє важливу роль у підтримці життєздатності клітини, беручи участь в енергетичному метаболізмі та продукції фосфоліпідів. Інший компонент препарату – оротова кислота – міститься в різних тканинах живих організмів, використовується для синтезу нуклеотидів і нуклеїнових кислот, необхідних для синтезу білка. Антиоксична фракція печінки складається з незамінних амінокислот: ізолейцину, лейцину, лізину, метіоніну, валіну, фенілаланіну; до складу входять також аланін, аргінін, серин, пролін, гістидин, гліцин, глутамінова кислота. Саме глутамінова кислота відіграє роль у знешкодженні аміаку, пов'язуючи його з утворенням глутаміну. L-аргінін – напівзамінна амінокислота, важлива ланка метаболізму сечовини в печінці, захищає від гіперамоніємії. Вітаміни групи B, що входять до складу препарату Гепадиф®, беруть участь у різних метаболічних процесах.

Мета роботи – оцінити ефективність і безпечність препарату Гепадиф® у лікуванні ПЕ при ХЗП.

Матеріали та методи

Під наглядом перебувало 48 пацієнтів у віці від 28 до 70 років, середній вік – $49,3 \pm 5,2$ р., більше осіб чоловічої статі. Тривалість захворювання становила від 2 до 12 років. Під спостереженням знаходилися дорослі пацієнти з цирозом печінки і гепатитом різної етіології з двома і більше документованими епізодами ПЕ 2 ступеня за критеріями West Haven протягом останніх 6 місяців, та які мали не менше одного епізоду протягом останніх 3 місяців. Верифікували діагноз на підставі розширеного біохімічного аналізу, розгорнутого аналізу крові, еластографії печінки, маркерів вірусного гепатиту, езофагогастродуоденоскопії, консультації невропатолога, енцефалографічних змін (ЕЕГ), результатів психометричних тестів, дослідження очного дна.

Усім пацієнтам проводили клінічні неврологічні обстеження, у процесі яких звертали увагу на скарги, анамнез, наявність органічної мікросимптоматики і помірних неврологічних синдромів, що свідчать про ознаки недостатності кровообігу. Обстеження хворих проводили з використанням клініко-неврологічних та інструментальних методів дослідження. Когнітивні порушення оцінювали за Монреальською шкалою оцінки когнітивних функцій (МШОКФ). Для оцінки депресивних розладів використовували шкалу Бека, а для оцінки тривожності – шкалу Спілбергера-Ханіна. Для оцінки ступеня тяжкості ПЕ широко застосовуються критерії West Haven (WH):

- ступінь 1: незначна відсутність усвідомленості власних дій, ейфорія або тривога, неухважність, порушення лічби (додавання);
- ступінь 2: загальмованість або апатія, мінімальна дезорієнтація в часі та просторі, легкі зміни особистості, неадекватна поведінка, порушення лічби (віднімання);
- ступінь 3: від сонливості до ступорозного стану, але збереження відповіді на вербальні стимули, стан сплутаності, значна дезорієнтація;
- ступінь 4: кома (відсутність відповіді на вербальні або шкідливо діючі стимули).

Критерієм виключення пацієнтів був регулярний прийом седативних засобів, у тому числі бензодіазепінів, наркотиків або барбітуратів.

Ефективність лікування оцінювали з урахуванням відновлення неврологічних і когнітивних функцій, регресії проявів енцефалопатії, безпеки лікування. Контрольна еластографія проводилася через 3 місяці або 6 місяців залежно від клінічної ситуації. Статистичну обробку проводили за допомогою системи SPSS 13.

Хворі були рандомізовані на 2 групи. Пацієнти 1 групи ($n=28$) отримували базисну терапію: лактулозу (індивідуальне дозування), рифаксимін 800 мг/добу й Гепадиф® внутрішньовенно крапельно 10 днів із наступним прийомом по 2 капсули 2

рази на день протягом 3 місяців. Пацієнти 2 групи ($n=20$) з аналогічними за тяжкістю проявами ПЕ отримували внутрішньовенно крапельно глутаргін 40% – 5,0 №10, потім – по 2 таблетки протягом 3 місяців, лактулозу (індивідуальне дозування) і рифаксимін 800 мг/добу впродовж 3 місяців.

Епізод ПЕ визначався як поява однієї з таких ознак: ступінь 2 WH і вище; ступінь 1 WH і підвищення ступеня астериксу («хлопаючого» тремору) на 1, якщо ступінь WH при базовій оцінці=0.

У всіх випадках ми визначали, чи має місце епізод хвороби. Якщо епізод розвивався в проміжок між запланованими візитами до лікаря, стан пацієнта було оцінено нами й провокуючі чинники та відповідні дані, що призведуть до розвитку епізоду, були зафіксовані.

Крім того, стан пацієнта оцінювався щодня особою, що здійснює постійний догляд вдома (наприклад, членом сім'ї) з метою визначення можливих порушень ментального статусу. Ця оцінка складається з 9 простих питань із відповідями «так» чи «ні» (наприклад, орієнтація пацієнта, здатність виконувати прості команди).

Особам, які здійснюють догляд, були надані анкети та інструкції щодо їх заповнення, де вказувалися зазначені зміни ментального статусу в домашніх умовах. У разі отримання такого повідомлення ми проводили формальну оцінку, щоб підтвердити зміну ментального статусу пацієнта й визначити, чи відповідає він ступеню WH 1 або 2.

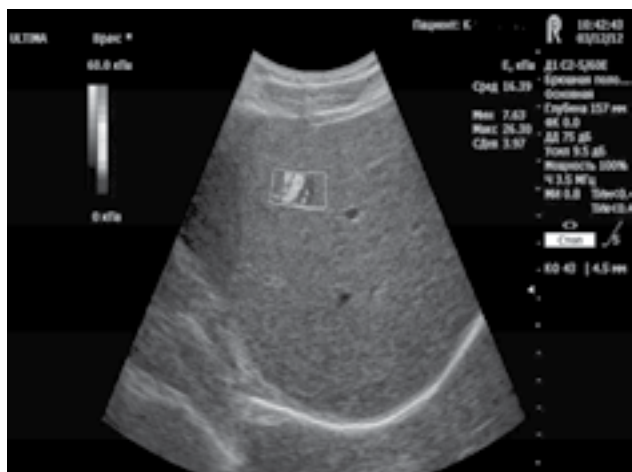
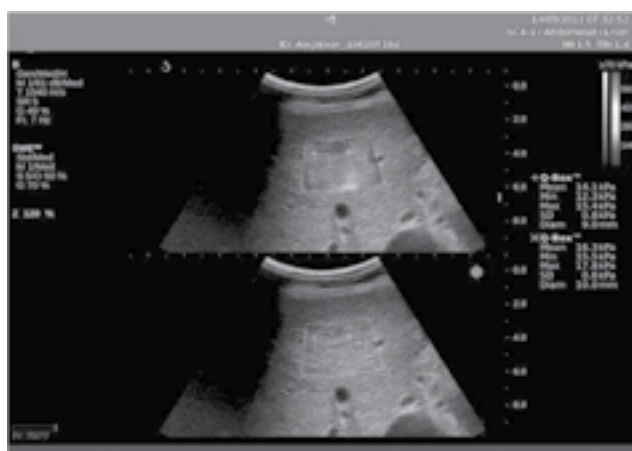
Результати та їх обговорення

Показники еластичності паренхіми печінки при еластографії у хворих 1 групи (фото. 1) становили $16,7 \pm 1,3$ кПа, у хворих 2 групи – $17,2 \pm 1,1$ кПа, що відповідає стадії фіброзних змін F_{3-4} за шкалою Metavir. Після лікування показники еластичності паренхіми печінки в 1 гр. (фото. 2) були $13,9 \pm 0,9$ кПа, у 2 гр. – $14,7 \pm 1,1$ кПа, що статистично значимо нижче показників до лікування ($p < 0,001$). Латентна ПЕ була виявлена у 48% пацієнтів.

Використання Гепадифу в комплексній терапії ПЕ у хворих із ХЗП сприяє покращанню й біохімічних показників крові (табл. 2).

Пацієнти 1 групи на 10 добу лікування стали виконувати тест на цифрову послідовність швидше на $26,1 \pm 1,2$ с, а 2 групи – на $12,5 \pm 1,4$ с ($p < 0,05$). Тривалість виконання тесту ліній зменшилася в основній групі на $27,8 \pm 2,2$ с, а в контрольній – лише на $10,7 \pm 1,1$ с.

У неврологічному статусі в обстежених пацієнтів відзначалися псевдобульбарні розлади у вигляді рефлексів орального автоматизму (32 пацієнти, 67%), пірамідна недостатність у вигляді пожвавлення сухожильних рефлексів та анізо-рефлексії (17 пацієнтів, 35%); симптоми статико-локомоторної атаксії (27 пацієнтів, 56%), так само зафіксовані порушення чутливості (20 пацієнтів,

Фото 1. Пацієнт 1-ї групи з F₃₋₄ до лікуванняФото 2. Пацієнт 1-ї групи з F₃ після лікування

42%) у вигляді дистальної полінейропатії.

Динаміка об'єктивних неврологічних симптомів у пацієнтів основної групи (табл. 3) свідчить про статистично значиме зменшення пірамідних, атактичних, чутливих порушень, однак зберігалися псевдобульбарні, екстрапірамідні порушення, що, ймовірно, можна пояснити стійкими морфологічними змінами речовини головного мозку під впливом гіпоксії.

Таблиця 2. Динаміка біохімічних показників 1-ї і 2-ї груп під впливом лікування

Показники	1 група (n=28)		2 група (n=20)	
	До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування
Загальний білірубін, мкмоль/л	49,7±2,9	22,5±2,6**	44±2,4	26±2,1*/**
АлАТ, Од/л	89±3,7	41±2,4*/**	94±2,7	45±3,2*
АсАТ, Од/л	74±3,1	39±2,3*	72±1,4	36±2,9*
ГГТП, Од/л	97,8±2,8	49,1±2,5*/**	99,1±2,9	57,6±2,9*
ЗХС, мкмоль/л	6,1±0,7	5,4±0,8**	6,4±0,6	5,5±0,4*
Загальний білок, г/л	54±3	65±4*	55±5	62±3
Альбуміни, %	37,8±2,8	45,0±2,4**	33±2,7	43,1±2,5

Примітки: *відмінності статистично значимі порівняно з вихідними показниками до лікування в групах, які отримували Гепадиф® (p<0,005); **відмінності статистично значимі порівняно з відповідними групами без Гепадифу (p<0,05)

Таблиця 3. Динаміка об'єктивних неврологічних симптомів в обстежених хворих

Неврологічні симптоми	1 група (n=28)		2 група (n=20)	
	До лікування, n (%)	Після лікування, n (%)	До лікування, n (%)	Після лікування, n (%)
Ністагм	5(18)	4(14)	1(5)	1(5)
Центральний парез мимічної мускулатури	3(11)	2(7)	2(10)	2(10)
Рефлекс Маринеску-Радовичі	18*(64)	9(32)	12(60)	10(50)
Парези кінцівок	5(18)	3(11)	4(20)	4(20)
Анізорефлексія	13*(46)	5(18)	9(45)	7(35)
Патологічні знаки	15(54)	5(18)	16(80)	15(75)
Порушення чутливості	21*(75)	8(29)	18(90)	15(75)
Атаксія	25*(89)	7(25)	17(85)	15(75)
Екстрапірамідні порушення	7(25)	4(14)	1(5)	1(5)

Примітки: *відмінності статистично значимі порівняно з групою контролю; n – кількість пацієнтів (p<0,05)

Дослідження вираженості суб'єктивних симптомів на фоні прийому Гепадифу виявило статистично значиме зменшення головного болю і стомлюваності (p<0,05). Зазначалося статистично значиме поліпшення пам'яті (p<0,05). Зменшення загального балу за МШОКФ також досягло статистично значимих відмінностей (p<0,05) – простежувалося поліпшення конструктивного праксису, мовної продукції, а поліпшення пам'яті носило характер позитивної тенденції (p=0,06). Слід зазначити, що аналіз неврологічного статусу хворих 1 групи показав, що у всіх пацієнтів на тлі лікування статистично значимо регресували скарги на дратівливість, зниження пам'яті, зниження фону настрою, порушення сну, головний біль, запаморочення, а також значно зменшилися депресивні відчуття, емоційна нестійкість (табл. 4).

При порівнянні когнітивних порушень в обох групах до лікування не було виявлено статистично значимих відмінностей, тобто групи можна було порівнювати. Після лікування виявлені статистично значимі відмінності між 1 і 2 групою з

Таблиця 4. Динаміка суб'єктивних неврологічних симптомів в обстежених хворих

Неврологічні симптоми	1 група (n=28)		2 група (n=20)	
	До лікування, n (%)	Після лікування, n (%)	До лікування, n (%)	Після лікування, n (%)
Головний біль	15*(54)	9(32)	10(50)	8(40)
Головокружіння	21*(75)	8(29)	9(45)	8(40)
Зниження пам'яті	28*(100)	16(57)	10(50)	9(45)
Порушення сну	28*(100)	17(61)	17(85)	16(80)
Роздратованість	28*(100)	13(46)	13(65)	11(55)
Пригнічений настрій	27*(96)	5(18)	14(70)	12(60)

Примітки: *відмінності статистично значимі порівняно з групою контролю; n – кількість пацієнтів (p<0,05)

МШОКФ (загальний бал; $p < 0,05$), що проявилось поліпшенням виконання тесту на обсяг вільного запам'ятовування, зменшенням часу виконання тестів на пам'ять як у зоровій, так і слуховій рецепції, збільшенням активності мовлення хворих, що вказувало на позитивну динаміку з боку нервової системи.

У 82% пацієнтів із I і II стадією ПЕ через 10 днів від початку введення препарату відзначалася позитивна динаміка у вигляді зменшення астеничного синдрому, емоційної лабільності, у той час як у групі 2 позитивна динаміка встановлена тільки в 37% пацієнтів.

На ЕЕГ в 1 групі до лікування зниження α -ритму виявляли в основній групі у 83% хворих, після лікування – у 41% ($p < 0,05$). У 2 групі – у 75% до лікування і 67% після лікування відповідно ($p < 0,05$). Наявність θ -хвиль відзначали в основній групі до лікування в 49% хворих, після лікування – у 24%. У контрольній θ -хвилі реєструвалися в 51% хворих, а після лікування – у 47% ($p < 0,05$). Критеріями якості та підвищення ефективності терапії за даними ЕЕГ є збільшення частоти α -ритму і зменшення спалахів θ -хвиль, що вказувало на нормалізацію

функцій мозку. Зниження аміаку в сироватці крові у двох групах корелювало з поліпшенням клінічних та психометричних показників ($p < 0,05$).

Висновки

1. Використання Гепадифу в комплексній терапії ПЕ у хворих із ХЗП сприяє покращанню біохімічних показників і показників еластограми печінки.
2. Використання Гепадифу спричиняє помітне зниження суб'єктивних скарг у пацієнтів із ПЕ, збільшення рухової активності, зменшення частоти й вираженості головного болю, запаморочень, зменшення емоційних і депресивних порушень.
3. Використання Гепадифу в комплексній терапії ПЕ нівелює патологічну неврологічну симптоматику: вестибулярні, чутливі, пірамідні порушення, покращує когнітивні функції – збільшує мовну активність, покращує праксис, слухову та зорову пам'ять, що дозволяє рекомендувати його для використання в комплексній терапії ПЕ.
4. Рання діагностика, правильне й своєчасне лікування ПЕ можуть попередити прогресування цього ускладнення.

Список використаної літератури

1. Development of a disease specific questionnaire to measure health related quality of life in patients with chronic liver disease / Z.M. Younossi, G. Guyatt, M. Kiwi [et al.] // *Gut*. – 1999. – Vol. 45. – P. 295-300.
2. Encephalopathy – definition, nomenclature, diagnosis, and quantification: Final Report of the Working Party at the 11th World Congresses of Gastroenterology, Vienna, 1998 // P. Ferenci, A. Lockwood, K. Mullen [et al.] // *Hepatology*. – 2002. – Vol. 35. – P. 716-721.
3. Hassanein T.I. Introduction to the hepatic encephalopathy scoring algorithm (HESA) / T.I. Hassanein, R.C. Hilsabeck, W. Perry // *Dis. Sci.* – 2008. – Vol. 53. – P. 529-538.
4. Montagnese S. Methods for diagnosing hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis: a multidimensional approach / S. Montagnese, P. Amodio, M.Y. Morgan // *Metab. Brain Dis.* – 2004. – Vol. 19. – P. 281-312.
5. Neuropsychological assessment of hepatic encephalopathy: ISHEN practice guidelines / C. Randolph, R. Hilsabeck, A. Kato [et al.] // *Liver International*. – 2009. – Vol. 29. – P. 629-635.
6. North American Consortium for Study of End-Stage Liver Disease. New consensus definition of acute kidney injury accurately predicts 30-day mortality in patients with cirrhosis and infection / F. Wong, J.G. O'Leary, K.R. Reddy [et al.] // *Gastroenterology*. – 2013. – Vol. 145. – P. 1280-1288.
7. Portosystemic encephalopathy after transjugular intrahepatic portosystemic shunt: results of a prospective controlled study / A.J. Sanyal, A.M. Freedman, M.L. Shiffman [et al.] // *Hepatology*. – 1994. – Vol. 20. – P. 46-55.
8. Randomised clinical trial: Lactobacillus GG modulates gut microbiome, metabolome and endotoxemia in patients with cirrhosis / J.S. Bajaj, D.M. Heuman, P.B. Hylemon [et al.] // *Aliment. Pharmacol. Ther.* – 2014. – Vol. 39. – P. 1113-1125.
9. Randomized controlled study of extracorporeal albumin dialysis for hepatic encephalopathy in advanced cirrhosis / T.I. Hassanein, F. Tofteng, R.S. Brown Jr [et al.] // *Hepatology*. – 2007. – Vol. 46. – P. 1853-1862.
10. Rifaximin is effective in maintaining remission in hepatic encephalopathy: results of a large, randomized, placebo-controlled study / N.M. Bass, K.D. Mullen, S. Sigal [et al.] // *J. Hepatol.* – 2009. – Vol. 50. – P. 539.
11. Rifaximin treatment in hepatic encephalopathy / N.M. Bass, K.D. Mullen, A.J. Sanyal [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 2010. – Vol. 362. – P. 1071-1081.

Надійшла до редакції 18.09.2014

EXPERIENCE OF HEPADIF® APPLICATION IN TREATMENT OF HEPATIC ENCEPHALOPATHY IN PATIENTS WITH CHRONIC LIVER DISEASES

V.O. Moiseienko, E.H. Manzhali

Summary

The data about the positive experience of Hepadif® application in treatment of hepatic encephalopathy in patients with chronic liver disease is presented. Hepadif® effectiveness is provided by its components (L-carnitine, orotic acid, antitoxic fraction of liver extract, vitamin B) which improve metabolism, promote restoration of the cell membrane, and realize the anti-inflammatory and detoxicative effect.

Keywords: chronic liver disease, encephalopathy, Hepadif®.



ШАНОВНІ ЧИТАЧІ!

У цьому числі журналу ми продовжуємо друкувати адаптовані українською мовою

«РЕКОМЕНДАЦІЇ ЄВРОПЕЙСЬКОЇ АСОЦІАЦІЇ З ВИВЧЕННЯ ХВОРОБ ПЕЧІНКИ З ЛІКУВАННЯ ГЕПАТИТУ С, 2014»

(EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C, April 2014)*,

які люб'язно надала нам Українська асоціація з вивчення захворювань печінки (www.liver.org.ua)

4.5. Показання до лікування: кого слід лікувати?

Терапії підлягають усі пацієнти з компенсованим ураженням печінки, пов'язаним із ВГС, з досвідом або без попереднього лікування, які бажають лікуватися та не мають протипоказань для лікування. Першорядну увагу слід приділити лікуванню пацієнтів із поширеним фіброзом (F3-F4 за шкалою METAVIR) та пацієнтам із позапечінковими проявами, які мають клінічне значення (симптоматична криоглобулінемія або ВГС-асоційована нефропатія).

Лікування виправдане в пацієнтів із помірним фіброзом (F2 за шкалою METAVIR). Для пацієнтів із мінімальним фіброзом або без фіброзу (F0-F1 за шкалою METAVIR) строки терапії є суперечливими, та лікування можна відкласти до розробки нових методів. При рішенні про відкладення лікування слід враховувати те, чому пацієнт віддає перевагу та його пріоритети, природний перебіг хвороби та ризик прогресування, наявність супутніх захворювань, зокрема супутньої інфекції ВІЛ, та вік пацієнта. Пацієнти, лікування яких відклали, повинні регулярно проходити огляд на предмет ознак прогресування, переглядати показання для лікування та обговорювати нові види терапії, коли такі з'являються.

У пацієнтів із декомпенсованим цирозом можна також застосовувати терапію без ІФН, а в ідеалі – без рибавіріну. Хоча в цій популяції наявні тільки нечисленні дані, у цих пацієнтів ліквідація ВГС може принести більше користі за короткий термін. До нако-

пичення подальших даних про безпеку та ефективність лікування без ІФН у пацієнтів із декомпенсованим захворюванням можна починати тільки в центрах, що мають відповідний досвід.

4.6. Наявні лікарські засоби та ті, що планується затвердити ЕМА до кінця 2014 р.

Пегільований ІФН-α2a слід застосовувати в дозі 180 мкг/тиждень, у той час як пегільований ІФН-α2b застосовують у дозі на основі ваги 1,5 мкг/кг/тиждень. Доза рибавіріну повинна складати 1000 або 1200 мг/день на основі маси тіла (<75 кг або ≥75 кг відповідно).

Софосбувір слід застосовувати в дозі 400 мг (одна таблетка) один раз на день. Наразі не можна дати рекомендацій із дозування для пацієнтів із тяжкою нирковою недостатністю (оцінена швидкість клубочкової фільтрації <30 мл/хв/1,73м²) або захворюванням нирок у кінцевій стадії через більш високі експозиції (до 20-разових) основного метаболіту софосбувіру.

Софосбувір добре переноситься упродовж 12-24 тижнів застосування. Найбільш частими небажаними явищами (≥20%), що спостерігалися в комбінації з рибавіріном, були втома та головний біль. Найбільш частими небажаними явищами (≥20%), що спостерігалися в комбінації з пегільованим ІФН-α та рибавіріном, були втома, головний біль, нудота, безсоння та анемія. Потужні індуктори Р-гр значно знижують концентрації софосбувіру в плазмі та можуть призводити до зменшеного терапевтичного ефекту. Тому софосбувір не слід застосовувати з іншими відомими індукторами Р-гр, такими як рифампін, карбамазепін, фенітоїн або звіробій. Про інші значущі види взаємодії між препаратами не повідомлялось, зокрема з усіма перевіреними антиретровірусними засобами, серед яких емтрицитабін, тенофовір, ралпівірін, ефавіренс, дарунавір/ритонавір та ралтегравір, а з іншими антиретровірусними засобами потенційної взаємодії не існує. АUC (сумарна концентрація лікарського препарату в плазмі крові протягом усього часу спостереження) софосбувіру змінюється незначно в пацієнтів із слабко вираженою печінковою недостатністю, але зростає у 2,3 разу в осіб із помірною печінковою недостатністю.

Симепревір слід застосовувати в дозі 150 мг (одна капсула) один раз на день. Не можна дати рекомендацій пацієнтам із цирозом класу В або С за Чайльд-П'ю через вищі експозиції симепревіру (зокрема в пацієнтів із класом С за Чайльд-П'ю), що може бути пов'язано з підвищеною частотою небажаних явищ. Симепревір переноситься добре. Небажані реакції з частотою принаймні на 3% вище, ніж у пацієнтів, що отримували симепревір у комбінації з пегільованим ІФН-α та рибавіріном, – висипка (зокрема світлочутливість), свербіж та нудота. Оскільки рибавірін є інгібітором транспортерів OATP1B1 та MRP2 [15], приблизно в 10% випадків спостерігалась слабко виражена тимчасова гіпербілірубінемія, непов'язана зі змінами в інших печінкових параметрах. Одноразове застосування симепревіру з речовинами, які є помірними або

Рекомендації

Рекомендації

- Усі пацієнти з компенсованим захворюванням, викликаним ВГС, з досвідом попереднього лікування або без нього, підлягають терапії (**Рекомендація А1**)
- Першорядну увагу слід приділити лікуванню пацієнтів зі значним фіброзом (F3-F4 за шкалою METAVIR) (**Рекомендація А1**)
- Лікування виправдане в пацієнтів із помірним фіброзом (F2 за шкалою METAVIR) (**Рекомендація А2**)
- У пацієнтів зі слабко вираженим захворюванням (F0-F1 за шкалою METAVIR) показання та строки терапії можна коригувати індивідуально (**Рекомендація В1**)
- Пацієнтам із декомпенсованим цирозом, що внесені до списку кандидатів на трансплантацію, найкраще підходить терапія без ІФН, а в ідеалі – без рибавіріну (**Рекомендація А1**)

* Початок див. у журналі «Практикуючий лікар», №4-2014

сильними індукторами або інгібіторами цитохрому P450 3A (CYP3A), не рекомендується, оскільки це може призвести до значно вищої або нижчої експозиції симепревіру відповідно. Деякі сполуки протипоказані пацієнтам, що приймають симепревір, зокрема антиконвульсанти (карбамазепін, окскарбазепін, фенобарбітал, фенітоїн), антибіотики (еритроміцин, кларитроміцин, телітроміцин, рифампін, рифабутин, рифапентин), протигрибкові препарати системного застосування (ітраконазол, кетоконазол, позаконазол, флуконазол, вориконазол), системні препарати (дексаметазон, цисаприд), рослинні засоби (розторопша, звіробій) та низка антиретровірусних засобів, зокрема схеми на основі кобіцистату, ефавіренцу, делавірідину, етравірину, невірапіну, ритонавіру та будь-який інгібітор ВІЛ-протеази, підсилений ритонавіром або ні. Ралтегравір, маравірок, рилпівірин, тенофовір, емтрицитабін, ламівудин та абакавір не взаємодіють із симепревіром, тому їх можна безпечно застосовувати в пацієнтів, що приймають цей засіб. Дозу слід коригувати при прийомі деяких антиаритмічних препаратів, варфарину, блокаторів кальцієвих каналів, інгібіторів HMG Co-A редуктази та седативних препаратів/анксіолітиків. Немає потреби в зміні дози при комбінації з імуносупресантами, такими як циклоспорин і такролімус, на основі досліджень у здорових волонтерів [16].

Даклатасвір слід застосовувати в дозі 60 мг (одна таблетка) один раз на день. Загалом він переноситься добре. Не потрібно коригувати дозу в пацієнтів із захворюванням класу В або С за Чайльд-П'ю. При застосуванні даклатасвіру найчастіше повідомлялось про такі побічні реакції, як втома, головний біль і нудота.

Про взаємодію між даклатасвіром та іншими препаратами інфекції мало. Даклатасвір – субстрат CYP3A4, а також субстрат та інгібітор Р-гр. Дозу даклатасвіру слід скоригувати до 30 мг щодня у ВІЛ-інфікованих пацієнтів, які отримують атазанавір/ритонавір, і до 90 мг на день у тих, хто отримує ефавіренц. Застосування разом із тенофовіром не потребує коригування дози. Інформації про інші антиретровірусні препарати поки що немає. При застосуванні з циклоспорином або такролімусом коригувати дозу не вимагається. Загальна АУС даклатасвіру знижується на 40 та 43% у пацієнтів зі слабко вираженою або помірною печінковою недостатністю відповідно. Однак не зв'язана фармакологічно активна фракція не змінюється, отже в пацієнтів із печінковою недостатністю коригувати дозу не потрібно.

4.7. Лікування хронічного гепатиту С

У 2014 р. пацієнти з компенсованим захворюванням, з досвідом лікування або без нього, зможуть вибирати з широкої низки комбінацій препаратів. Показання залежатимуть від генотипу/підтипу ВГС і, у підсумку, від тяжкості ураження печінки, результатів попередньої терапії або наявності на базальному рівні виявлених попередньо існуючих амінокислотних структур, про які відомо, що вони резистентні до цього ППД. Показання однакові у ВГС-моноінфікованих

та ВІЛ-коінфікованих пацієнтів. Однак в останньому випадку можуть знадобитися зміни в лікуванні або коригування дози через взаємодію між препаратами (див. вище про види взаємодії між препаратами). Фактором виступатиме прийнятність, толерантність та протипоказання для ІФН. Для кожного генотипу будуть описані наявні варіанти, з підсумком даних, доступних для цього варіанту.

4.7.1. Лікування інфекції ВГС 1-го генотипу

Для пацієнтів, інфікованих ВГС 1-го генотипу, доступні шість варіантів лікування, зокрема з ІФН/рибавірином та без ІФН. Незважаючи на відповідну вартість цих варіантів, потрібна комбінація пегільованого ІФН- α , рибавіріну та софосбувіру (Варіант 1) видається найбільш ефективною та найпростішою для використання варіанту з вмістом ІФН, без ризику обрання резистентних вірусів у випадку невдалого лікування. Комбінація софосбувіру та симепревіру з рибавірином або без нього (Варіант 5) та комбінація софосбувіру та даклатасвіру з рибавірином або без нього (Варіант 6) є найбільш привабливими комбінаціями без ІФН станом на квітень 2014 р. Комбінація софосбувіру та рибавіріну (Варіант 4) є неоптимальним варіантом у пацієнтів, інфікованих ВГС 1-го генотипу, тому його слід зберігати для випадків, коли всі інші варіанти недоступні. За обставин, коли жодна з цих альтернатив недоступна, залишається прийнятною потрібна комбінація пегільованого ІФН- α , рибавіріну та талапревіру або боцепревіру [17].

Генотип 1, Варіант 1

Рекомендація

- Пацієнтів, інфікованих ВГС 1-го генотипу, можна лікувати комбінацією пегільованого ІФН- α один раз на тиждень, щоденної дози рибавіріну на основі ваги (1000 або 1200 мг у пацієнтів < 75 кг або $\geq$ 75 кг відповідно) і софосбувіру один раз на день (400 мг) 12 тижнів (**Рекомендація А1**)

Коментарі: Цю комбінацію оцінили в дослідженні ІІІ фази NEUTRINO у пацієнтів без попереднього досвіду лікування [18]. Загальний показник СВВ був 89% (259/291), 92% (207/225) для підтипу 1а та 82% (54/66) для підтипу 1б. У пацієнтів із цирозом показник СВВ був нижчим, ніж у пацієнтів без цирозу (80 проти 92% відповідно). У пацієнтів із невдалим лікуванням за цією схемою не поділяли варіанти ВГС, резистентні до софосбувіру. Не було представлено даних щодо цієї схеми в пацієнтів із досвідом лікування або у ВІЛ-коінфікованих пацієнтів, а кількість пацієнтів із цирозом, включених до дослідження, була відносно низькою. Невідомо, чи необхідна довша тривалість лікування в популяції, що найважче піддається лікуванню, тобто в пацієнтів із цирозом із попередньою відсутністю відповіді на лікування.

Генотип 1, Варіант 2

Рекомендації

- Пацієнтів, інфікованих ВГС генотипом 1, можна лікувати комбінацією пегільованого ІФН- α один раз на тиждень, щоденної дози рибавіріну на основі ваги (1000 або 1200 мг у пацієнтів < 75 кг або $\geq$ 75 кг відповідно) і симепревіру один раз на день (150 мг) (**Рекомендація А1**)
- Ця комбінація не рекомендована пацієнтам, що інфіковані підтипом 1а та мають заміщення Q80K у послідовності протеази, що може бути виявлена на базальному рівні та оцінюється шляхом популяційного секвенування (прямий аналіз послідовностей) (**Рекомендація А2**)
- Симепревір слід застосовувати впродовж 12 тижнів у комбінації з пегільованим ІФН- α та рибавірином. Потім пегільований ІФН- α та рибавірин застосовують окремо в пацієнтів без попереднього досвіду лікування та в пацієнтів із попереднім рецидивом, зокрема пацієнтів із цирозом, та впродовж додаткових 36 тижнів (загальна тривалість лікування 48 тижнів) у пацієнтів із попередньою частковою відповіддю або відсутністю відповіді, зокрема пацієнтів із цирозом (**Рекомендація В1**)

Рекомендації

Рекомендації

- Показання для лікування ВГС в осіб, одночасно інфікованих ВГС/ВІЛ, є такими само, як у пацієнтів із моноінфекцією ВГС (**Рекомендація А1**)
- У пацієнтів, коінфікованих ВІЛ, можна використовувати такі самі схеми лікування, як й у пацієнтів без ВІЛ-інфекції, оскільки вірусологічні результати терапії є ідентичними (**Рекомендація А1**)
- Використання схем на основі кобіцистату, ефавіренцу, делавірідину, етравірину, невірапіну, ритонавіру та будь-яких інгібіторів ВІЛ-протеази, підсилених ритонавіром або не підсилених, не рекомендоване у ВІЛ-інфікованих пацієнтів, що отримують симепревір (**Рекомендація А1**)
- Щоденну дозу даклатасвіру слід скоригувати до 30 мг один раз на день у ВІЛ-інфікованих пацієнтів, що отримують атазанавір/ритонавір, та до 90 мг один раз на день у тих, хто отримує ефавіренц (**Рекомендація В2**)
- Не повідомлялось про взаємодію між софосбувіром та антиретровірусними препаратами (**Рекомендація А2**)

Рекомендації

- Під час лікування слід спостерігати за рівнями РНК ВГС. Слід припинити лікування, якщо рівень РНК ВГС ≥ 25 МО/мл на 4, 12 або 24 тижень лікування (**Рекомендація A2**)

Коментарі: Цю комбінацію оцінювали в клінічних дослідженнях QUEST-1 і QUEST-2 III фази в пацієнтів без попереднього досвіду лікування [19-21]. Загальні показники СВВ були 80% (210/264) та 81% (209/257) відповідно. У зведеному аналізі обох досліджень пацієнти, інфіковані підтипом 1b, досягали СВВ у 85% випадків (228/267). Пацієнти, інфіковані підтипом 1a, досягали СВВ у 84% випадків (138/165), коли на базальному рівні не виявляли заміщення Q80K у послідовності протеази NS3. СВВ була тільки 58% (49/84), коли на базальному рівні виявляли заміщення Q80K за допомогою популяційного секвенування. При цій схемі СВВ досягали у 84% (317/378) пацієнтів із показником F0-F2 за шкалою METAVIR, 73% (60/82) пацієнтів із F3 та 60% (29/48) пацієнтів із F4 (цироз). Однак для пацієнтів, які отримували 24 тижні лікування та мали рівень РНК ВГС < 25 МО/мл на 4-му тижні, показник СВВ був нижчим у тих, у кого виявляли РНК ВГС, ніж у тих, у кого її не виявляли на 4-му тижні (69 проти 93% відповідно) [19-21]. У пацієнтів без попереднього досвіду лікування одночасно інфікованих ВІЛ у дослідженні C212 СВВ досягали у 79% випадків (42/53).

У моноінфікованих пацієнтів, що попередньо зазнали рецидиву при терапії на основі ІФН- α та рибавіріну, СВВ досягали у 86% (128/149) пацієнтів із підтипом 1b та в 70% (78/111) пацієнтів із підтипом 1a, зокрема в 78% без виявленого заміщення Q80K та 47% тих, у кого її виявляли на базальному рівні відповідно [22]. У C212 показник СВВ у коінфікованих ВІЛ пацієнтів із рецидивом був 87% (13/15) (Dieterich et al., CROI 2014). У дослідженні ATTAIN III фази СВВ досягали в 69,7% (163/234) пацієнтів із частковою відповіддю та 43,6% (63/145) пацієнтів із відсутністю відповіді на терапію на основі ІФН- α та рибавіріну з потрібною комбінацією пегільованого ІФН- α , рибавіріну та симепревіру проти 68,5% (163/238) та 46,6% (67/146) у тих само груп, що отримували теліпревір відповідно (Reddy et al., 2014 Annual Meeting of the Asian-Pacific Association for the Study of the Liver). У дослідженні C212 ВІЛ-коінфікованих пацієнтів 70% (7/10) пацієнтів із частковою відповіддю та 57% (16/28) пацієнтів із відсутністю відповіді досягали СВВ (Dieterich et al., CROI 2014).

Рекомендації

- Пацієнтів, інфікованих ВГС генотипу 1, можна лікувати комбінацією пегільованого ІФН- α один раз на тиждень, щоденної дози рибавіріну на основі ваги (1000 або 1200 мг у пацієнтів < 75 кг або ≥ 75 кг відповідно) і даклатасвіру один раз на день (60 мг) упродовж 24 тижнів (**Рекомендація B1**)
- Цю комбінацію не слід пропонувати пацієнтам, що інфіковані ВГС 1-го генотипу, підтипу 1a, за наявності попередніх даних, в очікуванні результатів великомасштабних досліджень, які ще тривають (**Рекомендація B1**)
- Даклатасвір слід застосовувати упродовж 12 тижнів у комбінації з пегільованим ІФН- α та рибавірином. Даклатасвір слід продовжувати давати в комбінації з пегільованим ІФН- α та рибавірином упродовж додаткових 12 тижнів (загальна тривалість 24 тижні) у пацієнтів, що не досягають рівня РНК ВГС < 25 МО/мл на 4 тижні та відсутності виявлення на 10 тижні. Пегільований ІФН- α та рибавірін застосовують окремо між 12 і 24 тижнями (загальна тривалість 24 тижні) у пацієнтів, що досягають рівня РНК ВГС < 25 МО/мл на 4 тижні та відсутності виявлення на 10 тижні (**Рекомендація B2**)

Коментарі: Хоча ця комбінація є теоретично ефективною, доступних даних мало, очікуються результати великомасштабних досліджень III фази, що наразі тривають у США. Дослідження фази IIb COMMAND-1 у пацієнтів із генотипом 1 без попереднього досвіду лікування показало значення СВВ 87% (27/31) у суб'єктів із підтипом 1b і лише 58% (66/113) у суб'єктів із підтипом 1a [23].

Рекомендації

- Пацієнтів, інфікованих ВГС генотипу 1, що не переносять ІФН, або тих, кому цей препарат не підходить, можна лікувати за допомогою щоденної дози рибавіріну на основі ваги (1000 або 1200 мг у пацієнтів < 75 кг або ≥ 75 кг відповідно) і софосбувіру один раз на день (400 мг) упродовж 24 тижнів (**Рекомендація B2**)
- Цю комбінацію слід пропонувати лише тим пацієнтам, для кого не підходить жоден інший варіант без ІФН (**Рекомендація B2**)

Коментарі: Ця комбінація не є оптимальною в пацієнтів, інфікованих ВГС генотипом 1. У дослідженні ELECTRON фази IIb [24] показники СВВ були 84% (21/25) у пацієнтів без попереднього досвіду лікування і лише 10% (1/10) у пацієнтів із досвідом лікування після 12 тижнів софосбувіру плюс рибавірін. У дослідженні SPARE фази IIb у пацієнтів без попереднього досвіду лікування з несприятливими характеристиками лікування (більшість пацієнтів чоловічої статі, афроамериканці, IL28B і не CC, з високою вагою тіла, ВГС генотипу 1a та 23% із цирозом) [25] 68% (17/25) пацієнтів, що отримували рибавірін на основі ваги тіла, і 48% (12/25) тих, хто отримував низьку фіксовану дозу рибавіріну, досягали СВВ через 24 тижні терапії. У дослідженні QUANTUM пацієнти без попереднього досвіду лікування, інфіковані генотипом 1, яких лікували упродовж 12 або 24 тижнів, досягали показників СВВ від 47 до 53% [26].

СВВ досягали 75% пацієнтів без попереднього досвіду лікування та пацієнти з досвідом лікування з супутньою ВІЛ-інфекцією (85/114) у дослідженні PHOTON-1 фази III [27].

Рекомендації

- Пацієнтів, інфікованих ВГС генотип 1, можна лікувати комбінацією без інтерферону: софосбувір один раз на день (400 мг) та симепревір один раз на день (150 мг) упродовж 12 тижнів (**Рекомендація B1**)
- Попередні результати не вказують на значну перевагу додання рибавіріну до цієї схеми. Однак у пацієнтів із прогностичними факторами слабкої відповіді на анти-ВГС терапію, особливо з попередньою відсутністю відповіді та/або пацієнтів із цирозом слід розглянути імовірність додання щоденної дози рибавіріну на основі маси тіла (1000 або 1200 мг у пацієнтів < 75 кг або ≥ 75 кг відповідно) (**Рекомендація B1**)

Коментарі: Цю рекомендацію засновано на попередніх результатах дослідження COSMOS фази IIb [28]. У першій когорті 80 пацієнтів із попередньою відсутністю відповіді на терапію із застосуванням пегільованого ІФН- α та рибавіріну з показником F0-F2 за шкалою METAVIR лікували упродовж 12 або 24 тижнів з використанням рибавіріну або без нього. Показники СВВ були 96% (26/27) та 93% (13/14) упродовж 12 тижнів терапії з рибавірином або без нього відповідно й 79% (19/24) та 93% (14/15) упродовж 24 тижнів терапії з рибавірином або без нього відповідно. У другій когорті 87 пацієнтів без попереднього досвіду лікування та пацієнтів із попередньою відсутністю відповіді з показником F3-F4 за шкалою METAVIR лікували упродовж 12 або 24 тижнів, з використанням рибавіріну або без нього. Для цієї когорти доступні тільки показники СВВ на 4 тижні після лікування в пацієнтів, яких лікували упродовж 12 тижнів. Вони склали 100% (7/7) і 100% (12/12) з використанням рибавіріну або без нього відповідно в пацієнтів без попереднього досвіду лікування та 100% (7/7) і 93% (14/15) з рибавірином або без нього відповідно в пацієнтів із попередньою відсутністю відповіді. Жоден із пацієнтів не зазнав вірусологічного прориву під час лікування. Усі 3 пацієнти з невдалим вірусологічним лікуванням у когорті 1 зазнали рецидиву, вони були інфіковані ВГС підтипом 1a та в них виявили заміщення Q80K в послідовності протеази NS3 на базальному рівні. Однак 24/28 таких пацієнтів у когорті 1 і 10/11 у когорті 2 досягли СВВ [28]. Необхідно більше даних, щоб оцінити, чи слід шукати ще заміщення в пацієнтів, інфікованих підтипом 1a, шляхом популяційного секвенування (прямий аналіз по-

слідовностей) перед початком застосування комбінації софосбувіру плюс симепревір, і чи повинні пацієнти з цим заміщенням також отримувати рибавірин, чи їм слід пропонувати іншу терапію. У пацієнтів із рецидивом не спостерігалось жодних заміщень у ділянці РНК-залежної РНК полімерази ВГС, що була ціллю софосбувіру. Хоча як софосбувір, так і симепревір індивідуально переносяться добре та в дослідженні COSMOS сигналів про безпеку не надходило, за відсутності широкомасштабних даних для цієї комбінації потрібне уважне спостереження.

Генотип 1, Варіант 6

Рекомендації

- Пацієнтів, інфікованих ВГС 1-го генотипу, можна лікувати комбінацією без інтерферону: софосбувір один раз на день (400 мг) та симепревір один раз на день (150 мг) упродовж 12 тижнів (**Рекомендація В1**)
- Попередні результати не вказують на значну перевагу додання рибавірину до цієї схеми. Однак у пацієнтів із прогностичними факторами слабкої відповіді на анти-ВГС терапію, особливо з попередньою відсутністю відповіді та/або пацієнтів із цирозом слід розглянути імовірність додання щоденної дози рибавірину на основі маси тіла (1000 або 1200 мг у пацієнтів <75 кг або ≥75 кг відповідно) (**Рекомендація В1**)

Коментарі: Нещодавно було опубліковано результати фази IIb дослідження цієї комбінації [29]. При 24 тижнях терапії показники СБВ були 100% (14/14 та 15/15 з рибавірином або без нього відповідно) у пацієнтів без попереднього досвіду лікування і 100% (21/21) та 95% (19/21) відповідно в пацієнтів, які не відповідали на комбінацію пегільованого ІФН-α, рибавірину і теляпревіру або боцепревіру. За 12 тижнів терапії СБВ досягли 98% (40/41) пацієнтів без попереднього досвіду лікування без рибавірину (спостереження за останнім пацієнтом було неможливим) [29]. Одного пацієнта, що зазнав рецидиву ВГС після трансплантації печінки, вилікували цією комбінацією [30]; про інші випадки в програмах розширеного доступу повністю не повідомлялось. Вплив попередньо існуючих заміщень у послідовності протеїну NS5A, що є умовою резистентності до даклатасвіру, на базальному рівні на відповідь невідомий. Враховуючи високі значення СБВ, незалежно від підтипу, тестування на резистентність не рекомендоване.

Хоча як софосбувір, так і симепревір індивідуально переносяться добре, та в дослідженні COSMOS сигналів про безпеку не надходило, за відсутності широкомасштабних даних для цієї комбінації потрібне уважне спостереження.

4.7.2. Лікування інфекції ВГС генотипу 2

Найкращим варіантом лікування для пацієнтів, інфікованих ВГС генотипу 2, є комбінація софосбувіру та рибавірину. За обставин, коли цей варіант недоступний, залишається прийнятною комбінація пегільованого ІФН-α та рибавірину [2].

Генотип 2, Варіант 1

Рекомендації

- Пацієнтів, інфікованих ВГС генотип 2, слід лікувати за допомогою щоденної дози рибавірину на основі ваги (1000 або 1200 мг у пацієнтів <75 кг або ≥75 кг відповідно) і софосбувіру один раз на день (400 мг) упродовж 12 тижнів (**Рекомендація А1**)
- Терапію слід продовжити до 16 або 20 тижнів у пацієнтів із цирозом, особливо якщо вони мають досвід лікування (**Рекомендація В1**)

Коментарі: Коментарі: Опубліковано результати 4 досліджень III фази. У дослідженні FISSION у пацієнтів без попереднього досвіду лікування, яких лікували впродовж 12 тижнів [18], показник СБВ був 95% (69/73). Показник відповіді був кращим у пацієнтів без цирозу (97 проти 83% у пацієнтів без цирозу та з цирозом відповідно). До

дослідження POSITRON увійшли пацієнти, для яких ІФН вважався таким, що не підходить або не переноситься, яких лікували упродовж 12 тижнів софосбувіром та рибавірином [31]. СБВ досягли в 93% (101/109) випадків. При порівнянні 12 та 16 тижнів терапії в дослідженні FUSION [31] СБВ досягли у 82% (32/39) та 89% (31/35) випадків відповідно, 60% (6/10) та 78% (7/9) пацієнтів із цирозом відповідно. Це вказує на те, що для пацієнтів із цирозом може бути корисною терапія впродовж більш ніж 12 тижнів. У дослідженні VALENCE [32] показники СБВ після 12 тижнів лікування були 97% (29/30) в індивідуумів без цирозу без попереднього досвіду лікування, 100% (2/2) у пацієнтів із цирозом без попереднього досвіду лікування, 91% (30/33) у пацієнтів без цирозу та з попереднім досвідом лікування та 88% (7/8) у пацієнтів із цирозом та попереднім досвідом лікування. Комбінація софосбувіру та рибавірину переносилась добре. У пацієнтів, що дотримувались режиму лікування, не спостерігалось вірусологічного прориву, а рецидиви не пов'язувались із вибором резистентних варіантів ВГС.

Генотип 2, Варіант 2

Рекомендація

- Як варіант, пацієнтів із цирозом та/або попереднім досвідом лікування можна лікувати за допомогою щотижневої дози пегільованого ІФН-α, щоденної дози рибавірину на основі ваги (1000 або 1200 мг у пацієнтів <75 кг або ≥75 кг відповідно) і софосбувіру один раз на день (400 мг) упродовж 12 тижнів (**Рекомендація В1**)

Коментарі: В одноцентровому дослідженні LONESTAR-2 фази IIb [33], в якому 23 пацієнти з попереднім досвідом лікування, інфіковані ВГС генотипу 2, зокрема 14 із цирозом, отримували упродовж 12 тижнів пегільований ІФН-α, рибавірин та софосбувір, показник СБВ був 96%.

4.7.3. Лікування інфекції ВГС генотипу 3

Для пацієнтів, інфікованих ВГС 3-го генотипу, доступні три варіанти лікування. На основі даних щодо інших генотипів та попередніх результатів у малій групі пацієнтів, інфікованих 3-м генотипом, потрійна комбінація пегільованого ІФН-α, рибавірину і софосбувіру (Варіант 1) видається більш ефективною при коротшій тривалості, ніж комбінація софосбувіру та рибавірину (Варіант 2), що є субоптимальною для пацієнтів із цирозом із невдалим попереднім лікуванням із застосуванням ІФН та рибавірину. Хоча наявних даних мало, комбінація софосбувіру та даклатасвіру з рибавірином або без нього є привабливим варіантом без ІФН для пацієнтів із ВГС 3-го генотипу. За умов, коли жоден із цих варіантів недоступний, залишається прийнятною комбінація пегільованого ІФН-α та рибавірину [2].

Генотип 3, Варіант 1

Рекомендація

- Пацієнтів, інфікованих ВГС генотипу 3, можна лікувати за допомогою комбінації щотижневої дози пегільованого ІФН-α, щоденної дози рибавірину на основі ваги (1000 або 1200 мг у пацієнтів <75 кг або ≥75 кг відповідно) і софосбувіру один раз на день (400 мг) упродовж 12 тижнів (**Рекомендація А2**)

Коментарі: Цю комбінацію оцінювали в 10 пацієнтів без цирозу та без попереднього досвіду лікування, інфікованих 3-м генотипом. Дев'ять із них досягли СБВ, у той час як спостереження за останнім із них встановити не вдалося [34]. На додачу, доступними є дані про цю комбінацію в пацієнтів, інфікованих ВГС 3-го генотипу, з дослідження LONESTAR-2 фази IIb в індивідуумів із досвідом лікування [33], що досягли СБВ у 83% (20/24) випадків, зокрема 10/12 пацієнтів із цирозом. Однак пангенотипічна активність софосбувіру, разом із високими показниками СБВ при інших генотипах (89% (259/291) загалом для генотипів 1 і 4 до 6), вказує, що цю комбінацію можна безпечно використовувати в пацієнтів, інфікованих ВГС 3-го генотипу.

Рекомендації

- Пацієнтів, інфікованих ВГС 3-го генотипу, можна лікувати за допомогою щоденної дози рибавіріну на основі ваги (1000 або 1200 мг у пацієнтів <75 кг або ≥75 кг відповідно) і софосбувіру один раз на день (400 мг) упродовж 24 тижнів (**Рекомендація А2**)
- Ця комбінація є субоптимальною для пацієнтів із цирозом та з попереднім досвідом лікування, яким слід пропонувати альтернативний варіант лікування (**Рекомендація А2**)

Коментарі: Було опубліковано результати 4 досліджень III фази. У дослідженні FISSION у пацієнтів без попереднього досвіду лікування, що лікувались упродовж 12 тижнів [18], показник СВВ був 56% (102/183). Показник відповіді був кращим у пацієнтів без цирозу (61 проти 34% у пацієнтів без цирозу та з цирозом відповідно). До дослідження POSITRON увійшли пацієнти, які були толерантними до терапії на основі ІФН, або ті, кому вона не підходила. Їх лікували упродовж 12 тижнів софосбувіром та рибавірином [31]. СВВ досягали в 61% (60/98) випадків. При порівнянні 12 та 16 тижнів терапії в дослідженні FUSIONI [31] СВВ досягали в 30% (19/64) та 62% (39/63) випадків відповідно, 19% (5/26) та 61% (14/23) у пацієнтів із цирозом відповідно. У дослідженні VALENCE [32] показники СВВ через 24 тижні лікування були 94% (86/92) у пацієнтів без попереднього досвіду лікування без цирозу, 92% (12/13) у пацієнтів із цирозом без попереднього досвіду лікування, 87% (87/100) у пацієнтів без цирозу з досвідом попереднього лікування та 60% (27/45) у пацієнтів із цирозом з досвідом попереднього лікування. Комбінація софосбувіру та рибавіріну переносилась добре, терапію припинило дуже мало пацієнтів. Тому зниження гемоглобіну загалом не є проблемою. Ці результати вказують, що 24 тижні є належною тривалістю для цієї схеми в пацієнтів, інфікованих ВГС генотипу 3, і що ця схема є субоптимальною в пацієнтів із цирозом з досвідом попереднього лікування. У пацієнтів, що дотримувались режиму лікування, не спостерігалось вірусологічного прориву, а рецидиви не пов'язувались із вибором резистентних варіантів ВГС.

Генотип 3, Варіант 2

Рекомендації

- Пацієнтів, інфікованих ВГС 3-го генотипу, можна лікувати комбінацією без інтерферону: софосбувір один раз на день (400 мг) та даклатасвір один раз на день (60 мг) упродовж 12 тижнів у пацієнтів без попереднього досвіду лікування або 24 тижнів у пацієнтів із досвідом попереднього лікування (в очікуванні даних щодо 12 тижнів терапії в пацієнтів із досвідом попереднього лікування (**Рекомендація В1**))
- Попередні результати не вказують на значну перевагу додання рибавіріну до цієї схеми. Однак у пацієнтів із прогностичними факторами слабкої відповіді на анти-ВГС терапію, особливо з попередньою відсутністю відповіді, та/або пацієнтів із цирозом слід розглянути імовірність додання щоденної дози рибавіріну на основі маси тіла (1000 або 1200 мг у пацієнтів <75 кг або ≥75 кг відповідно) (**Рекомендація В1**)

Коментарі: Даних щодо цієї комбінації в пацієнтів, інфікованих 3-м генотипом, мало. Однак показано, що даклатасвір є активним проти цього генотипу in vitro та in vivo. У дослідженні застосування цієї комбінації фази IIb упродовж 24 тижнів [29] показник СВВ був 89% (16/18) у пацієнтів без попереднього досвіду лікування без цирозу, інфікованих ВГС 3-го генотипу. Рибавірін не впливав на СВВ у цій невеликій серії пацієнтів. Показники відповіді в пацієнтів із генотипом 3, хворих на цироз, які попередньо лікувались, ще не відомі, оптимальна тривалість і необхідність рибавіріну для 12-тижневого лікування нез'ясована. Вплив попередньо існуючих заміщень у послідовності протеїну NS5A, що, як відомо, є умовою резистентності до даклатасвіру, на базальному рівні на відповідь невідомий. Враховуючи високі значення СВВ, незалежно від підтипу, тестування не рекомендоване. Хоча як софосбувір, так і даклатасвір індивідуально переносяться добре і в дослідженнях II фази сигналів про безпеку не надходило, за відсутності широкомасштабних даних для цієї комбінації потрібне уважне спостереження.

4.7.4. Лікування інфекції ВГС 4-го генотипу

Пацієнтам, інфікованим ВГС 4-го генотипу, доступні шість варіантів лікування, зокрема з вмістом ІФН/рибавіріну та без ІФН. Незважаючи на відповідну вартість цих варіантів, потрібна комбінація пегільованого ІФН-α, рибавіріну та софосбувіру (Варіант 1) видається найбільш ефективним та простим способом використання варіанту з вмістом ІФН, без ризику обрання резистентних вірусів у випадку невдалого лікування. Комбінація софосбувіру та симепревіру з рибавірином або без нього (Варіант 5) та комбінація софосбувіру і даклатасвіру з рибавірином або без нього (Варіант 6) видається привабливою, але в пацієнтів із ВГС 4-го генотипу відсутні дані про ці комбінації. За умов, коли жоден із цих варіантів недоступний, залишається прийнятною комбінація пегільованого ІФН-α та рибавіріну [2].

Генотип 4, Варіант 1

Рекомендація

- Пацієнтів, інфікованих ВГС 4-го генотипу, можна лікувати за допомогою комбінації щотижневої дози пегільованого ІФН-α, щоденної дози рибавіріну на основі ваги (1000 або 1200 мг у пацієнтів <75 кг або ≥75 кг відповідно) і софосбувіру один раз на день (400 мг) упродовж 12 тижнів (**Рекомендація В1**)

Коментарі: Коментарі: Цю комбінацію оцінювали в дослідженні NEUTRINO III фази в пацієнтів без попереднього досвіду лікування [18]. Показник СВВ у пацієнтів із 4-м генотипом був 96% (27/28). У пацієнта з невдалим лікуванням за цією схемою не селекціонували варіанти ВГС, резистентні до софосбувіру. У пацієнтів із досвідом лікування або в пацієнтів, коінфікованих ВІЛ, не було представлено даних щодо цієї схеми. Невідомо, чи необхідна довша тривалість лікування в популяції, що найважче піддається лікуванню.

Генотип 4, Варіант 2

Рекомендації

- Пацієнтів, інфікованих ВГС 4-го генотипу, можна лікувати за допомогою комбінації щотижневої дози пегільованого ІФН-α, щоденної дози рибавіріну на основі ваги (1000 або 1200 мг у пацієнтів <75 кг або ≥75 кг відповідно) і симепревіру один раз на день (400 мг) упродовж 12 тижнів (**Рекомендація В1**)
- Симепревір слід застосовувати упродовж 12 тижнів у комбінації з пегільованим ІФН-α та рибавірином. Потім пегільований ІФН-α та рибавірін застосовують окремо в пацієнтів без попереднього досвіду лікування та пацієнтів із попереднім рецидивом упродовж додаткових 12 тижнів (загальна тривалість лікування 24 тижні), зокрема в пацієнтів із цирозом, та упродовж додаткових 36 тижнів (загальна тривалість лікування 48 тижнів) у пацієнтів із попередньою частковою відповіддю або відсутністю відповіді, зокрема пацієнтів із цирозом (**Рекомендація В1**)
- Під час лікування слід спостерігати за рівнями РНК ВГС. Слід припинити лікування, якщо рівень РНК ВГС ≥25 МО/мл на 4, 12 або 24 тижень лікування (**Рекомендація А2**)

Коментарі: Симепревір був активним проти генотипу 4 in vitro. Попередні дані III фази, що складають частину подання в ЕАМ у 107 пацієнтів, інфікованих генотипом 4, вказують, що комбінація пегільованого ІФН-α, рибавіріну та симепревіру є ефективною (Moreno et al., unpublished). Справді, СВВ досягала у 89% (31/35) пацієнтів без попереднього досвіду лікування, 86% (19/22) пацієнтів із попереднім рецидивом, 100% (10/10) пацієнтів із попередньою частковою відповіддю та 75% (30/40) пацієнтів із відсутністю відповіді. У жодного з пацієнтів не виявляли заміщення Q80K у послідовності протеази NS3 на базальному рівні.

Генотип 4, Варіант 3

Рекомендації

- Пацієнтів, інфікованих ВГС 4-го генотипу, можна лікувати за допомогою комбінації щотижневої дози пегільованого ІФН- α , щоденної дози рибавіріну на основі ваги (1000 або 1200 мг у пацієнтів <75 кг або $\geq$ 75 кг відповідно) і даклатасвіру один раз на день (60 мг) упродовж 12 тижнів (**Рекомендація В1**)
- Даклатасвір слід застосовувати впродовж 12 тижнів у комбінації з пегільованим ІФН- α та рибавірином. Прийом даклатасвіру продовжують у комбінації з пегільованим ІФН- α та рибавірином упродовж додаткових 12 тижнів (загальна тривалість лікування 24 тижні) у пацієнтів, що не досягають рівня РНК ВГС <25 МО/мл на 4 тиждні лікування, та у яких її все ще виявляють на 10 тиждів. Далі пегільований ІФН- α та рибавірін застосовують окремо між 12 та 24 тижнями (загальна тривалість лікування 24 тижні) у пацієнтів, що досягають рівня РНК ВГС <25 МО/мл на 4 тиждні лікування, та у яких її не виявляють на 10 тижнів (**Рекомендація В1**)

Коментарі: Хоча ця комбінація теоретично є ефективною, наявних даних мало. Показник СВВ був 100% (12/12) у дослідженні COMMAND-1 [23].

Генотип 4, Варіант 4

Рекомендація

- Пацієнтів, інфікованих ВГС 4-го генотипу, що толерантні до ІФН, або тих, кому ця терапія не підходить, можна лікувати за допомогою щоденної дози рибавіріну на основі ваги (1000 або 1200 мг у пацієнтів <75 кг або $\geq$ 75 кг відповідно) і софосбувіру один раз на день (400 мг) упродовж 24 тижнів (**Рекомендація С2**)

Коментарі: Наявні лише попередні дані (СВВ на 4 тиждні після лікування) щодо невеликої кількості американських пацієнтів єгипетського походження [35]. Попередні показники СВВ були 79% (11/14) та 100% (14/14) після 12 та 24 тижнів лікування відповідно в пацієнтів без досвіду попереднього лікування і 59% (10/17) та 93% (14/15) після 12 і 24 тижнів відповідно в пацієнтів із досвідом лікування.

Генотип 4, Варіант 5

Рекомендації

- Пацієнтів, інфікованих ВГС 4-го генотипу, можна лікувати комбінацією без інтерферону: софосбувір один раз на день (400 мг) та симепревір один раз на день (150 мг) упродовж 12 тижнів (**Рекомендація В2**)
- Немає даних про вплив додання рибавіріну до цієї схеми. Однак у пацієнтів із прогностичними факторами слабкої відповіді на анти-ВГС терапію, особливо з попередньою відсутністю відповіді, та/або пацієнтів із цирозом слід розглянути імовірність додання щоденної дози рибавіріну на основі маси тіла (1000 або 1200 мг у пацієнтів <75 кг або $\geq$ 75 кг відповідно) (**Рекомендація В2**)

Коментарі: Немає даних про цю комбінацію в пацієнтів, інфікованих ВГС генотипу 4. Тим не менш, беручи до уваги антивірусну ефективність софосбувіру та симепревіру проти цього генотипу, імовірно, результати в пацієнтів, інфікованих генотипом 1, можуть бути екстрапольовані [28].

Генотип 4, Варіант 6

Рекомендації

- Пацієнтів, інфікованих ВГС 4-го генотипу, можна лікувати комбінацією без інтерферону: софосбувір один раз на день (400 мг) та даклатасвір (60 мг) один раз на день упродовж 12 тижнів у пацієнтів без попереднього досвіду лікування або 24 тижнів у пацієнтів із досвідом лікування (в очікуванні даних щодо 12 тижнів терапії в пацієнтів із досвідом попереднього лікування) (**Рекомендація В2**)
- Немає даних про вплив додання рибавіріну до цієї схеми. Однак у пацієнтів із прогностичними факторами слабкої відповіді на анти-ВГС терапію, особливо з попередньою відсутністю відповіді, та/або пацієнтів із цирозом слід розглянути імовірність додання щоденної дози рибавіріну на основі маси тіла (1000 або 1200 мг у пацієнтів <75 кг або $\geq$ 75 кг відповідно) (**Рекомендація В2**)

Коментарі: Немає даних про цю комбінацію в пацієнтів, інфікованих ВГС 4-го генотипу. Тим не менш, беручи до уваги антивірусну ефективність софосбувіру та даклатасвіру проти цього генотипу, імовірно, результати в пацієнтів, інфікованих генотипом 1, можуть бути екстрапольовані.

4.7.5. Лікування ВГС інфекції 5-го або 6-го генотипу

Єдиний варіант лікування для пацієнтів, інфікованих ВГС 5-го або 6-го генотипу, – потрібна комбінація пегільованого ІФН- α , рибавіріну і софосбувіру. Пацієнти, толерантні до терапії на основі ІФН, або ті, кому така терапія не підходить, повинні отримувати комбінацію софосбувіру та рибавіріну. За обставин, коли цей варіант недоступний, залишається прийнятною комбінація пегільованого ІФН- α та рибавіріну [2].

Генотип 5 або 6, Варіант 1

Рекомендація

- Пацієнтів, інфікованих ВГС 5-го або 6-го генотипу, можна лікувати за допомогою комбінації щотижневої дози пегільованого ІФН- α , щоденної дози рибавіріну на основі ваги (1000 або 1200 мг у пацієнтів <75 кг або $\geq$ 75 кг відповідно) і даклатасвіру один раз на день (60 мг) упродовж 12 тижнів (**Рекомендація В1**)

Коментарі: Цю комбінацію оцінювали в дослідженні NEUTRINO III фази в пацієнтів без досвіду попереднього лікування [18]. Єдиний пацієнт із генотипом 5 і всі 6 пацієнтів із генотипом 6 досягли СВВ. У пацієнтів із досвідом лікування або супутньою інфекцією ВІЛ даних щодо цієї схеми не представлено. Невідомо, чи необхідна довша тривалість лікування в популяції, що найважче піддається лікуванню.

Генотип 5 або 6, Варіант 2

Рекомендація

- Пацієнтів, інфікованих ВГС генотипу 5 або 6, що толерантні до ІФН, або тих, кому ця терапія не підходить, можна лікувати за допомогою щоденної дози рибавіріну на основі ваги (1000 або 1200 мг у пацієнтів <75 кг або $\geq$ 75 кг відповідно) і софосбувіру один раз на день (400 мг) упродовж 24 тижнів (**Рекомендація С2**)

Коментарі: Даних про застосування цієї комбінації для цих рідкісних генотипів немає.

Продовження в наступних числах журналу

Т.Д. Звягинцева, А.И. Чернобай

Харьковская медицинская
академия последипломного
образования

НОВЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ ГЕПАТОПРОТЕКЦИИ НЕАЛКОГОЛЬНОГО И АЛКОГОЛЬНОГО СТЕАТОГЕПАТИТА

Резюме

В статье представлены результаты изучения клинической эффективности отечественного препарата Ларнамин® у 20 больных (18 мужчин, 2 женщины) в возрасте от 28 до 68 лет, средний возраст составил 42,3±7,3 лет. Из 20 пациентов у 10 установлен диагноз неалкогольный стеатогепатит (НАСГ), у 10 – алкогольный стеатогепатит (АСГ), из них у 4 пациентов – АСГ, ассоциированный с HCV, что подтверждено данными ПЦР и анамнестически. При назначении препарата Ларнамин® при АСГ и НАСГ показатели цитолитического, холестатического, мезенхимально-воспалительного синдромов достоверно снижались, восстанавливаясь до нормальных величин к концу лечения в стационаре. Липидный спектр крови восстанавливался к концу лечения. При АСГ, ассоциированном с HCV, рекомендовано назначение высоких доз Ларнамина (4-6 ампул) на протяжении 2 недель с целью снижения синдрома цитолиза.

Ключевые слова

Неалкогольный стеатогепатит, алкогольный стеатогепатит, эффективность, Ларнамин®.

Одной из наиболее актуальных проблем современной клинической медицины является проблема метаболического синдрома и ассоциированных с ним заболеваний. Метаболические поражения печени, среди которых наиболее значимыми являются неалкогольный и алкогольный стеатогепатит, занимают в структуре хронических заболеваний печени более 50% [1, 6, 8, 19].

Алкогольная болезнь печени (АБП) — это различные морфологические формы поражения печени, возникающие при употреблении гепатотоксических доз алкоголя и обусловленные этим клинические проявления. Выделяют три основных формы АБП — жировая дистрофия, алкогольный стеатогепатит (АСГ) и цирроз печени (ЦП).

Алкоголь является главной причиной печеночной патологии в Европе, в России ежегодно от АБП умирают около 14 тыс. человек, АБП отличается высокая распространенность и зависимость от количества употребленного алкоголя, типа пьянства и длительности алкоголизации.

У 90% алкоголиков при ультразвуковом исследовании (УЗИ) выявляется ожирение печени, и у 5-15% из них в течение 20 лет развивается алкогольный стеатогепатит (АСГ) и цирроз печени (ЦП). У 10-35% алкоголиков при биопсии печени

выявляются изменения, характерные для АСГ [5, 9, 15, 22, 24].

Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) — патологическое состояние, которое характеризуется значительным отложением липидов в паренхиме печени у пациентов, в анамнезе которых нет упоминаний о чрезмерном употреблении алкоголя. НАЖБП протекает в несколько стадий и представляет собой спектр последовательно развивающихся клинко-морфологических изменений паренхимы печени — жировая дистрофия (стеатоз), жировая дистрофия с воспалением и повреждением гепатоцитов (неалкогольный стеатогепатит — НАСГ), фиброз и цирроз печени на фоне прогрессирующих функциональных нарушений органа.

НАСГ представляет собой самостоятельную нозологическую форму хронического диффузного заболевания печени невирусной и неалкогольной природы, морфологическим эквивалентом которого служит стеатоз, некро-воспалительные изменения ткани печени с формированием последовательных стадий фиброза печени.

У 12-40% пациентов со стеатозом в течение 8-13 лет развивается НАСГ с ранним фиброзом. Частота верификации НАСГ, по данным биопсии печени в США и странах Западной Европы, составляет 7-9%, в 60-80% случаев

цирроз неясної етіології формується на фоні нераспознанного НАСГ.

В Україні за останні 5 років захворюваність стеатогепатитами різної етіології підвищилася на 76,6%, розповсюдженість НАСГ виросла в 2,2 рази [12, 14]. Епідеміологічне співвідношення АБП/НАЖБП становить 10-15:1 [9].

Неалкогольний і алкогольний стеатогепатит відрізняються за етіологією і епідеміологією, однак у них прослідковується спільність патогенетичних факторів розвитку захворювань печінки, однотипність біохімічних, морфологічних, ультразвукових критеріїв. Як НАЖБП, так і АБП характеризуються надмірним накопленням жиру в печінці, тобто стеатозом печінки.

Механізми трансформації стеатоза в НАСГ включають ряд патогенетичних ланок, ідентичних як при алкогольному, так і неалкогольному ураженні печінки [2, 7, 9, 13].

При прогресуванні стеатоза печінки і появі ознак запалення і фіброзу розвивається стеатогепатит. Основним причинним фактором його розвитку служить алкоголь (більше 65% випадків).

АСГ представляє собою основну форму АБП, зустрічається в 10-15 разів частіше інших проявів алкогольного ураження печінки.

Основними причинами розвитку НАСГ є стеатоз печінки, метаболічні розлади (ожиріння, цукровий діабет 2 типу, інсулінорезистентність, дисліпідемія і інші).

Ожиріння і вживання алкоголю представляють собою два незалежних фактора ризику розвитку стеатоза печінки. Так, в дослідженні DIONIS у осіб контрольної групи стеатоз виявлявся в 16% випадків, у вживаючих більше 60 г чистого етанолу в день – в 46%, у осіб з ожирінням – в 76%, а при наявності обох факторів – в 95% випадків [2].

У багатьох пацієнтів межі між АСГ і НАСГ чітко визначити не вдається. Це обумовлено наступним:

- гепатотоксична доза алкоголю, за даними різних досліджень, змінюється (20-80 г чистого етанолу в день);
- повідомлюване кількість алкоголю може бути в кілька разів менше фактичного;
- прояви гепатотоксичного впливу алкоголю залежать від ряду додаткових факторів, зокрема від факторів розвитку НАСГ.

В розвитку АСГ і НАСГ грають роль різні фактори, включаючи генетичні, нутриційні, метаболічні, імунологічні, фактори середовища і інші. Однак два основних патогенетичних механізмів – окислювальний стрес і цитокін/ендотоксин – опосередковані пошкодження, є загальними для обох захворювань. Спільність ланок патогенезу АСГ

і НАСГ проявляється також активацією ПОЛ, ураженням фосфоліпідів мембран мітохондрій, порушенням системного і клітинного ланок ліпідного обміну.

Трансформація жирового гепатозу в стеатогепатит включає ряд патогенетичних ланок, які мають багато спільного як при алкогольному, так і неалкогольному ураженні печінки. Механізм прогресування алкогольної хвороби печінки АБП (АСГ) і НАСГ описується моделлю «подвійного удару».

«Перший удар» – формування стеатозу при ожирінні, особливо висцеральному, а також в результаті токсичного впливу етанолу – призводить до того, що в печінці порушується обмін ліпідів, що супроводжується збільшенням вмісту вільних жирних кислот (СЖК), зниженням швидкості β-окислення останніх в мітохондріях, підвищенням продукції тригліцеридів (ТГ), холестерину. По мірі накоплення жиру печінкова клітина стає все більш вразливою і чутливою до токсичних впливів. Найважливіша роль в порушенні обміну СЖК належить алкоголю.

Алкоголь і інші токсини, включаючи кишечкову ендотоксемию, в реакціях окислення індують надмірну продукцію і накоплення в гепатоциті вільних радикалів і інших токсичних метаболітів.

В процесі окислювального стресу – «другий удар» – відзначається надмірна мобілізація вільних іонів заліза з ферритину, що збільшує вміст гідроксильних радикалів. Вільні радикали запускають реакції перекисного окислення ліпідів (ПОЛ), а також продукцію провоспалительних цитокінів, включаючи фактор некрозу опухолі α (ФНО-α), інтерлейкін-6 і інтерлейкін-8.

В нормі гепатоцити резистентні до проапоптотичного впливу ФНО-α. В умовах окислювального стресу, супроводжуваного утворенням вільних радикалів, активацією реакцій ПОЛ і гіперпродукцією провоспалительних цитокінів, ФНО-α сприяє апоптозу гепатоцитів, розвитку некрозу і запальної клітинної інфільтрації, потім – фіброзу.

У хворих АСГ відзначається значиме підвищення рівня ФНО-α в сироватці крові, а також його кореляція з тяжкістю захворювання і смертністю.

При алкогольних ураженнях печінки розлади метаболізму вітамінів (зниження вмісту вітамінів групи В, жирорастворимих вітамінів), порушення складу мікроелементів і збільшення перекисної ліпідів, супроводжуване накопленням продуктів ПОЛ і зниженням синтезу глутатіону, призводять до переважання процесів вільнорадикального окислення над активністю антиоксидантних систем.

Дополнительный фактор риска ожирения печени – избыток жиров в диете в сочетании с дефицитом белков, что достаточно характерно для лиц, злоупотребляющих алкоголем. Доказано, что несбалансированное питание выступает в роли независимого фактора развития дистрофических изменений гепатоцитов и прогрессирования алкогольной болезни печени.

У пациентов, длительно принимающих алкоголь, повышается проницаемость кишечной стенки, что сопровождается транслокацией бактериальных продуктов в мезентериальный кровоток и вызывает региональную и системную выработку ФНО- α , ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-12.

Кроме прямого гепатотоксического воздействия этанола на печень, имеют место токсическое действие ацетальдегида, задержка белков и воды в гепатоцитах, иммунное поражение печени и нарушение кишечно-портального барьера – бактериальная транслокация.

При неалкогольном стеатогепатите возникает аналогичная картина: последовательно или одновременно с «первым ударом» развивается оксидативный стресс («второй удар»), что стимулирует избыточную продукцию провоспалительных цитокинов, особенно TNF- α , клетками Купфера. Оксидативный стресс, в свою очередь, активирует NF- κ B, который индуцирует воспаление через синтез молекул клеточной адгезии, цитокинов и хемокинов. Происходит выделение реактивной формы кислорода, NO, цитокинов и эйкозаноидов, развивается воспаление.

Воспаление становится дополнительным источником прооксидантов в печени, что активирует каскад реакций, приводящих к формированию стеатогепатита.

Взаимодействие окислительного стресса и цитокинов влечет за собой нарушение функционирования звездчатых клеток, изменение матрикса приводит к нарушению равновесия фиброгенез-фибролиз с активацией фиброгенеза. ФНО- α и провоспалительные цитокины приводят к развитию инсулинорезистентности.

В патогенезе алкогольного стеатогепатита важную роль играет индукция цитохрома P450 2E1 в печени. Увеличение потребления кислорода гепатоцитами сопровождается образованием его активных радикалов и усилением реакций ПОЛ.

При НАСГ также наблюдается повышенная активность цитохрома P450 2E1 в печени. Исходя из этого, ряд авторов полагает, что для инициации некротических процессов необходимым условием является воздействие, приводящее к образованию активных форм кислорода в митохондриях.

У пациентов с НАСГ продемонстрирована повышенная экспрессия цитохрома P450 2E1, который играет важную роль в метаболизме этанола и ряда ксенобиотиков. Даже при отсутствии ука-

заний на прием алкоголя, этот цитохром способен генерировать свободные радикалы из эндогенно вырабатываемых кетонов, альдегидов и пищевых N-нитрозаминов. Возможными медиаторами индукции цитохрома у пациентов, не злоупотребляющих алкоголем, являются кетоны и/или СЖК, влиянием которых можно объяснить повышение активности цитохрома P450 2E1 на фоне диеты с высоким содержанием жиров.

Клинические, лабораторные и инструментальные методы также не позволяют провести четкую границу между различными вариантами стеатогепатита. Более того, в клинической практике нередко приходится наблюдать пациентов с признаками жировой дистрофии и воспаления печени, у которых при сборе анамнеза и обследовании выявляются факторы риска как АБП, так и НАСГ.

При диагностике НАСГ важно исключить злоупотребление алкоголем в анамнезе. Уточнить это трудно, так как многие больные, употребляющие алкоголь в чрезмерных количествах, недооценивают или отрицают данный факт. Трудно отличить больных с НАСГ от амбулаторных больных с алкогольным гепатитом на основании клинических и биохимических данных.

В связи с этим представляется обоснованным выделение стеатогепатита смешанной этиологии с обязательной расшифровкой этиопатогенетических факторов, существенных для выбора оптимальной тактики лечения [13].

Наиболее часто выявляется повышение активности сывороточной АсАТ в 2-3 раза и АлАТ в 2-10 раз по сравнению с нормой. Оценка соотношения АсАТ/АлАТ не позволяет провести различия между алкогольным гепатитом и НАСГ. Соотношение АсАТ/АлАТ, превышающее 3, обнаруживается примерно у 32% пациентов с НАСГ, свыше 1 – у 40% пациентов.

Дифференциальный диагноз между алкогольным и неалкогольным поражением печени часто затруднен даже при условии проведения пункционной биопсии, поскольку морфологические изменения при данных заболеваниях могут быть сходны [2, 8, 10, 16, 19, 20].

Установлено, что в ряде случаев (до 20%) АСГ морфологически может протекать без ожирения печени, просто с выраженной баллонной дистрофией [9].

Основные морфологические черты, характеризующие НАСГ, сходны с наблюдающимися при алкогольной болезни печени и объединяют стеатоз, сочетание макровизукулярного (НАСГ) и микровизукулярного (АСГ) ожирения гепатоцитов, признаки гепатита (воспаление паренхимы с наличием или без сопутствующих фокальных некрозов), фиброз различной степени выраженности, могут выявляться гиалиновые тельца Маллори, более характерные для АБП. В связи с этим, без учета данных анамнеза (исключения употребления па-

циентом алкоголя в гепатотоксической дозе), по гистологической картине невозможно провести различие между АСГ и НАСГ [2, 7, 11, 13, 16].

Алкогольный стеатогепатит менее благоприятен прогностически, чем неалкогольный. Сочетание гепатотоксического действия этанола с этиологическими факторами НАСГ ведет к более тяжелому течению заболевания.

Современные подходы к лечению НАСГ и АСГ направлены на устранение или ослабление провоцирующих факторов, ведущих к развитию и прогрессированию стеатогепатита, проведение патогенетической терапии.

Лечение стеатогепатита алкогольной и неалкогольной природы следует начинать с модификации образа жизни: полная абстиненция при АСГ или уменьшение приема алкоголя до рекомендуемых ВОЗ доз (20 г алкоголя для женщин, 40 г – для мужчин), что может привести к обратному развитию и полному саморазрешению патологического процесса в печени, однако, для многих пациентов процесс абстиненции недостижим.

Использование редуцированных гипокалорийных диет и дозированная физическая нагрузка (обязательных для пациентов с сопутствующим ожирением и НАСГ), отмена потенциально гепатотоксичных препаратов, устранение полипрагмазии являются важными составляющими режимных мероприятий у данной категории больных. Перечисленные мероприятия эффективны лишь у относительно небольшой части больных.

У пациентов с АСГ необходимо проводить коррекцию трофологического статуса (особенно пациентам со сниженной массой тела, при ИМТ < 19 кг/м²) с применением белковых, жировых, углеводных, витаминных, липотропных эссенциальных нутриентов.

Медикаментозная терапия НАСГ и АСГ включает гепатопротекцию, снижение уровня перекисного окисления липидов, инактивацию токсич-

ных эндо- и экзогенных ксенобиотиков в клетках печени и детоксикацию организма, уменьшение прогрессирования фиброза, восстановление нормального трофологического статуса пациентов, устранение астенических проявлений (при АСГ).

Медикаментозное лечение направлено на коррекцию оксидативного стресса как общего патогенетического механизма развития АСГ и НАСГ, осуществление гепато- и мембранопротекции, коррекцию латентной стадии печеночной энцефалопатии, которая наблюдается у всех пациентов с алкогольным и неалкогольным стеатогепатитом.

При дифференцированном назначении гепатопротекторов при стеатогепатите алкогольной и неалкогольной природы патогенетически обоснованным является использование гепатопротекторов, содержащих природные аминокислоты, улучшающих дезинтоксикационную, противовоспалительную, репаративную, метаболическую, антиоксидантную, анаболическую, энергообразующую функции печени и селективно снижающих концентрацию аммиака в сыворотке крови.

Отечественный гепатопротектор Ларнамин® (Фармак) в своем составе содержит L-орнитина-L-аспартата 500 мг в пересчете на 100% вещества в 1 мл. Препарат выпускается в ампулах по 10 мл. Назначается по 20-40 мл в сутки в виде инфузии, перед введением содержимое ампул добавляется к 500 мл инфузионного раствора (хлористый натрий), но не следует растворять более 6 ампул в 500 мл. При тяжелых состояниях прекома, кома вводят до 8 ампул (80 мл) в течение 24-х часов.

Ларнамин® – препарат, который обладает дезинтоксикационным, антиоксидантным, гепатопротекторным, регенераторным, противовоспалительным действием и хорошим профилем безопасности. Терапевтические свойства его обусловлены наличием аминокислот орнитина и аспартата.

Таблица 1. Дифференциально-диагностические признаки алкогольной и неалкогольной жировой болезни печени

Признак	АБП	НАЖБП
Факторы риска	Повышенная масса тела, женский пол, монголоидная раса, алкоголь в токсичных дозах, отягощенная наследственность	Повышенная масса тела, нарушение толерантности к глюкозе или сахарный диабет, употребление алкоголя в нетоксичных дозах
Клинические особенности	Алкогольные «стигмы», алкогольный анамнез, наличие острого гепатита на фоне гепатоза или цирроза печени, признаки алкогольного поражения других органов и систем (поджелудочной железы, сердца, нервной системы, головного мозга, почек). Связь ухудшения клинической картины с алкогольным эксцессом	Проявления метаболического синдрома (абдоминальное ожирение более 94 см у мужчин, и более 80 см у женщин, ИМТ более 30, артериальная гипертензия). Медленно прогрессирующее течение заболевания печени
Лабораторные особенности	Повышение активности трансаминаз более чем в 3 раза, индекс АлАТ/АсАТ более 2, повышение активности ГГТП более чем в 3 раза, увеличение среднего объема эритроцитов (макроцитоз), IgA и углеводно-дефицитного трансферрина, макроцитоз	Повышение активности трансаминаз чаще менее чем в 3 раза, АлАТ/АсАТ не более 2, гипергликемия, гиперхолестеринемия, гипертриглицеридемия, повышение индекса HOMA-IR более 5, гиперинсулинемия
Морфологические особенности	Мелкокапельный и крупнокапельный стеатоз: липогранулемы; гепатит: баллонная дистрофия, порталный, тельца Мэллори, фокальные некрозы, очаговая нейтрофильная инфильтрация, отложение железа, фиброз (перивенулярный, перисинусоидальный), цирроз	Крупнокапельный стеатоз (чаще), гепатит: лобулярный, вакуолизация ядер, фиброз (перивенулярный при сахарном диабете)
Прогноз	Развитие цирроза печени при продолжающемся употреблении алкоголя, высокая краткосрочная летальность при остром гепатите	Увеличение риска сердечно-сосудистых осложнений в 3-5 раз

L-орнитин – заменимая аминокислота, в организме синтезируется из аргинина, является предшественником для синтеза цитруллина, пролина, глютаминовой кислоты, участвует в орнитиновом цикле образования мочевины из аммиака (является стимулятором карбамоилфосфатсинтетазы I – первого фермента цикла образования мочевины, а также активатором глютаминсинтетазной реакции в печени и мышцах), снижает концентрацию аммиака в плазме крови, повышает продукцию полиаминов, которые регулируют биосинтез белка и стимулируют белковосинтетическую функцию печени, способствует продукции инсулина и соматотропного гормона, который способствует сжиганию жиров в организме, улучшает белковый обмен при заболеваниях, требующих парентерального питания, нормализует кислотно-щелочное состояние.

L-аспартат – полузаменимая аминокислота, которая является субстратом для синтеза глутамина, участвует в связывании аммиака в перивенозной крови, гепатоцитах, мозге, других тканях, стимулирует синтез глутамина в мышцах и перивенозных гепатоцитах, включается в цикл мочевины на этапе синтеза аргининсукцината, стимулирует выработку оксида азота в организме, улучшает энергетические процессы в поврежденной ткани печени и регенерацию, участвует в цикле трикарбоновых кислот, обладает способностью проникать через мембраны клеток путем активного транспорта, внутри клетки участвует в процессах энергетического обмена, проходящих в митохондриях, за счет чего повышает энергетическое обеспечение ткани, обладает анаболическим действием на мышцы. Регулирует уровень сахара в крови и уменьшает молочнокислый ацидоз, обусловленный мышечной нагрузкой, переводит метаболизм на аэробный путь, оказывает нейротрофический эффект, антиастеническое действие.

Аспартат усваивается в слизистой оболочке кишечника, превращаясь в аланин и оксалацетат. Аланин подавляет повышенную активность трансаминаз, предотвращает снижение АТФ в пораженных гепатоцитах (10).

Цель исследования – изучение клинической эффективности отечественного препарата Ларнамин® у больных алкогольным (АСГ) и неалкогольным (НАСГ) стеатогепатитом.

Материалы и методы

Нами обследовано 20 больных, из них 18 (80%) мужчин, 2 (20%) женщины, в возрасте от 28 до 68 лет, средний возраст составил $42,3 \pm 7,3$ лет. Из 20 пациентов у 10 (50%) установлен диагноз неалкогольный стеатогепатит (НАСГ), у 10 (50%) – алкогольный стеатогепатит (АСГ), из них у 4 пациентов с АСГ, ассоциированный с HCV, что подтверждено данными ПЦР и анамнестически.

Среди факторов риска самыми распространенными были злоупотребление алкоголем, абдоминальное ожирение, дислипидемия.

Критерии включения больных: пациенты с установленным диагнозом НАСГ, АСГ умеренной степени активности. У 2/3 пациентов с НАСГ имели место сопутствующие проявления метаболического синдрома (ожирение, гипертоническая болезнь, гипергликемия).

Критерии исключения: пациенты с наркотической зависимостью, сахарным диабетом 1 типа, при наличии вирусов гепатита В, С, D в стадии репликации, цирроза печени, лекарственных поражений печени, аутоиммунных заболеваний печени, опухолей печени, идиопатического гемохроматоза, болезни Вильсона-Коновалова, индивидуальной непереносимости исследуемого препарата.

Диагноз заболевания печени был верифицирован анамнестическими, клинико-биохимическими, вирусологическими исследованиями, проводилось ультразвуковое исследование брюшной полости, по показаниям – фиброгастро-duodenоскопия (ФГДС). Для выявления начальных признаков печеночной энцефалопатии использовался тест связывания чисел (тест Рейтана).

В соответствии с целью исследования все пациенты на фоне диетических, режимных рекомендаций и полной абстиненции для пациентов с АСГ, получали отечественный гепатопротектор Ларнамин® (Фармак) в виде монотерапии по 20 мл (2 ампулы) на 400 мл физиологического раствора в виде инфузий 1 раз в день на протяжении 10 дней.

Критерии эффективности лечения: динамика клинических проявлений, результаты клинико-биохимических исследований, липидограммы, ультразвукового исследования.

Результаты и их обсуждение

У всех пациентов преобладали жалобы астенического характера (слабость, усталость, снижение трудоспособности, нарушение сна, эмоциональная лабильность). Диспептические жалобы (дискомфорт в области правого подреберья, вздутие живота, неустойчивый стул, непереносимость жирной пищи) были более выражены у пациентов АСГ (60%), у больных НАСГ – в 50% случаев. Болевой синдром в правом подреберье отмечался у 5 (50%) из 10 пациентов с АСГ.

При объективном обследовании у 5 (50%) из 10 пациентов с АСГ отмечалась умеренная субиктеричность склер и кожных покровов.

Пальпаторно гепатомегалия определялась у всех 20 (100%) пациентов – печень выступала из-под края реберной дуги на 2-3 см, гладкая, с закругленным краем, что подтверждалось и при ультразвуковом исследовании органов брюшной полости. Спленомегалия выявлялась у 3-х больных АСГ (30%) – см. табл. 2.

По тесту связывания чисел (тест Рейтана) проявления латентной печеночной энцефалопатии выявлены у 8 (80%) пациентов с АСГ, у 3 (30%) пациентов с НАСГ.

Данные клинического анализа крови свидетельствовали о том, что у 6 (60%) больных АСГ до лечения имели место увеличение содержания количества лейкоцитов – $9,86 \pm 0,48 \times 10^9/\text{л}$ ($p < 0,005$), СОЭ – $25,74 \pm 1,89$ мм/час ($p < 0,05$). У пациентов с НАСГ данные клинической картины крови были в пределах нормальных величин.

У пациентов с АСГ биохимические пробы печени, отражающие нарушение функциональной активности гепатоцитов, были повышены в большей степени по сравнению с больными с НАСГ.

При АСГ показатели цитолиза превалируют над показателями активности при НАСГ. Так, при алкогольном стеатогепатите АлАТ была повышена в 2,4 раза по сравнению с нормой, АсАТ – в 1,9 раза, ГГТП в 1,7 раза ($p < 0,05$), общий билирубин – в 2,8 раза ($p < 0,05$); показатели мезенхимального воспаления – гамма-глобулины повышены в 2,4 раза ($p < 0,05$), тимоловая проба повышена в 2,1 раза ($p < 0,05$) – см. табл. 3.

У пациентов с НАСГ отмечались менее выраженные показатели цитолиза и холестаза: активность патологического процесса в печени по данным биохимических проб у этих больных была менее манифестной – АлАТ составила $68,2 \pm 13,7$ ЕД/л, АсАТ – $46,5 \pm 18,4$ ЕД/л ($p < 0,05$), ГГТП – $72,3 \pm 31,4$ ЕД/л ($p < 0,05$), общий билирубин составил $31,4 \pm 12,6$ ммоль/л ($p < 0,05$).

Время, необходимое для выполнения теста связи чисел на цифровую последовательность у больных АСГ, получавших Ларнамин®, уменьши-

лось с 53,0 с до 33,0 с ($p < 0,05$); у больных НАСГ – с 49,0 с до 32,0 (при норме – 30 с), что свидетельствует о дезинтоксикационной функции Ларнамина.

При УЗ-исследовании у всех пациентов с НАСГ и АСГ наиболее часто встречающимися УЗ-признаками были: увеличение размеров печени, диффузная повышенная ее эхогенность с затрудненной визуализацией сосудистого рисунка и закругленным краем печени у большинства больных; гиперэхогенность поджелудочной железы и очаги фиброза в ней были выявлены у 4-х (40%) пациентов с АСГ, билиарный сладж, уплотнение и утолщение стенки желчного пузыря определялись у 3 (30%) пациентов с НАСГ. Спленомегалия определялась у 3 (30%) пациентов с АСГ.

В результате лечения препаратом Ларнамин® у всех пациентов к концу пребывания в стационаре на 10-й день отмечалась положительная динамика общего самочувствия: астено-вегетативный синдром полностью (100%) не отмечался у пациентов с НАСГ; у пациентов с АСГ слабость, нарушение сна продолжали беспокоить 2 больных в меньшей степени, у 80% проявления астении не отмечались.

Диспептический синдром, имевший место у 60% пациентов с АСГ после лечения, не отмечался у 8 пациентов, у 2 пациентов остались жалобы на вздутие живота, отсутствие аппетита. У всех пациентов с НАСГ диспептический синдром после лечения практически не отмечался.

Дискомфорт в правом подреберье ощущали 2 пациента с АСГ из 9 до лечения, и 1 пациент с НАСГ из 7 до лечения.

Таблица 3. Динамика биохимических показателей крови у больных АСГ до и после лечения препаратом Ларнамин®

Показатель	До лечения	После лечения
АЛТ ЕД/л	$82,2 \pm 39,6$	$41,2 \pm 16,5^*$
АСТ ЕД/л	$55,9 \pm 24,8$	$27,2 \pm 10,5^*$
ЩФ ЕД/л	$286,2 \pm 4,8$	$156,4 \pm 4,2^*$
ГГТП ЕД/л	$86,2 \pm 38,3$	$40,3 \pm 28,2^*$
Общий билирубин, мкмоль/л	$42,4 \pm 22,1$	$31,3 \pm 13,2^*$
Альбумин, г/л	$46,5 \pm 12,1$	$55,2 \pm 6,64^*$
Гамма-глобулин, г/л	$23,3 \pm 9,8$	$16,2 \pm 3,1^*$
Общий холестерин (ОСХ) ммоль/л	$7,4 \pm 1,32$	$7,2 \pm 1,1$
Бета-липопротеины, Ед	$74,5 \pm 24,9$	$46,3 \pm 18,1^*$
Триглицериды, ммоль/л	$2,24 \pm 0,5$	$1,12 \pm 0,16^*$
Глюкоза, ммоль/л	$6,6 \pm 0,8$	$5,72 \pm 0,5$
ЛПВП, ммоль/л	$1,12 \pm 0,2$	$1,45 \pm 0,2^*$
ЛПНП, ммоль/л	$4,52 \pm 0,72$	$2,71 \pm 0,49^*$
ЛПОНП, ммоль/л	$0,52 \pm 0,12$	$0,28 \pm 0,08^*$
Коэффициент атерогенности, ммоль/л	$4,46 \pm 1,03$	$2,24 \pm 0,72^*$
Тимоловая проба, Ед	$6,7 \pm 0,6$	$2,8 \pm 0,1^*$

Примечание: * достоверная разница между показателями исследуемой группы до и после лечения ($p < 0,001$)

Таблица 2. Динамика клинических синдромов у больных НАСГ и АСГ до и после лечения препаратом Ларнамин®

Диагноз и симптомы	До лечения	После лечения
АСГ:		
Астено-вегетативный	10 (100%)	2 (20%)
Диспептический	6 (60%)	2 (33,3%)
Абдоминально-болевой	5 (50%)	1 (20%)
Дискомфорт в правом подреберье	9 (90%)	2 (22,2%)
Тошнота	4 (40%)	1 (25%)
Анорексия	3 (30%)	1 (33,3%)
Субиктеричность слизистых/кожных покровов	5 (50%)	0 (0%)
Гепатомегалия	10 (100%)	2 (20%)
Спленомегалия	3 (30%)	3 (30%)
НАСГ:		
Астено-вегетативный	10 (100%)	0 (0%)
Диспептический	5 (50%)	0 (0%)
Абдоминально-болевой	2 (10%)	0 (0%)
Дискомфорт в правом подреберье	7 (70%)	1 (14,2%)
Тошнота	3 (30%)	0 (0%)
Анорексия	0 (0%)	0 (0%)
Субиктеричность слизистых и кожных покровов	2 (20%)	0 (0%)
Гепатомегалия	10 (100%)	1 (10%)
Спленомегалия	0 (0%)	0 (0%)

После лечения абдоминально-болевого синдром меньшей степени интенсивности определялся у 1 больного с АСГ, что не снижало качество жизни данного пациента. У пациентов с НАСГ болевой синдром после лечения препаратом Ларнамин® не выявлялся.

Тошнота, анорексия, более выраженные у больных АСГ, после проведенного лечения практически не отмечались и определялись у 1 пациента.

Субиктеричность слизистых и кожных покровов не отмечалась после лечения ни у одного пациента с АСГ и НАСГ. Гепатомегалия не определялась у 16 и 18 пациентов соответственно после лечения.

Улучшение клинических проявлений заболевания происходило на фоне нормализации клинико-лабораторных показателей.

В результате проведенного лечения препаратом Ларнамин® наблюдалась положительная динамика большинства биохимических показателей сыворотки крови без существенных различий в группах больных АСГ и НАСГ. Нормализация уровня АлАТ достигнута у 18 (90%) пациентов из 20 до лечения, из них у 6 пациентов с АСГ и у 12 больных НАСГ ($p < 0,001$); АсАТ – у 17 больных (85%), из них у 5 пациентов с АСГ и у 12 пациентов с НАСГ ($p < 0,001$); ГГТП – у 16 (80%), из них у 6 пациентов с АСГ и 10 пациентов с НАСГ ($p < 0,001$). У 95% больных отмечалась нормализация показателей липидного профиля. Отмечалось улучшение белково-синтетической функции печени: увеличение уровня альбумина, снижение гамма-глобулинов ($p < 0,001$) (табл. 2).

У 4 пациентов с алкогольно-вирусным поражением печени отмечался высокий цитолиз (АлАТ в пределах $215,75 \pm 56,25$ ЕД/л ($p < 0,001$), АсАТ – от $146,52 \pm 69,18$ ($p < 0,001$). Десятидневный курс лечения Ларнамином в дозе 20 мл (2 ампулы) внутривенно, не привел к снижению аминотрансфераз, поэтому им был назначен препарат Ларнамин® по 40-60 мл (4-6 ампул) внутривенно однократно на 500 мл физиологического раствора на протяжении 7 дней. При увеличении дозы введения Ларнамина прослеживалась положительная достоверная ($p < 0,001$) динамика снижения показателей цитолитического синдро-

ма: АлАТ снизилась до $63,75 \pm 12,25$ ЕД/л, т.е. в 3,4 раза, АсАТ – до $54,52 \pm 9,75$ ЕД/л, т.е. в 2,7 раза, хотя исследуемые показатели несколько превышали нормальные значения, что диктует необходимость продолжить лечение на амбулаторном этапе пероральными гепатопротекторами.

Нормализация эхогенности печени отмечалась у 6 (30%) пациентов из 20, из них у 2 больных АСГ, 4 больных НАСГ; гомогенность желчи восстановилась у 2 пациентов с АСГ.

К окончанию терапии Ларнамином хороший результат был отмечен у 17 (85%) пациентов из 20: у 8 пациентов с АСГ и 9 пациентов с НАСГ; удовлетворительный результат был получен у 3 (15%) пациентов: у 2 пациентов с АСГ и у 1 пациента с НАСГ.

Выводы

1. Для НАСГ и АСГ характерным является общность патогенетических факторов развития заболеваний, клинических проявлений, биохимических и ультразвуковых признаков, что делает возможным в лечении назначение единого патогенетического препарата (Ларнамин®), и позволяет избегать полипрагмазии у пациентов с поражением печени.
2. Ларнамин® является наиболее перспективным отечественным гепатопротектором с противовоспалительным, противоастеническим, метаболическим, гепатопротекторным, дезинтоксикационным действием.
3. При АСГ и НАСГ показатели цитолитического, холестатического, мезенхимально-воспалительного синдромов достоверно снижались, восстанавливаясь до нормальных величин к концу лечения в стационаре. Липидный спектр крови восстанавливался к концу лечения.
4. При АСГ, ассоциированном с HCV, рекомендовано назначение высоких доз Ларнамина (4-6 ампул) на протяжении 2 недель с целью снижения синдрома цитолиза.
5. Препарат Ларнамин® обладает хорошей переносимостью, ни в одном случае не отмечалось побочных эффектов (флебитов в месте введения), что свидетельствует о высоком уровне его безопасности.

Список использованной литературы

1. Буверов А.О. Многоликий стеатогепатит // *Клин. перспективы гастроэнтерол., гепатол.* – 2012. – №.3. – С. 3-9.
2. Гриневич В.Б., Сас В.И. Неалкогольная жировая болезнь печени: клинико-социальные аспекты проблемы // *режим доступа: internist.ru*
3. Звягинцева Т.Д., Чернобай А.И. Эффективность синергистов-гепатопротекторов в лечении неалкогольного стеатогепатита // *Здоров'я України.* – 2013. – №. 20 (32). – С. 60-61.
4. Звягинцева Т.Д., Чернобай А.И. Алкогольно-вирусные заболевания печени. Методические рекомендации. Харьков, 2013. – 20 с.
5. Звягинцева Т.Д., Чернобай А.И. Алкогольная болезнь печени. Часть 1 и 2 // *Ліки України.* – 2010. – №.6. – С. 32-37; – № 7. – С. 6-10.
6. Звягинцева Т.Д., Чернобай А.И. Хронические заболевания печени. Руководство для врачей. 2-е изд. Харьков, 2014. – 236 с.
7. Ивашкин В.Т., Драпкина О.М. Рекомендации по диагностике и лечению неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП). Москва, 2012. – 25 с.
8. Лопаткина Т.Н. Алкогольная болезнь печени. – М.: Форте-принт, 2012. – 44 с.
9. Махов В.М. Алкогольная болезнь печени и неалкогольная жировая болезнь печени – общность и различия // *Лечащий врач.* – 2012. – №.7. – С. 7-13.
10. Никонов В.В., Нудьга А.Н., Ковалева Е.А. Эффективность L-орнитина- L-аспартата в комплексном лечении печеночной энцефалопатии с делирием // *Медицина неотложных состояний.* – 2011. – №.6 (37). – С. 6-10.

Повний перелік літератури - у редакції

Надійшла до редакції 04.02.2015

І.П. Катеренчук

*Вищий державний навчальний
заклад України «Українська
медична стоматологічна
академія», м. Полтава*

ФІТОТЕРАПЕВТИЧНА КОРЕКЦІЯ ВЕГЕТАТИВНОЇ ДИСФУНКЦІЇ У ХВОРИХ ІЗ ВИСОКИМ КАРДІОВАСКУЛЯРНИМ РИЗИКОМ У ПРАКТИЦІ СІМЕЙНОГО ЛІКАРЯ

Резюме

У статті наведено результати застосування препарату Седафітон® у комплексному лікуванні вегетативної дисфункції у хворих із високим кардіоваскулярним ризиком. Це допомагає суттєво покращити функціональний стан вегетативної нервової системи, усунути наявний вегетативний дисбаланс, досягнути більш суттєвого зниження артеріального тиску та клінічних проявів стабільної стенокардії напруги II-III функціонального класу, зменшити прояви тривожності та депресії і, таким чином, зменшити кардіоваскулярний ризик, покращити загальний терапевтичний ефект та якість життя пацієнтів.

Ключові слова

Ішемічна хвороба серця, артеріальна гіпертензія, вегетативна дисфункція, Седафітон®.

Серцево-судинна патологія є найважливішою медико-соціальною проблемою у повсякденній практичній діяльності сімейного лікаря, оскільки вона – головна причина інвалідизації та смертності. Незважаючи на наявність уніфікованих протоколів лікування, та широкий спектр сучасних антигіпертензивних препаратів у значному числі випадків призначення медикаментозного лікування не забезпечує досягнення поставленої мети, що пов'язано багато в чому з низькою прихильністю хворих до лікування [2]. У ряді випадків поганий комплаєнс із пацієнтами пов'язаний з великою кількістю препаратів, призначених для постійного прийому. Найчастіше хворі необгрунтовано негативно ставляться до комбінованої антигіпертензивної терапії через страх «синтетичного» походження ліків, а також відсутності швидкого суб'єктивного поліпшення самопочуття при прийомі антигіпертензивних препаратів першої лінії [5,7].

З іншого боку, сучасна фармакотерапія, визначена стандартами, має переважно протекторний вплив на органи мішені або вплив на провідні патогенетичні ланки, не передбачаючи впливу на фоновий стан, на якому формується і прогресує коморбідна патологія.

Перевага фітотерапії полягає у м'якій, поступовій і різнобічній дії. У зв'язку з тим, що біологічно активні компоненти рослин за своєю хімічною структурою близькі до тих, які виробляються людським організмом, вони активно сприяють нормалізації життєво важливих процесів, покращують обмін речовин, забезпечують організм необхідними вітамінами й мі-

неральними речовинами [3, 8]. Також характерною особливістю фітотерапії є те, що складові компоненти рослин набагато рідше викликають алергічні реакції порівняно з синтетичними препаратами [4]. Поєднання цілющих властивостей декількох лікарських рослин дозволяє підвищити ефективність і розширити терапевтичний спектр. Завдяки відсутності токсичного впливу на організм, фітотерапевтичні засоби можна приймати протягом тривалого часу, що дозволяє досягти хороших результатів у лікуванні багатьох хронічних захворювань [4]. За даними ВООЗ, близько 80% населення віддають перевагу рослинним препаратам [8].

Вегетативна дисфункція є однією з актуальних проблем як внутрішньої медицини загалом, так і кардіології зокрема. Особливості реакції організму на різноманітні впливи значною мірою визначаються початковим станом регуляторних механізмів вегетативної нервової системи (ВНС). Дисбаланс ланок ВНС із підвищенням активності симпатичної та пригніченням парасимпатичної частини є одним із патогенетичних механізмів розвитку та прогресування як ішемічної хвороби серця (ІХС), так і гіпертонічної хвороби (ГХ) [1, 9, 12].

Переважаання симпатичної активності несприятливо позначається на діяльності серцево-судинної системи та призводить до розвитку тахікардії, серцевих аритмій, ішемії міокарда, гіпертонічних кризів [6, 10, 11].

У зв'язку з зазначеним вище, виникає необхідність корекції вегетативної дисфункції у пацієнтів із коморбідними кардіологічними станами, у першочергу, у пацієнтів із асоційованим перебігом ішемічної хвороби серця та артеріальної гіпертензії. Одним із перспектив-

них засобів корекції вегетативної дисфункції є комплексний рослинний лікарський засіб Седафітон®.

Широкий спектр терапевтичної ефективності, безпека застосування визначили **мету дослідження** – вивчення ефективності застосування препарату Седафітон® у корекції вегетативної дисфункції у хворих на ІХС, що асоційована з артеріальною гіпертензією.

Матеріали та методи

Нами обстежено 60 хворих на ІХС: стабільну стенокардію II-III функціонального класу, поєднану з артеріальною гіпертензією (гіпертонічною хворобою) II стадії, II-III ступеня, які були розподілені на 2 групи залежно від терапії, що проводилася. Контрольна група (30 чоловік) отримувала традиційну терапію згідно зі стандартами (нітрати, бета-блокатори, інгібітори АПФ, статини). Дослідна група (30 чоловік) додатково отримувала препарат Седафітон®, виробництва ПАТ «Фітофарм» по 1 таблетці 2 рази на добу протягом 8 тижнів.

Седафітон® – оригінальний комбінований препарат, до складу якого входять екстракти трьох рослин: валеріани 0,05 г, пустирника 0,03 г і глоду 0,05 г.

Хворі контрольної і дослідної груп були порівняні за віком, статтю, вираженістю клінічних проявів захворювання.

До лікування та після його закінчення пацієнтам проведені дослідження:

- оцінка клінічного статусу (клінічний перебіг, клінічні прояви вегетативної дисфункції, кількість нападів стенокардії, тривалість нападів, кількість використаних таблеток нітрогліцерину;
- оцінка змін величини артеріального тиску;
- оцінка показників варіабельності серцевого ритму за даними фазографії;
- оцінка тривоги та депресії за шкалою HADS.

Оцінку показників варіабельності серцевого ритму визначали за допомогою приладу для реєстрації й обробки електрокардіосигналів із пальцевими електродами «Фазаграф», розробленого Міжнародним науково-навчальним центром інформаційних технологій і систем НАН і МОН України.

Оцінку ступеня тривожності й депресії проводили за шкалою HADS [13].

Статистичну обробку даних проводили за допомогою варіаційної статистики з обчисленням t-критерію Стюдента для оцінки значимості різниці середніх величин. Відмінності вважали значимими при $p < 0,05$.

Результати та їх обговорення

Оскільки вегетативна дисфункція часто імітує органну патологію, нами було проведено ретельне соматичне обстеження пацієнта як окремий важливий етап діагностики вегетативної дистонії до та через 8 тижнів від початку лікування. Результати проведеного дослідження наведено у табл. 1.

Як свідчать дані табл. 1, через 8 тижнів у пацієнтів

контрольної і дослідної груп зменшувались прояви вегетативної дисфункції, причому у пацієнтів дослідної групи, які додатково приймали Седафітон®, нормалізація клінічних проявів вегетативної дисфункції була більш виразною.

Визначення варіабельності серцевого ритму (BCP) дозволяє оцінити вклад симпатичної і парасимпатичної компонент вегетативної регуляції, співвідношення між активністю автономної та центральної нервової регуляції. Тому стан усього процесу регуляції серцево-судинної системи розглянуто на основі контролю показників варіабельності серцевого ритму (табл. 2).

Як свідчать дані табл. 2, у пацієнтів контрольної групи нормалізувалось відношення між симпатичною ланкою вегетативної нервової системи і системою регуляції судинного тонусу, однак відновлення балансу між окремими ланками вегетативної нервової системи не настало. Більш суттєві статистично значні зміни відзначені у групі пацієнтів, яким додатково призначали Седафітон®. У пацієнтів цієї групи відновлювався баланс між симпатичною та парасимпатичною ланкою вегетативної нервової системи й системою нейрогуморальної регуляції судинного тонусу.

Найчастіше вегетативна дисфункція пов'язана з емоційно-афективними розладами – тривогою, депресією, змішаним тривожно-депресивним розладом, фобіями, істерією, іпохондрією. Лідером серед

Таблиця 1. Клінічні прояви вегетативної дисфункції в пацієнтів із ІХС, що поєднана з ГХ

Клінічні прояви	Контрольна група		Дослідна група	
	До лікування	Через 8 тижнів	До лікування	Через 8 тижнів
Пульсація, серцебиття, прискорений пульс	22 (73,3)	12 (40,0)	26 (86,7)	4 (13,3)
Озноб, тремор, відчуття внутрішнього тремтіння	20 (66,7)	10 (33,3)	18 (60,0)	4 (13,3)
Відчуття нестачі повітря, задишка	10 (33,3)	4 (13,3)	14 (46,7)	0
Утруднення дихання	6 (20,0)	4 (13,3)	7 (23,3)	0
Біль або дискомфорт у лівій половині грудної клітки	30 (100,0)	16 (53,3)	30 (100,0)	8 (26,7)
Відчуття запаморочення	18 (60,00)	8 (26,7)	16 (53,3)	2 (6,7)
Відчуття перед непритомним станом	12 (40,0)	5 (16,7)	13 (43,3)	3 (10,0)
Відчуття страху смерті	8 (26,7)	1 (3,3)	10 (33,3)	0
Відчуття оніміння або парестезій у руках і ногах	24 (80),0	12 (40,0)	25 (83,3)	6 (20)
Відчуття проходження по тілу хвилі жару або холоду	26 (86,7)	18 (60)	24 (80,0)	7 (23,3)

Таблиця 2. Показники варіабельності серцевого ритму залежно від терапії, що проводиться

Показник	Контрольна група			Дослідна група		
	До лікування	Після лікування	p	До лікування	Після лікування	p
SDNN, мс	105,2±18,8	112,7±14,3	>0,1	109,4±15,7	132,3±12,7	>0,1
RMSSD, мс	17,6±6,3	35,3±7,8	>0,05	18,2±7,2	44,7±8,1	>0,02
LFn, %	49,6±3,5	44,9±2,7	>0,1	43,0±2,6	27,2±1,8	>0,001
HFn, %	19,1±0,67	20,6±0,89	>0,1	18,1±0,94	26,2±1,08	>0,001
LF/HF	2,6±0,1	2,2±0,1	<0,02	2,4±0,1	1,5±0,2	>0,001

психопатологічних синдромів, асоційованих із вегетативною дисфункцією, є тривога. В індустріальних країнах за останні десятиліття спостерігається стрімке зростання числа тривожних захворювань. Поряд зі зростанням захворюваності неухильно зростають прямі й непрямі витрати, пов'язані з цими захворюваннями.

Призначення препарату Седафітон® позитивно впливало на функціонування мозкових структур, сприяючи при цьому зменшенню в пацієнтів тривожності та депресії. Якщо врахувати, що тривожність і депресія є незалежними факторами ризику кардіоваскулярних ускладнень, то включення препарату Седафітон® до схеми лікування забезпечує покращання якості життя пацієнтів із одночасним зменшенням кардіоваскулярного ризику. Свідченням позитивного впливу на показники тривожності й депресії є отримані нами результати дослідження (табл. 3).

На фоні нормалізації клінічних проявів вегетативної дисфункції, показників варіабельності серцевого

ритму, зменшення проявів тривожності й депресії, у групі пацієнтів, які приймали Седафітон®, відзначено статистично достовірне зниження артеріального тиску, зменшення числа нападів стенокардії, їх тривалості й числа прийнятих таблеток нітрогліцерину, що забезпечувало зниження ризику коронарних подій у цієї групи пацієнтів.

Висновки

1. Додавання препарату Седафітон® у комплексну медикаментозну терапію ішемічної хвороби серця, поєднаної з артеріальною гіпертензією, сприяє усуненню та значному зменшенню клінічних проявів вегетативної дисфункції.

2. Прийом пацієнтами препарату Седафітон® забезпечував нормалізацію відношення між симпатичною ланкою вегетативної нервової системи та системою регуляції судинного тону, свідченням чого була нормалізація показників варіабельності серцевого ритму.

3. При включенні препарату Седафітон® до складу комплексної терапії хворих на ІХС у поєднанні з АГ статистично достовірно знижуються систолічний і діастолічний тиск, частота й тривалість епізодів ішемії міокарда, покращується клінічний перебіг стенокардії, знижується кількість ангінозних нападів і кількість використаних таблеток нітрогліцерину за добу.

4. Включення препарату Седафітон® у комплексну терапію покращує якість життя хворих на стенокардію напруги II-III функціонального класу, що поєднана з артеріальною гіпертензією, завдяки зменшенню в пацієнтів тривожності й депресії.

Таблиця 3. Оцінка ефективності застосування препарату Седафітон® (за шкалою тривожності та депресії)

Сумарна середня кількість балів по шкалі HADS до та після лікування		
Група	По шкалі тривожності	
	До	Після
Контрольна	17	12
Дослідна	16	5
	По шкалі депресії	
	До	Після
Контрольна	16	12
Дослідна	15	7

Список використаної літератури

- Амосова Е.Н., Бойчак М.П., Сидорова Л.Л. Вариабельность сердечного ритма и ее взаимосвязь с функциональным состоянием миокарда левого желудочка у больных ишемической болезнью сердца с начальной сердечной недостаточностью // Серце і судини. – 2003. – № 4. – С. 88-95.
- Артеріальна гіпертензія. Уніфікований клінічний протокол первинної, екстреної та вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги 2012 // Новості медицини і фармації. – 2012. – №11 (421).
- Вайс Р.Ф. Фитотерапія / Р.Ф. Вайс, Ф. Финтельман [Пер. с нем.] М.: 2004. – 186 с.
- Гарник Т.П. Сучасні технології виробництва фітозасобів та перспективи фітотерапії / Т.П. Гарник // Фітотерапія. Український медичний часопис. – 2008. – №1. – С.35-38.
- Профиль сердечно-сосудистого риска и антигипертензивная терапия. Информационное письмо европейского общества гипертензии / М.Н. Olsen [et al] // Артериальная гипертензия. – 2010. – №48. Т.5. – С. 13-19
- Рябыкина Г.В., Соболев А.В. Вариабельность ритма сердца. – М.: Медицина, 1998. – С. 78-82.
- Свищенко Е.П. Фитотерапія артеріальної гіпертензії з позицій доказательної медицини // Е.П. Свищенко, Л.А. Мищенко – К.: МОРИОН, 2009. – 112 с.
- Турищев С.Н. Современная фитотерапия // Турищев С.Н. – М.: 2007. – 268 с.
- Galinier M., Pathak A., Fourcade J. et al. Depressed low frequency power of heart rate variability as an independent predictor of sudden death in chronic heart failure // Eur. Heart J. – 2000. – Vol. 21. – P. 475-482.
- Lucini D., Mela G.S., Malliani A. et al. Impairment in cardiac autonomic regulation preceding arterial hypertension in humans. Insights from spectral analysis of beat-by-beat cardiovascular variability // Circulation. – 2002. – Vol. 106. – P. 2673-2679.
- Lucini D., Norbiato G., Clerici M. et al. Hemodynamic and autonomic adjustments to real life stress conditions in humans // Hypertension. – 2002. – Vol. 39. – P. 184-188.
- Singh J.P., Larson M.G., Tsuji H. et al. Reduced heart rate variability and new-onset hypertension: insights into pathogenesis of hypertension: the Framingham heart study // Hypertension. – 1998. – Vol. 32. – P. 293-297.
- Zigmond A.S., Snaith R.P. The Hospital Anxiety and Depression scale // Acta Psychiatr. Scand. – 1983. – Vol. 67. – P. 361-370.

Надійшла до редакції 10.03.2015

THE PHYTO-THERAPEUTICAL CORRECTION OF AUTONOMIC DYSFUNCTION IN PATIENTS WITH HIGH CARDIOVASCULAR RISK IN FAMILY DOCTORS' PRACTICE

I.P. Katerenchuk

Summary

The inclusion of Sedafiton® to the treatment regime of autonomic dysfunction in patients with high cardiovascular risk should significantly improve the functional state of autonomic neural system, to obviate autonomic misbalance, to achieve more substantive blood pressure lowering, to decrease the severity of stable angina NYHA II-III symptoms as well as the symptoms of depression or anxiety and, eventually, to improve general therapeutic results and the patients quality of life.

Keywords: Coronary arteries disease, arterial hypertension, autonomic dysfunction, Sedafiton®.

Є.Х. Заремба,
А.В. Пастушок

Львівський національний
медичний університет ім. Данила
Галицького

КЛІНІЧНИЙ ВИПАДОК ІНФАРКТУ МІОКАРДА У ХВОРОЇ ІЗ СИСТЕМНИМ ЧЕРВОНИМ ВОВЧАКОМ

Резюме

У статті проаналізовано причини високої поширеності інфаркту міокарда у хворих із системним червоним вовчаком на основі клінічного випадку.

Ключові слова

Інфаркт міокарда, системний червоний вовчак.

В останнє десятиріччя зусилля науковців спрямовані на дослідження раннього розвитку атеросклеротичного нашарування на попередньо структурно та функціонально змінені судинні шари [1]. На сьогодні причиною прискореного атерогенезу у хворих на системні аутоімунні захворювання сполучної тканини вважається персистуюча активація ендотелію, що супроводжує хронічні запальні процеси в організмі людини. У хворих із системним червоним вовчаком (СЧВ) виникнення хронічної ендотеліальної активації спричинене підвищенням рівнів прозапальних цитокінів – інтерлейкіну-6, фактора некрозу пухлини α (IL-6, ФНП- α) та білків гострої фази запалення (С-реактивного білка та фібриногену). Наслідком цього є посилення відкладення в стінці судин окислених ліпопротеїдів низької щільності (ЛПНЩ), міграції макрофагів із захопленням указаних субстанцій та перетворення їх на пінисті клітини. Ці процеси поступово призводять до раннього атеросклеротичного ураження судинної стінки [2].

У хворих на СЧВ виявлено високу поширеність серцево-судинних уражень (ішемічна хвороба серця – у 12,6% випадків, артеріальна гіпертензія – у 39%, німа ішемія – у 36,9%, ураження клапанного апарату – у 4,4%, серцева недостатність – у 39%), що переважає таку серед населення України у 2,3-6,2 рази [3]. За даними В.М. Коваленка, інфаркту міокарда (ІМ) реєструється в 1,3% хворих на СЧВ, тоді як у загальній популяції України його частота становила 0,57% [4]. Manzi S. вказує на 50-разове зростання захворюваності на інфаркт міокарда в жінок віком 35-44 років із СЧВ [5].

Клінічний випадок інфаркту міокарда у хворої з системним червоним вовчаком. Хвора В., 54 роки, поступила в інфарктне відділення Комунальної

міської клінічної лікарні швидкої медичної допомоги м. Львова 20.01.2014 р. зі скаргами на стискаючі болі середньої інтенсивності за грудиною з іррадіацією в ліву руку, лопатку, загальну слабкість.

Із анамнезу відомо, що восени 2005 р. після фотосенсибілізації на морі з'явилася еритема обличчя, з приводу чого не лікувалася. На початку 2006 р. з'явилися дифузна алопеція, лихоманка, затерпання пальців, підвищення АТ. При стаціонарному лікуванні в ревматологічному відділенні виявлено: ШОЕ – 45 мм/год., СРБ (++++), ревматоїдний фактор (++++), антинуклеарні антитіла – 1,86 од, антитіла до двохспіральної ДНК – 196,9 од/мл, сечова кислота – 471 мкмоль/л, креатинін – 184 мкмоль/л, у сечі білок – 0,99 г/л, еритроцити – 2-4 в полі зору.

Установлено діагноз: системний червоний вовчак, хронічний перебіг, активність III з ураженням шкіри (еритемний дерматит, алопеція), периферичних судин (сітчасте ліведо, синдром Рейно), нирок (люпус-нефрит із сечовим і гіпертензивним синдромом, ХНН I).

З осені 2005 до 2007 рр. постійно приймала преднізолон, плаквеніл, з 2007 – метипред 4 мг, гіпотензивні засоби (діокор 160 мг).

Стан хворої погіршився 17.02.2014 р., з'явилися виражена слабкість та «тяжкість» у грудній клітці, що стало причиною звернення за амбулаторною медичною допомогою 20.02.2014 р. Після проведення ЕКГ хвору ургентно госпіталізували в інфарктне відділення. Діагноз при госпіталізації: ІХС. Гострий інфаркт міокарда по нижній стінці лівого шлуночка, гостра стадія.

Спадковий та алергологічний анамнез необтяжені. Шкідливі звички та професійну шкідливість заперечує.

При поступленні в стаціонар загальний стан тяжкий, положення в ліжку пасивне. Будова тіла

правильна, відживлення підвищене. Шкірні покриви бліді, пальці рук і ніг бліді, холодні, сітчасте ліведо на нижніх кінцівках. Обличчя – симптом «метелика», зів чистий, мигдалики не збільшені. Периферичні лімфовузли не пальпуються.

Дихальна система: дихання носом вільне; грудна клітка симетрична, обидві половини однаково беруть участь в акті дихання. Частота дихальних рухів 20 за 1 хв. Перкуторно над легенями ясний легеневий звук, аускультативно везикулярне дихання.

Серцево-судинна система: ділянка серця не змінена, пульсації судин ший невідмічено. Верхівковий поштовхрозташований у п'ятому міжребер'ї на 1 см вліво від лівої середньоключичної лінії. Перкуторно: зміщення відносної тупості серця на 1 см вліво. Тони серця ритмічні, ослаблені, на верхівці серця вислуховується грубий систолічний шум. Пульс ритмічний, задовільного наповнення, частота – 100 за 1 хв. Дефіцит пульсу відсутній. Артеріальний тиск 160/100 мм рт.ст.

Система травлення: язик вологий, необкладений. Живіт при пальпації м'який, не болючий. Печінка на 2 см виступає з-під краю правої реберної дуги.

Сечовидільна система: сечовипускання вільне, не болюче. Симптом Пастернацького слабо позитивний з обох сторін. Периферичні набряки нижніх кінцівок виражені незначно.

Лабораторно-інструментальні дослідження. Загальний аналіз крові: гемоглобін – 120 г/л; лейкоц. – $10,7 \times 10^9$ /л. Лейкоцитарна формула: еоз. – 0%; п.я. – 6%; с.я. – 77%; лімф. – 14%; мон. – 3%. ШОЕ – 25 мм/год.

Загальний аналіз сечі: колір солом'яно-жовтий, мутна, білок – 0,033 г/л; лейкоцити – 6-8 в п.з.; епітелій – 5-7 в п.з.; оксалати – невелика кількість.

Біохімічний аналіз крові: глюкоза – 4,4 ммоль/л; загальний білірубін – 17,2 ммоль/л; АсАТ – 47 од; АлАТ – 23 од; сечовина – 10,39 ммоль/л; креатинін – 92 ммоль/л.

Коагулограма: протромбіновий індекс – 86,2%; фібриноген плазми – 7,2 г/л; протромбіновий час – 17,8 с.

Серомукіди – 0,272 од СРБ – 18 мг/мл; АСЛО – 120 МО/мл; ревматоїдний фактор – 12 МО/мл, антинуклеарні антитіла – 1,54 од, антитіла до двохспіральної ДНК – 172,5 од/мл.

Ліпідограма: загальний холестерин – 7,81 ммоль/л, холестерин ЛПВЩ – 1,26 ммоль/л, холестерин ЛПНЩ – 4,46 ммоль/л, холестерин ЛПДНЩ – 2,09 ммоль/л, тригліцериди – 4,6 ммоль/л, коефіцієнт атерогенності – 5,2.

ЕКГ: ритм синусовий, правильний із ЧСС 100 за 1 хв, часта шлуночкова екстрасистолія, горизонтальне положення електричної осі

серця, перехідна зона у V2; QS, елевація ST в III, AVF на 1 мм, високий R в V1 – 3 мм.

Заключення: ознаки інфаркту міокарда нижньозадньої стінки лівого шлуночка. Дилатація лівого передсердя. Гіпертрофія стінок лівого шлуночка. Недостатність та кальциноз мітрального клапана. Скоротливість міокарда лівого шлуночка знижена, ФВ 42%. Рідина в порожнині перикарда та плевральних синусах відсутня. Легенева гіпертензія відсутня.

На основі скарг хворої, анамнезу, результатів об'єктивного та лабораторних методів обстеження (лейкоцитоз, анеозінофілія, підвищення рівня

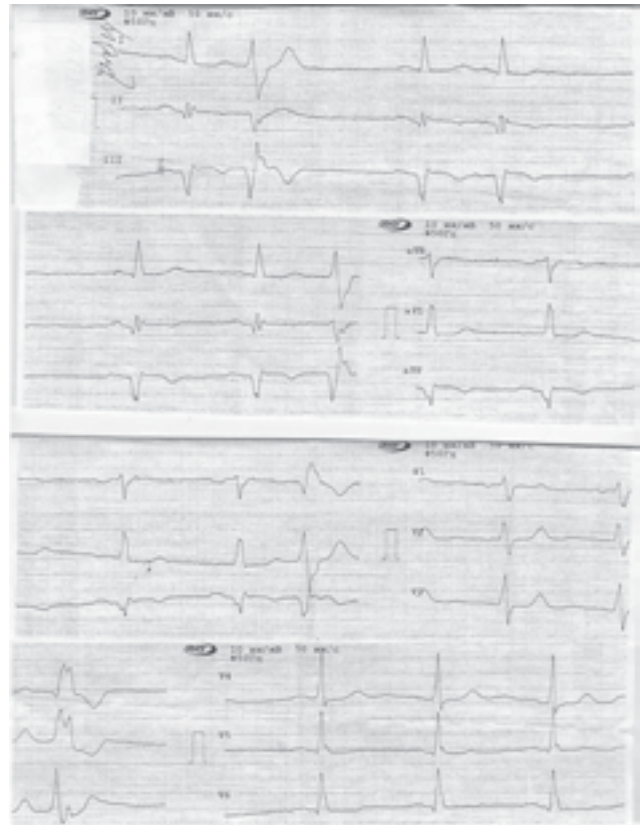


Рис. ЕхоКГ(20.01.14)

Таблиця. ЕхоКГ(20.01.14)

Камери серця						
Правий шлуночок	Перегородка	Лівий шлуночок	Стінка ЛШ (діаст.)	Фракція викиду	Висхідна аорта	Ліве передсердя
0,9-2,6 см	0,6-1,1 см	3,5-5,3 см (ж) 3,5-5,7 см (ч)	0,6-1,1 см	Більше 55%	2,0-3,7 см	1,9-3,6 см (ж) 1,9-4,0 см (ч)
1,9 см	1,4 см	5,2 см	1,2 см	42%	3,4 см	4,3 см

Клапани серця				
	Мітральний	Аортальний	Трикуліний	Легеневий
Недостатність	+2			
Кальциноз	Кальциноз стулок, фіброзні кільця ущільнені			Тас 101мс

Сегментарна скоротливість лівого шлуночка						
Сегменти	передні	передньо-перегородкові	перегородкові	бокові	нижні	задні
базальні	гіперкінезія				гіпо-акінезія	
середні						
верхівкові						

АСАТ, гострофазових показників, ревматоїдного фактора, антинуклеарних антитіл, антитіл до двохспіральної ДНК, наявність слідів білка в сечі), ЕКГ (QS, елевація ST в III, AVF на 1 мм, високий R в V1 – 3 mm) та ЕхоКГ (гіпо-акінезія нижньо-задньої стінки лівого шлуночка, недостатність та кальциноз мітрального клапана +2, дилатація лівого передсердя, гіпертрофія стінок лівого шлуночка, міжшлуночкової перегородки, знижена скоротливість міокарда, ФВ 42%).

Клінічний діагноз.

Ішемічна хвороба серця. Вторинний інфаркт міокарда по нижній стінці лівого шлуночка. Часта шлуночкова екстрасистолія. Гіпертонічна хвороба III стадії, ступінь 2, ризик дуже високий. Гіпертензивне серце. Серцева недостатність II-A зі зниженою систолічною функцією ЛШ (ФВ 42%).

Системний червоний вовчак, хронічний перебіг, активність I з ураженням шкіри (еритемний дерматит), периферичних судин (сітчасте ліведо, синдром Рейна), нирок (люпус-нефрит).

Лікування. У зв'язку з пізнім зверненням, коли сформований зубець Q, тромболізис хворій не

проводили. Вживала анальгетики, антиангінальні середники (нітросорбід 20 мг 2 рази на добу), потрійну антитромботичну терапію (аспірин-кардіо 100 мг, клопідогрель 75 мг, еноксапарин 0,8 од підшкірно), метаболічну терапію (корвітин по схемі), гіпотензивні (раміприл 10 мг 1 раз на добу), статини (розувастатин 40 мг 1 раз на добу), дозу метипреду зменшено до 2 мг.

Результат лікування – покращання стану. 8.02.14 переведена для подальшого лікування в 7 міську клінічну лікарню, у відділення реабілітації хворих на інфаркт міокарда.

Висновки. Інфаркт міокарда у хворі є вторинним, бо первинним є ураження ендотелію судин при системному червоному вовчаку. Додатковими факторами, що сприяли розвитку інфаркту міокарда є порушення ліпідного обміну та гіперкоагуляція внаслідок прийому метипреду. Аналіз клінічного випадку вказує на необхідність профілактичного усунення факторів ризику серцево-судинних захворювань (гіподинамія, надлишкова маса тіла, порушення ліпідного обміну) та раціонального лікування основного захворювання СЧВ.

Список використаної літератури

1. Випадок абдомінального ішемічного синдрому атеросклеротичного ґенезу у хворі на системний червоний вовчак / О.І. Волошин, В.М. Копчак, К.В. Копчак та інші // Укр. ревматол. журн. – 2013. – № 3(53). – С. 12-17.
2. Бережний В.В. Оцінка стану судинної стінки та функції ендотелію в дітей, хворих на системний червоний вовчак / В.В. Бережний, Є.Ю. Марушко // Журнал «Здоров'я ребенка». – 2013. – № 2 (45). – С. 17-21.
3. Шевчук С.В. Ураження судин у хворих на системний червоний вовчак: Автореферат дис. д-ра мед.наук. – Київ, 2008. – С. 27.
4. Коваленко В.М. Динаміка показників стану здоров'я населення України за 1995-2005 роки (Аналітично-статистичний посібник) / В.М. Коваленко, В.М. Корнацький, Т.С. Манойленко та інші. – К., 2006. – С. 72.
5. Manzi S. Age-specific incidence rates of myocardial infarction and angina in women with systemic lupus erythematosus: comparison with the Framingham Study. / S.Manzi, E.N. Meilahn, J.E. Rairie et al. // Am. J. Epidemiol. – 1997. – 145(5). – P. 408-415.

Надійшла до редакції 10.12.2014

MEDICAL CASE OF MYOCARDIAL INFARCTION IN THE PATIENT WITH SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS

Ye.Kh. Zaremba, A.V. Pastushok

Summary

The article analyzes the reasons for the high prevalence of myocardial infarction in patients with systemic lupus erythematosus based on clinical case.

Keywords: Myocardial infarction, systemic lupus erythematosus.



Науково-практична конференція з міжнародною участю «ІНФЕКЦІЙНІ ЗАХВОРЮВАННЯ У ДІТЕЙ. СУЧАСНИЙ ПОГЛЯД НА ДІАГНОСТИКУ, ЛІКУВАННЯ ТА ПРОФІЛАКТИКУ»

Організатор: Національний медичний університет ім. О. О. Богомольця
МОЗ України, кафедра дитячих інфекційних хвороб

ОСНОВНІ ПРОГРАМНІ ПИТАННЯ КОНФЕРЕНЦІЇ

- Хронічні гепатити у дітей
- Гострі респіраторні вірусні інфекції
- Інфекції, що передаються повітряно-крапельним шляхом
- Кишкові інфекції у дітей
- Вакцинація та імунoproфілактика

Місце проведення: Київ, вул. Володимирська, 55

З питань програми, партнерства та відвідування звертайтеся в Оргкомітет:

+38(044) 374-5065, +38(097) 067-3905, info@mediamed.com.ua, www.mediamed.com.ua

16
квітня, 2015

Всі заходи внесені в «Реєстр з'їздів, конгресів, симпозіумів і науково-практичних конференцій,
що проводяться в 2015 році МОЗ і НАМН України».

Відвідування всіх конференцій БЕЗКОШТОВНЕ. По закінченню конференцій видаються сертифікати.



Національний медичний університет
імені О.О. Богомольця,
кафедра акушерства та гінекології №2

Український центр наукової медичної
інформації та патентно-ліцензійної роботи
МОЗ України

Компанія «МЕДІАМЕД»



Media.med

Науково-практична конференція з міжнародною участю «АКТУАЛЬНІ ПИТАННЯ РЕПРОДУКТИВНОГО ЗДОРОВ'Я МОЛОДІ. ЕНДОКРИНОЛОГІЧНІ АСПЕКТИ»

м.Київ, вул.Володимирська, 55
Великий конференц-зал Академії Наук України
(станція метро «Золоті Ворота» або «Театральна»)

З питань програми, партнерства та відвідування
звертайтеся в Оргкомітет:

+38(044) 374-5065, +38(097) 067-3905

info@mediamed.com.ua, www.mediamed.com.ua

14
травня, 2015



МЕЖДУНАРОДНАЯ
ШКОЛА МЕДИЦИНСКОГО ТУРИЗМА

18 апреля 2015
18th of April



Организатор:



Со-организатор:



При поддержке:



Генеральный
информационный партнер:



II Международная школа медицинского туризма – это комплексная программа повышения квалификации для специалистов отрасли, которая ориентирована на адаптацию и внедрение мировых стандартов работы на русскоязычном рынке.

Структура курса:

- Модуль 1. Теоретический блок.
- Модуль 2. Практикум - B2B Workshop
- Модуль 3 Вопросы - ответы. Сертификация.

РЕГИСТРАЦИЯ ОТКРЫТА!

Контактная информация:
+38 (093) 328-77-54
+38 (067) 408-54-77
office@jk-group.com.ua
b2b@jk-group.com.ua



*Предусмотрен розыгрыш книги проф. ТОДДА
с именным автографом!*



КОЛИЧЕСТВО МЕСТ ОГРАНИЧЕНО

Информационные
партнеры:



І.Ю. Головач, О.В. Дячек
Клінічна лікарня «Феофанія»
Державного управління справами,
м. Київ

ІНСУЛІНОТЕРАПІЯ ПРИ ЦУКРОВОМУ ДІАБЕТІ 2 ТИПУ: НЕОБХІДНІСТЬ РАНЬОГО СТАРТУ ТА МОЖЛИВОСТІ ВИБОРУ

Резюме

Досягнення цільових значень глікемічного профілю – основна мета терапії цукрового діабету 2 типу (ЦД2). Раннє призначення інсуліну дозволяє не тільки швидко й ефективно знизити показники глікемії і компенсувати вуглеводний обмін, а й зменшити ризик розвитку серцево-судинних ускладнень. Раннє і обґрунтоване призначення інсуліну, своєчасна титрація його дози є вирішальними факторами в тривалій підтримці цільових рівнів глікемії у хворих ЦД2 та відкривають широкі можливості досягнення основних цілей лікування ЦД – підтримання довгострокового метаболічного контролю і запобігання або відстрочки судинних ускладнень.

Ключові слова

Цукровий діабет 2 типу, контроль глікемії, інсулінотерапія.

Безпрецедентні темпи поширення цукрового діабету (ЦД) у світі стають однією з проблем охорони здоров'я та обтяжують у рівній мірі як розвинені, так і країни, що розвиваються. Крім того, сьогодні ми спостерігаємо зростання числа випадків ЦД 2 типу в дітей та підлітків, що в майбутньому може призвести до формування такого катастрофічного тягаря хвороби, як судинні ускладнення, а це, у свою чергу, негативно позначиться і на молодій популяції [3].

ЦД 2 типу – хронічне невиліковне і прогресуюче захворювання, перебіг якого ускладнюється не тільки розвитком специфічних мікро- та макро-судинних ускладнень, що суттєво інвалідизують пацієнтів і призводять до зростання серцево-судинної летальності, але й прогресуванням інсулінової недостатності на тлі зростаючої інсулінорезистентності, внаслідок чого відбувається неминуче зниження дієвості цукрознижувальної терапії, що **проводиться**. Причиною цих змін у перебігу захворювання є гіперглікемія та викликаний нею феномен глюкозотоксичності, котрий призводить до пошкодження фосфоліпідного шару плазматичних мембран тканин-мішеней і β-клітин, сприяючи прогресуванню інсулінорезистентності і зниженню секреторних можливостей інсулярного апарату за рахунок апоптозу β-клітин. За статистичними показниками, щорічно від 5 до 10% хворих на ЦД 2 типу потребують переведення на інсулінотерапію задля здійснення адекватного глікемічного контролю [6]. Отже, причиною розвитку і прогресування ускладнень захворювання є саме хронічна гіперглікемія, тому жорсткий контроль глікемії є зараз основою профілактики розвитку та прогресування судинних ускладнень ЦД [18].

Натепер ЦД 2 типу розглядається як захворювання, що виникає в результаті подвійного дефекту – зниження чутливості периферичних тканин до інсуліну та порушення його продукції. Дуже важливо відзначити, що ЦД 2 типу є хронічним безперервно прогресуючим захворюванням, так як із плином часу відбувається поступове погіршення продукції інсуліну β-клітинами підшлункової залози, погіршуються показники глікемії, виникає необхідність у більш інтенсивній цукрознижувальній терапії [5].

Незважаючи на існування безлічі передових принципів роботи і наявності інформаційної підтримки, у цілому контроль глікемії досягається в значно меншій кількості випадків, ніж ми очікуємо. Певною мірою такі незадовільні результати можна пояснити постійно прогресуючою дисфункцією β-клітин, у зв'язку з чим у багатьох пацієнтів із ЦД 2 типу лікування пероральними цукрознижувальними препаратами не дозволяє досягти або підтримувати адекватний рівень глікемії. На жаль, у багатьох із цих випадків гіпоглікемічна терапія не коригується, що зумовлює тривалу гіперглікемію та підвищення ризику розвитку ускладнень. Термін «клінічна інертність» з'явився для позначення відсутності призначення або інтенсифікації терапії за наявності клінічних показів. Найяскравіше це проявляється у випадку призначення інсуліну [1]. Таким чином, для покращання результатів лікування і зменшення ризику виникнення ускладнень захворювання більш активне управління глікемією є виправданим, зокрема можливість більш раннього застосування інсуліну, ніж це прийнято сьогодні.

Отже, зі зростанням тривалості ЦД 2 типу даною недугою все важче управляти, тому для досягнення і підтримання цільових показників гліке-

мії виникає потреба в інсуліні. Цей проміжок часу чітко визначений у дослідженні UKPDS (United Kingdom Prospective Diabetes), де було продемонстровано, що через 6 років після виставлення діагнозу діабету половина пацієнтів із ЦД 2 типу потребувала призначення інсуліну, а згодом (через 10-12 років) вже біля 80% пацієнтів потребують постійної інсулінотерапії [20]. Отже, дослідження UKPDS виявило прогресуюче зниження функції β -клітин при ЦД 2 типу і потребу в інсулінотерапії для більшості пацієнтів. Раннє призначення інсулінотерапії може сприяти досягненню та підтриманню глікемічного контролю в разі неефективності пероральних цукрознижувальних препаратів (ПЦЗП), знижуючи тим самим ризик розвитку ускладнень ЦД [7].

Загальновізнано, що успіх будь-якої терапії неінсуліновими засобами залежить від залишкової функції β -клітин [13, 17]. При діагностиці ЦД секреція інсуліну в середньому знижується наполовину. У подальшому функція β -клітин погіршується зі швидкістю приблизно 4-6% щорічно, що прирікає необхідність вибору оптимальної терапії на кожному етапі розвитку захворювання [19]. Зменшення глюкозотоксичності на ранніх стадіях недуги потенційно дозволяє зберегти функціональну активність β -клітин.

Рішення почати інсулінотерапію у хворих на ЦД 2 типу є непростим. У цьому зв'язку можна згадати думку експертів Європейської групи з формування політики в галузі ЦД 2 типу, що лікування інсуліном має починатися не надто рано і не занадто пізно. Не надто рано тому, що дефіцит секреції інсуліну може бути вторинним до інсулінорезистентності, і у зв'язку з підвищенням ризику розвитку гіпоглікемії, а також збільшення маси тіла і, нарешті, розвитку хронічної периферичної гіперглікемії. Не надто пізно – для того, щоб мати можливість домогтися оптимального глікемічного контролю [1, 5].

Сучасні керівництва рекомендують дотримуватися принципу покрокової терапії хворих на ЦД 2 типу. Спочатку ми повинні пояснити пацієнтові, як важливо нормалізувати масу тіла, фізичну активність і дотримуватися дієти. Якщо модифікації способу життя недостатньо для контролю глікемії, необхідно призначити препарат першої лінії – метформін. За наявності протипоказів до прийому метформіну застосовуються препарати сульфонілсечовини. У зв'язку з пізнім виявленням ЦД 2 типу та значною втратою функції β -клітин до моменту маніфестації захворювання монотерапія досить часто не дає належного ефекту. У такій ситуації необхідно негайно переходити на комбіноване лікування, що включає прийом препаратів, що поліпшують чутливість тканин до інсуліну (метформіну) і його секрецію (похідні сульфонілсечовини). Третім кроком є додавання до існуючої терапії глітазону або базального інсуліну. Призначення базального інсуліну є найбільш ефективним у пацієнтів із $HbA_{1c} > 8,5\%$ [5].

На підставі результатів клінічних випробувань, довівших ефективність інсулінотерапії в досягнен-

ні цільового рівня глікозильованого гемоглобіну (HbA_{1c}), тепер створені достатньо чіткі алгоритми, що визначають покази для початку інсулінотерапії в пацієнтів із ЦД 2 типу залежно від вихідного рівня HbA_{1c} (рис.). Суголосно стратифікації тактики лікування ЦД 2 типу, показом для призначення інсулінотерапії в пацієнтів із вперше виявленим ЦД 2 типу слугує вихідний рівень $HbA_{1c} > 8,5-9\%$ або ж неможливість досягнення цільового для даного пацієнта рівня HbA_{1c} на максимальних дозах комбінації двох чи трьох пероральних цукрознижувальних препаратів [2, 6]. Своєчасний початок інсулінотерапії при вперше виявленому ЦД дозволяє швидко й ефективно досягти цільового рівня компенсації вуглеводного обміну і, за думкою експертів Американської діабетичної асоціації і Європейської асоціації з вивчення діабету, у деяких випадках перевести пацієнта в подальшому на пероральну цукрознижувальну терапію через зняття феномену глюкозотоксичності і відновлення таким чином секреторної активності інсулярного апарату [16].

На жаль, у реальній клінічній практиці спостерігаються неприйнятні затримки в змінах терапії пацієнтів, що постає однією з причин високого ризику ускладнень ЦД 2 типу, а також незадовільної компенсації вуглеводного обміну навіть на тлі інсулінотерапії [14]. Старт інсулінотерапії доцільно розпочинати з базального режиму [2, 4, 7, 15].

Переваги своєчасного старту інсулінотерапії при ЦД 2 типу з базального режиму:

- сприяє збереженню ендогенної секреції інсуліну;
- дозволяє легко й безпечно додавати інсулін до базової терапії пероральними цукрознижувальними препаратами;
- нормалізує рівень глюкози натщесерце і покращує контроль постпрандіальної глікемії при пероральній цукрознижувальній терапії;

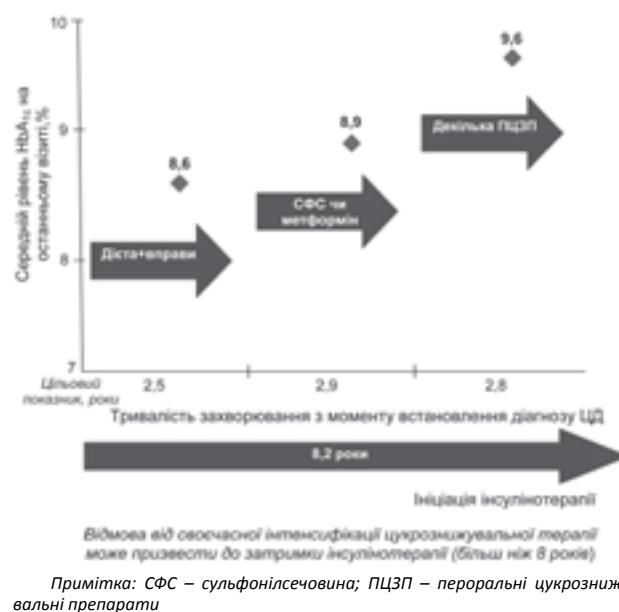


Рис. Пізній старт інсулінотерапії як причина тривалої декомпенсації ЦД 2 типу (адаптовано авторами за [11])

- дозволяє зменшити добову дозу інсуліну і попереджує збільшення маси тіла.

Основною метою інсулінотерапії в пацієнтів із ЦД 2 типу є корекція інсулінодефіциту шляхом моделювання нормальної секреції інсуліну β -клітинами підшлункової залози, уникаючи гіпер- або гіпоглікемії. Зрозуміло, що успіх призначеної інсулінотерапії залежить від того, наскільки близько ми можемо відтворити власну фізіологічну секрецію під час їжі для контролю постпрандіальної глікемії і базальну секрецію для контролю глікемії натще, а також глікемії між прийомами їжі [1, 2].

Початок інсулінотерапії із застосуванням базального інсуліну на додаток до пероральної цукрознижувальної терапії в пацієнта з ЦД 2 типу може бути здійснено шляхом однієї щоденної ін'єкції, що, безумовно, дозволяє перебороти острах пацієнта перед початком використання інсуліну. Призначення базального інсуліну у вечірній час має чітке патофізіологічне підґрунтя, оскільки здебільшого в пацієнтів із ЦД 2 типу в нічні години відбувається надмірна печінко-опосередкована продукція глюкози. Уведення базального інсуліну перед сном (чи ввечері) перешкоджає нічному підвищенню глікемії, дозволяє нормалізувати рівень глюкози натщесерце, а також контролювати глюкозотоксичність. Своєчасна оптимізація метаболічного контролю має величезне значення в контексті можливості зниження частоти хронічних захворювань. Так, чітко встановлено зв'язок між постпрандіальною гіперглікемією і розвитком серцево-судинних захворювань. При рівні показника, що перевищував 6,1 ммоль/л, ризик розвитку серцево-судинних подій у наступні 12,4 роки збільшувався в 1,33 рази [9]. Отримані докази того, що ізольована постпрандіальна гіперглікемія є незалежним чинником ризику макросудинних ускладнень. За даними одного з мета-аналізів, постпрандіальна гіперглікемія $> 7,8$ ммоль/л на тлі тощакової глікемії $< 6,0$ ммоль/л та рівня $\text{HbA}_{1c} < 6,1\%$ була пов'язана з дворазовим збільшенням серцево-судинної смертності [7].

Стартова доза інсуліну в пацієнтів із ЦД 2 типу, що не отримували інсулін, становить 10 МО або 0,1-0,2 МО/кг маси тіла на добу. Надалі доза може титрувати залежно від середніх показників глюкози крові натще з підвищенням дози до досягнення індивідуального цільового рівня.

Проведені дослідження по ініціації інсулінотерапії підтвердили простоту й ефективність самостійної титрації дози базального інсуліну при щоденному самоконтролі глікемії натще [11, 21]. Найбільш простим і ефективним є алгоритм титрації дози інсуліну кожні 3 дні, до досягнення цільових значень HbA_{1c} . Титрація дози здійснюється за середнім рівнем глікемії натщесерце за 3 попередніх дні. За відсутності протипоказів рівень глюкози плазми натще не повинен перевищувати 6,5 ммоль/л [3].

У низці інших досліджень – INITIATE [20], ATLANTUS [10], TREAT-TO-TARGET – було запропоновано алгоритм щотижневої титрації, який був також ефективним і сприяв меншому збільшенню маси тіла.

Водночас, за даними дослідження DECODE (Diabetes Control and Complications Trial) [12], саме постпрандіальна глікемія підвищує ризик прогресування серцево-судинних ускладнень, які є, як відомо, основною причиною підвищення летальності при ЦД 2 типу. Сучасні алгоритми інтенсифікації інсулінотерапії при ЦД 2 типу припускають додавання прандіального інсуліну до базальної інсулінотерапії в наступних ситуаціях:

- глікемія натще близька до мети або на цілому рівні, але HbA_{1c} вище цілі;
- глікемія натще під контролем, але постпрандіальна глікемія постійно вище цільових показників;
- у період титрації дози базального інсуліну відзначаються неприйнятно часті або важкі гіпоглікемії.

Прогресування інсулінової недостатності при ЦД 2 типу вимагає послідовного додавання додаткових ін'єкцій прандіального інсуліну не тільки перед основним прийомом їжі, але й перед другим, і третім прийомом, виходячи з рівня препрандіальної глікемії з титрацією його дози за рівнем постпрандіальної глікемії. Сучасні рекомендації орієнтують лікарів на наступні цільові рівні пре- і постпрандіальної глікемії при ЦД 2 типу (табл.).

У даний час для пацієнтів, які не потребують або не готові до використання інтенсивних режимів інсулінотерапії, реальною альтернативою є використання готових сумішей, які забезпечують зручний, ефективний і безпечний режим інсулінотерапії. Вважається, що інсулінові суміші зручні в застосуванні в літніх пацієнтів із рівнем $\text{HbA}_{1c} > 8,5$ ммоль/л, не здатних, зважаючи на можливі когнітивні відхилення, до інтенсивного режиму базисно-болюсної терапії.

Використання готових сумішей інсуліну в різних країнах сильно варіюється: від більш 60% всіх використовуваних інсулінів у Німеччині до 20-30% у Канаді та США [8]. У більшості країн відзначається стійка тенденція до збільшення використання саме змішаних інсулінів. Готові суміші дозволяють максимально індивідуалізувати лікування. Крім того, дані сучасних зарубіжних і вітчизняних досліджень свідчать, що готові суміші на основі аналогів людського інсуліну, що складаються з ультракороткого і продовженого інсулінів, забезпечують такий же контроль глікемії, як і при використанні більш інтенсивних режимів інсулінотерапії в пацієнтів із ЦД 2 типу.

Використання готової суміші в пропорції 30:70,

Таблиця. Відповідність цільових рівнів HbA_{1c} із рівнем пре- і постпрандіальної глікемії

HbA_{1c} , %	Глюкоза плазми натще / глюкоза плазми перед їдою, ммоль/л	Глюкоза плазми через 2 год. після їди, ммоль/л
$< 6,5$	$< 6,5$	$< 8,0$
$< 7,0$	$< 7,0$	$< 9,0$
$< 7,5$	$< 7,5$	$< 10,0$
$< 8,0$	$< 8,0$	$< 11,0$

уведеної за допомогою шприц-ручки, представляється раціональним, особливо для літніх пацієнтів із ЦД 2 типу. Такий інсулін володіє перевагою перед базисним інсуліном, оскільки лікування тільки базальним інсуліном, при відсутності короткого, недостатньо для ефективного контролю глікемії після прийому їжі. Терапія готовими сумішами в пропорції 30:70 починається з добової дози 0,4-0,6 ОД/кг маси тіла, зазвичай розділеної порівну на 2 ін'єкції – перед сніданком і вечерею, у частини пацієнтів 2:3 добової дози призначається перед сніданком і 1:3 – перед вечерею. Далі доза інсуліну за необхідності поступово збільшується кожні 2-4 дні на 4-6 ОД, до досягнення цільових рівнів контролю.

Варто зауважити, що в деяких пацієнтів готові суміші можуть підтримувати хороший глікемічний контроль протягом тривалого періоду захворю-

вання [4]. Таким чином, змішані інсуліни на основі аналогів людського інсуліну зручні в застосуванні щодо прийому їжі і кількості ін'єкцій, підвищуючи тим самим якість життя пацієнтів, а також забезпечують імітацію фізіологічної секреції інсуліну [1].

Підводячи підсумки, слід зазначити, що з часу відкриття інсуліну Ф. Бантіном і Ч. Бестом пройшло без малого ціле століття, але інсулін як і раніше залишається найдієвішим цукрознижувальним засобом. Все ще необхідні значні зусилля для підвищення ефективності глікемічного контролю в пацієнтів із ЦД 2 типу. Раннє і обґрунтоване призначення інсулінотерапії, своєчасна титрація дози вносять незамінний внесок в успішне лікування захворювання, дозволяють максимально оптимізувати лікувальний процес, підвищити комплаєнтність і якість життя пацієнтів, які страждають на цю важку недугу.

Список використаної літератури

1. Аметов А.С. Инсулиноterapia. Роль и место в управлении СД 2-го типа // РМЖ. – 2014. – Т.22, №13. – С. 970-973.
2. Викулова О.К. Базальная инсулиноterapia у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа: аспекты раннего назначения, преимущества, ограничения, перспективы // Проблемы эндокринологии. – 2011. – Т. 57, №3. – С.53-59.
3. Дедов И.И., Шестакова М.В. Оптимизация и интенсификация инсулинотерапии при сахарном диабете 2 типа (клинические рекомендации). Сахарный диабет (специальный выпуск). – 2010. – С. 9–16.
4. Зяблицева М.В. Эффективность применения препарата Фармасулин® в базисно-болюсном режиме инсулинотерапии // Практикующий лікар – 2013. – №2. – С. 83-85.
5. Маньковский Б.Н. Инсулиноterapia при сахарном диабете 2 типа: важно не упустить время // Здоровье Украины. – 2008. – № 8/1. – С. 13.
6. Недосугова Л.В. Инсулиноterapia при сахарном диабете 2-го типа: когда, как и чем начинать? // Consilium Medicum. – 2013. – №4. – С.42-48.
7. Самитин В.В., Родионова Т.И., Каргина Л.В. Возможности базисно-болюсной инсулинотерапии в контроле сахарного диабета типа 2 // Медицинский альманах. – 2008. – №4. – С.165-170.
8. Шамхалова М.Ш., Чугунова Л.А., Шестакова М.В. Цели и задачи инсулинотерапии при сахарном диабете типа 2: место готовых инсулиновых смесей // Consilium Medicum. – 2003. – Т.5, №9. – С. 491-494.
9. Coutinho M., Gerstein H., Wang Y., Yusuf S. The relationship between glucose and incident cardiovascular events. A metaregression analysis of published data from 20 studies of 95,783 individuals followed for 12,4 years // Diabetes Care. – 1999. – Vol. 22(2). – P. 233-240.
10. Dailey G. Optimum management of type 2 diabetes-timely introduction, optimization and intensification of basal insulin // Diabetes Obes. Metab. – 2008. – Vol. 10 (Suppl 2). – P. 5-13.
11. Davies M., Lavalley-Gonzalez F., Storms F., Gomis R. Initiation of insulin glargine therapy in type 2 diabetes subjects suboptimally controlled on oral antidiabeticagents: results from the ATLANTUS trial // Diabetes Obes. Metab. – 2008. – Vol. 10. – P. 387-399.
12. Decode Study Group. Glucose tolerance and mortality: comparison of WHO and American Diabetes Association diagnostic criteria // Lancet. – 1999. – Vol. 354. – P. 617-621.
13. DeWitt D.E., Hirsch I.B. Outpatient insulin therapy in type 1 and type 2 diabetes mellitus: scientific review // JAMA. – 2003. – Vol. 289(17). – P. 2254-2264.
14. Evans M.L., Sharplin P., Owens D.R. et al. Insulin usage in type 2 diabetes mellitus patients in UK clinical practice: a retrospective cohort-based analysis using THIN database // Br. J. Diabetes & Vasc. Dis. – 2010. – Vol. 10(4). – P. 178-182.
15. Joshi S., Joshi P. A review of insulin and insulin regimes in type 2 diabetes SA // Fam. Pract. – 200. – Vol. 51(2). – P. 97-102.
16. Nathan D.M., Buse J.B., Davison M.B. et al. Medical management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy: a consensus statement of the American Diabetes Association and European Association for the Study of Diabetes // Diabetes Care. – 2009. – Vol. 32. – P. 193-203.
17. Neumiller J.J., Odegard P.S., Wysham C.H. Update on insulin management in type 2 diabetes // Diabetes Spectrum. – 2009. – Vol. 22. – P. 85-91.
18. Niskanen L., Turpeinen A., Penttilä I., Uusitupa M.I. Hyperglycemia and compositional lipoprotein abnormalities as predictors of cardiovascular mortality in type 2 diabetes: a 15-year follow-up from the time of diagnosis // Diabetes Care. – 1998. – Vol. 21(11). – P. 1861-1869.
19. Shim W.S., Kim S.K., Kim H.J., et al. Decrement of postprandial insulin secretion determines the progressive nature of type-2 diabetes // Eur. J. Endocrinol. – 2006. – Vol. 155(4). – P. 615-622.
20. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33) // Lancet. – 1998. – Vol. 352. – P. 837-853.
21. Yki-Jarvinen H. et al. Initiate Insulin by Aggressive Titration and Education (INITIATE) // Diabetes Care. – 2007. – Vol. 30. – P. 1364-1369.

Надійшла до редакції 02.02.2015

INSULIN THERAPY ON TYPE 2 DIABETES MELLITUS: NEED FOR EARLY START AND OPPORTUNITY TO CHOOSE

I.Yu. Holovach, O.V. Diachek

Summary

Achieving target values of glycemic profile is considered as the main purpose of therapy of diabetes mellitus. Early administration of insulin let not only to quickly and effectively lower glycemic parameters and compensate carbohydrate metabolism, but also reduce risk of cardiovascular complications. Early and reasonable administration of insulin, timely dose titration are crucial to the long-term maintenance of target blood glucose levels in patients with type 2 diabetes mellitus and provide numerous opportunities to achieve the main goals of treatment of DM – maintenance of long-term metabolic control and prevention or delay of vascular complications.

Keywords: type 2 diabetes mellitus, glycemic control, insulin.

Н.Н. Жердева

Национальная медицинская
академия последипломного
образования им. П.Л. Шупика,
м. Київ

НОВАЯ СТРАНИЦА В НАЗНАЧЕНИИ МЕТФОРМИНА

Резюме

В оглядовій статті наведено нові дані про метформін – один із давніх препаратів, властивості та безпечність якого достатньо добре вивчені. Для зменшення небажаних побічних ефектів метформіну була розроблена нова пролонгована форма препарату, яка забезпечує уповільнене вивільнення активної речовини з таблетки, за рахунок чого всмоктування відбувається по всій довжині кишечника, що не блокує рецептори до вітаміну B_{12} . Такий метформін (Діаформін® SR) порівняно з дорожчими препаратами не тільки не поступається за ефективністю та біодоступністю, але й виграє за такими як відношення ціна/якість.

Ключові слова

Діабет, метформін, Діаформін® SR.

По данным Международной федерации диабета (2013 г.), в настоящее время в мире насчитывается 382 млн больных сахарным диабетом (СД) в возрасте от 20 до 79 лет, что составляет 8,3% от взрослой популяции. К 2035 году ожидается прирост заболеваемости до 592 млн пациентов с СД. На сегодняшний день все стратегии в диагностике и лечении сахарного диабета направлены на раннее выявление сахарного диабета, своевременное назначение сахароснижающей терапии и предотвращение развития микро- и макроваскулярных осложнений сахарного диабета. Как показал мета-анализ исследований UKPDS, DCCT/EDIC, ACCORD, ADVANCE, VADT, ранний интенсивный метаболический контроль улучшает долгосрочные клинические исходы [1].

На сегодняшний день препаратом первого ряда в лечении сахарного диабета является единственный препарат из группы бигуанидов – метформин. Метформин – один из старейших препаратов, и многие его свойства и безопасность достаточно хорошо изучены:

- метформин улучшает чувствительность тканей к инсулину за счет усиления инсулиностимулированного фосфорилирования тирозина инсулиновых рецепторов;

- доказано его воздействие на выраженность компенсаторной гиперинсулинемии, продукцию глюкозы печенью, а также усиление утилизации глюкозы, преимущественно, жировой и мышечной тканями;

- метформин обладает анорексигенным действием, способностью замедлять всасывание

белков и жиров, что приводит к снижению массы тела, несколько усиливает анаэробный гликолиз в тонком кишечнике;

- препарат уменьшает уровень свободных жирных кислот (СЖК) и их окисление в тканях, уровень триглицеридов (ТГ) и липопротеинов очень низкой плотности (ЛПОНП), снижается также уровень общего холестерина и липопротеинов низкой плотности (ЛПНП);

- метформин может также снижать проникновение липидов в клеточные и внеклеточные компоненты атероматозных бляшек и снижать сосудистую пролиферацию в гладкой мускулатуре при экспериментах на клеточной культуре;

- подтверждено положительное воздействие на функцию эндотелия и диастолическую дисфункцию;

- кроме того, есть данные о том, что метформин снижает гликацию, реактивный окислительный стресс и агрегацию тромбоцитов, а также замедляет дифференциацию моноцитов в макрофаги в сосудистой стенке;

- описаны свойства метформина улучшать релаксацию сосудов и оказывать гипотензивное действие;

- как известно, основной точкой приложения данного препарата является чувствительность к инсулину, преимущественно на уровне печени; метформин – единственный пероральный гипогликемизирующий препарат, уменьшающий продукцию глюкозы печенью, которая у пациентов с сахарным диабетом (СД) 2 типа повышена в среднем в 2 раза;

- преимуществом метформина является понижение глюкозы в крови не только натощак,

© Н.Н. Жердева

но и постпрандиально без риска развития гипогликемических состояний, что играет важную роль в профилактике сердечно-сосудистых осложнений сахарного диабета 2 типа [3].

Благодаря вышеперечисленным положительным свойствам метформин – единственный препарат, по данным UKPDS, снижающий риск смертности от инфаркта миокарда на 39%, а инсульта – на 41% [4].

Но так ли все гладко в применении метформина? Как показало недавно проведенное Австралийское исследование, где целью работы было изучение взаимосвязи между приемом метформина, уровнем витамина B_{12} и приемом кальция на риск когнитивных нарушений у пациентов с сахарным диабетом 2 типа, метформин ухудшал когнитивные функции. Были проанализированы результаты участников исследования PRIME (Primary Research in Memory) и AIBL (Australian Imaging, Biomarkers and Lifestyle). Анализируемую когорту составили 480 пациентов с болезнью Альцгеймера и 187 больных с умеренными когнитивными нарушениями и 687 – с нормальными когнитивными функциями. Среди больных СД более низкие показатели когнитивных функций наблюдались у пациентов, принимавших метформин (ОР 2,23 с 95% ДИ 1,054,75) [5]. В другом исследовании, проведенном на пожилых людях с СД 2 типа, снижение гипергликемии было связано с уменьшением когнитивных проявлений. В исследовании ACCORD-MIND интенсивное снижение сахароснижающей терапии привело к ухудшению когнитивных нарушений, что связывали с частыми гипогликемическими состояниями.

Давайте попробуем разобраться в причине когнитивных нарушений и развитии болезни Альцгеймера при сахарном диабете. Инсулинорезистентность связана с повышением уровня периферического инсулина и, следовательно, снижения уровня инсулина в головном мозге за счет уменьшения проникновения инсулина через гематоэнцефалический барьер, а также снижения сигналинга в мозге. Инсулиновая активность в мозге осуществляется за счет фосфоинозитид-3-киназного пути и митоген-активированной протеинкиназы, которые непосредственно участвуют в передаче сигналов инсулина. Инсулиновый сигналинг в свою очередь обеспечивает утилизацию глюкозы путем регулирования уровня ацетилхолина, а также амилоидных пептидов в головном мозге. Поэтому, изменения в сигналинге инсулина приводят к селективной потере нейронов и синаптической связи с накоплением бета-амилоида белка в виде внеклеточных бляшек сосудистых отложений с интраневральным накоплением ТАУ-белка. Исследования показали, что риск повышения деменции и болезни Альцгеймера был выше у пациентов с гиперинсулинемией

и инсулинорезистентностью. Таким образом, дефицит инсулина в головном мозге, инсулинорезистентность, гипергликемия и нарушение инсулинового сигналинга – основные составляющие в развитии когнитивных нарушений у пациентов с сахарным диабетом.

Как было указано выше, метформин единственный препарат, снижающий инсулинорезистентность. Также в экспериментальных данных было показано, что метформин имеет нейропротективное действие. Метформин уменьшает апоптоз клеток в нейронах. Уменьшает повреждение нейронов, что связано со снижением фосфорилирования инсулинового рецептора, и приводит к улучшению выживаемости нейронов. В экспериментальной модели на грызунах с моделью сахарного диабета 2 типа, метформин нормализовал снижение клеточной пролиферации и нейробластной дифференциации в извилине гиппокампа [6, 7]. В клеточной культуре модели резистентности к инсулину, лечение метформином улучшало действие инсулина и предотвращало появление молекулярных и патологических характеристик, наблюдаемых при болезни Альцгеймера [8]. Таким образом, в дополнение к его уже известным свойствам, добавляется еще одна возможность уменьшать повреждение нейронов, связанных с диабетом.

Но остается вопрос, почему в одних исследованиях мы видим положительный эффект метформина на когнитивную функцию, а в других отрицательное действие? Как уже было показано в нескольких исследованиях у 30,0% пациентов прием метформина вызывает дефицит витамина B_{12} . Так у пациентов, получавших метформин, уровень когнитивных нарушений составлял 22 балла по шкале MMSE, что расценивалось как деменция легкой степени выраженности. Пациенты не принимавшие препарат имели 25 баллов – когнитивные нарушения. При уровне витамина B_{12} ниже 250 pmol/l уровень когнитивных нарушений был 22 балла по шкале MMSE (деменция легкой степени выраженности), по сравнению с 25 баллами у пациентов, имеющих нормальный уровень витамина [9]. Как полагают, это последствия взаимодействия между метформином и рецептором в дистальном отделе подвздошной кишке, что приводит к торможению поглощения витамина, как следствие дефицита и прогрессирования диабетической нейропатии, в том числе центральной с последующим снижением когнитивных способностей пациента. С целью уменьшения нежелательных побочных эффектов метформина была разработана новая пролонгированная форма препарата, которая обеспечивает замедленное высвобождение активного вещества из таблетки, за счет чего всасывание происходит на всем про-

тяжении кишечника, не блокируя рецепторы к витамину В₁₂ в подвздошной кишке. В нашей стране данная форма метформина представлена в препарате **Диаформин® SR**. По сравнению с более дорогостоящим препаратом, как показано на графике, **Диаформин® SR** не только не уступает по эффективности и биодоступности, но и выигрывает по некоторым параметрам, таким как соотношение цена/качество – см. рисунок [10].

Исходя из уже известных фактов о метформине, высокой безопасности препарата и применении его на рынке более 40 лет, можно сказать, что метформин – как книга, которую

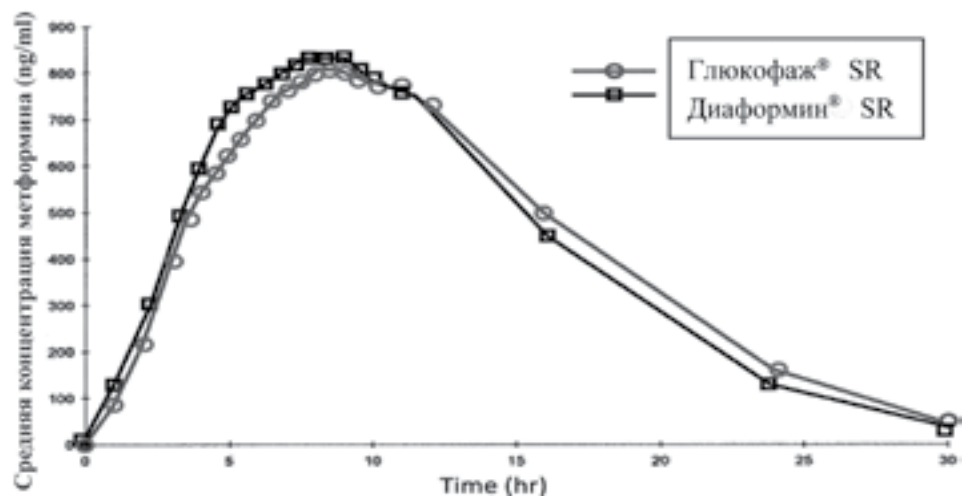


Рис. Биоэквивалентность **Диаформина SR** и **Глюкофажа SR**.

не дочитали до конца. Много информации мы знаем о нем, но еще больше не знаем. И одной из вновь прочитанных страниц о метформине являются знания о положительном влиянии на когнитивную сферу пролонгированной формы препарата **Диаформина SR**.

Список использованной литературы

1. Turnbull F.M. et al. *Diabetologia*. – 2009. – Vol. 52. – 2288-2298.
2. Маньковский Б.М. Застосування метформіну в лікуванні пацієнтів з цукровим діабетом 2 типу // *Нова медицина*. – 2006. – № 3. – С. 72-74.
3. Демидова Т.Ю. Коррекция инсулинорезистентности – рациональный способ управления сахарным диабетом 2 типа / *Трудный пациент*. – 2008.
4. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes; UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes // *Lancet*. – 1998. – Vol. 352. – P. 837-885.
5. Moore E.M. et al. *Diabetes Care*. – Sep 5. – 2013.
6. Alagiakrishnan K, Sclater A. Psychiatric disorders presenting in the elderly with type 2 diabetes mellitus. *Am J Geriatr Psychiatry*. – 2012. – Vol. 20(8). – 645-652.
7. Alagiakrishnan K, Zhao N, Mereu L, Senior P, Senthilselvan A. Montreal Cognitive Assessment is superior to Standardized Mini-Mental Status Exam in detecting mild cognitive impairment in the middle-aged and elderly patients with type 2 diabetes mellitus. *Biomed Res Int*. – 2013. – P. 186-196.
8. Arvanitakis Z, Wilson R.S., Bienias J.L., Evans D.A., Bennett D.A. Diabetes mellitus and risk of Alzheimer disease and decline in cognitive function. *Arch Neurol*. – Vol. 61(5). – 2004. – P. 661-666.
9. Bauman W.A., Shaw S., Jayatilake E., Spungen A.M., Herbert V. Increased intake of calcium reverses vitamin B₁₂ malabsorption induced by metformin. *Diabetes Care*. – 2000. – Vol. 23(9). – P. 1227-1231.
10. Project No.063-09, Version No.:01. – Date: 18 Mar. – 2010.

Надійшла до редакції 20.02.2015

NEW PAGE IN METFORMIN PRESCRIPTION N.N. Zherdeva

Summary

The review article presents new data on metformin – one of the old drugs which property and safety are fairly well studied. To reduce the unwanted side effects of metformin a new drug prolonged form have been developed. It provides sustained release of active substances from tablets, so the absorption occurs along the entire length of the intestine that does not block the receptors for vitamin B12. This metformin (**Diaformin® SR**) compared to the more expensive drugs is not only similar in efficacy and bioavailability, but wins in the ratio of price/quality.

Keywords: diabetes, metformin, **Diaformin® SR**.

Є.Х. Заремба

*Львівський національний
медичний університет
ім. Данила Галицького*

КЛІНІКО-ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНЕ ОБГРУНТУВАННЯ ПРЕРИВЧАС- ТОГО КУРСУ ЛІКУВАННЯ ГЛЮКОКОРТИКОЇДАМИ ТА ІНСУЛІНОМ

Резюме

У статті наведено клініко-експериментальне обґрунтування почергового (через день) введення глюкокортикоїдів та інсуліну при лікуванні терапевтичних хворих. Аналіз результатів лікування 149 хворих показав, що при щоденному (за три прийоми) призначенні глюкокортикоїдів значне покращання стану відмічено лише в 15 (10,1%) хворих. У 40 (26,8%) пацієнтів, які щоденно приймали кортикостероїди, лікування було неефективним. При почерговому (через день) призначенні 227 хворим глюкокортикоидів та інсуліну в більшості хворих уже в кінці першого тижня виявлено значне покращання стану (зменшення болі й скованості в суглобах, нормалізація температури тіла, зменшення кашлю та покращання відходження харкотиння, полегшення дихання та ослаблення приступів задухи при бронхіальній астмі). Після 30-денного лікування значне покращання відмічено у 62 (27,3%) хворих, покращання – у 160 (70,5%).

Ключові слова

Почергове призначення, гормональні препарати, кортикостероїди, інсулін.

Застосування при лікуванні хворих глюкокортикоїдів зумовлено їх високою біологічною активністю та регулюючим впливом на багато метаболічних реакцій в організмі. При їх вживанні в певних дозах вони здатні спрямовано впливати на фази запалення, змінювати перебіг алергічних реакцій, впливати на обмінні процеси. У зв'язку з цим, лікування ними признається патогенетичним, покази до їх застосування визначаються, в основному, характером патологічного процесу, а не нозологічною формою.

Отримано переконливі результати при терапії глюкокортикоїдами хворих на гострі лейкози, хронічні лімфолейкози та лімфоми. При впровадженні в клінічну практику кортикоїдних препаратів з'явилася можливість полегшити перебіг патологічного процесу та отримати виражену ремісію при системних аутоімунних захворюваннях сполучної тканини.

Клінічні спостереження вказують на успішне використання глюкокортикоїдів при лабільних та інсулінорезистентних формах цукрового діабету, при алергії до інсуліну, хоча здавалось би, на перший погляд, призначення їх при гіперглікемії не обґрунтовано, оскільки вони самі можуть викликати розвиток «стероїдного діабету». Виявляється, що при інсулінорезистентності, викликаній продукцією надлишкової кількості антиінсулінових антитіл, використання кортикостероїдів здатне знизити утворення останніх і зменшити добову потребу в інсуліні.

© Є.Х. Заремба

Однак, тривале призначення фармакологічних доз глюкокортикоїдних гормонів призводить до пригнічення імунітету, виникнення різних бактеріальних ускладнень, появи синдрому Іценко-Кушинга, розвитку стероїдного діабету та виразок шлунково-кишкового тракту, а після відміни препаратів – до клінічних проявів недостатності кори наднирників та інших ускладнень. Це змусило клініцистів переглянути покази до призначення стероїдів, застосовувати їх тільки в тих випадках, коли за допомогою інших (негормональних) лікувальних засобів неможливо досягнути змін у перебігу захворювання.

Застосування кортикостероїдів із лікувальною метою підвищує сумарну їх кількість в організмі, що призводить не лише до підсилення, а й до порушення нормального їх впливу. Із цим пов'язано виникнення різних побічних явищ, найбільш небезпечним з яких є пригнічення функції кори наднирників і передньої долі гіпофіза. Пригнічення функції кори наднирників призводить до розвитку «синдрому відміни», що характеризується погіршенням стану хворого, проявами попередніх симптомів захворювання після відміни глюкокортикоїдних препаратів.

Бажання максимально використати морфостатистичні властивості кортикоїдних гормонів та уникнути побічного їх впливу, змушують клініцистів займатися вивченням терапевтичної ефективності різних доз і схем призначення гормональних препаратів із метою відбору кращих із них. Особливої

уваги заслуговують пошуки можливостей попередження пригнічення функції кори наднирників, із чим пов'язаний розвиток «синдрому відміни» з поверненням симптомів захворювання.

Для попередження пригнічення глюкокортикоїдної функції було запропоновано періодичне призначення АКТГ – природного стимулятора функції кори наднирників. Проте, при застосуванні АКТГ спостерігається пригнічення (по принципу зворотного зв'язку) функції гіпофіза, що призводить до погіршення загальної реактивності організму. Крім того, енергетична стимуляція АКТГ функції кори наднирників, пригніченої тяжким перебігом хвороби та тривалою стероїдною терапією, може викликати геморагічний некроз тканин надниркових залоз.

Аналіз даних літератури та наші власні спостереження свідчать про те, що прийом дводобової дози кортикостероїдних препаратів вранці (через день) дозволяє отримати терапевтичний ефект і уникнути пригнічення функції кори наднирників. Більше того, при дослідженні функції наднирників у процесі лікування кортикостероїдними препаратами встановлено, що переривчасте (через день) призначення глюкокортикоїдів призводить до підвищення екскреції стероїдів зі сечею, що пояснюється покращанням (тренуванням) функції надниркових залоз. Відомо також, що введення інсуліну (антагоніста глюкокортикоїдів) підсилює гормоноутворення корою наднирників.

Наведені результати досліджень є основою до вивчення функції кори наднирників та аналізу клінічних результатів лікування хворих при переривчастому (через день) призначенні глюкокортикоїдів та інсуліну. Перед проведенням клінічних результатів нами в експерименті на морських свинках досліджено структурні та гістохімічні зміни в наднирниках під впливом преднізолону та інсуліну, введених згідно різних схем протягом 30 днів.

Мета роботи – дослідження функції кори наднирників та інсулярного апарату підшлункової залози в експерименті на морських свинках і хворих, які з лікувальною метою приймали переривчасте (через день) глюкокортикостероїди та інсулін.

Результати експериментальних досліджень. Дослідження проведено на 210 морських свинках, розділених на 6 груп. Першій групі тварин щоденно вводили преднізолон, другій – інсулін щоденно, третій – преднізолон через день, четвертій – інсулін через день, п'ятій – почергово (через день) преднізолон та інсулін. Шоста група служила контролем – перебувала на загальному режимі, гормонів не отримувала.

Гормони вводили протягом 30 днів. Преднізолон хімічного заводу Гедеон-Ріхтер (Угорщина) вводили (внутрішньом'язово в стегно) із розрахунку 1 мг на 100 г маси тварини при щоденному призначенні та 2 мг – при введенні через день; інсулін (простий) підшкірно в ділянку живота 0,1 ОД при щоденному введенні та 0,2 ОД при призначенні через день. Такі

дозы препаратів добре переносилися тваринами. Вбивали тварин шляхом декапітації.

Щоденне введення тваринам преднізолону викликало атрофічні та дистрофічні зміни в тканинах наднирників, що супроводжувалося зменшенням відносної маси надниркових залоз, збільшенням кількості кетостероїдів і ліпідних включень у клітинах пучкової та сітчастої зон, зниженням реакції на рибонуклеїнову кислоту (фото 1). При щоденному введенні преднізолону спостерігалось зменшення кількості та розмірів панкреатичних островців, величини інсулярних клітин та їх ядер (фото 2).

Пониження функції кори наднирників супроводжувалося порушенням остеогенезу та структури кісткової тканини – розрідженням (резорбцією) кісткової тканини, послабленням аплізитивного відкладення нової кісткової тканини (фото 3).

Щоденне введення преднізолону супроводжувалося підвищенням рівня цукру та ліпідів у крові тварин, розвитком (або загостренням) запальних процесів (лімфоденітів, пневмоній та ін.), що пов'язано, мабуть, із порушенням імунотенезу, зменшенням продукції антитіл, пригніченням реактивності організму.

Щоденне введення інсуліну супроводжувалося деякою стимуляцією функції кори наднирників, про що можна було судити по зниженню кількості аскорбінової кислоти в тканинах залози. Проте, відносна маса та морфологія наднирників суттєво не відрізнялися від таких у контролі. Щоденне призначення інсуліну супроводжувалося також редукцією ендокринної частини підшлункової залози, що виражалося зменшенням кількості та розмірів панкреатичних островців і величини інсуліноцитів.

При проведенні курсу щоденних ін'єкцій інсуліну спостерігалось підвищення рівня цукру в крові, що може бути пов'язано зі зменшенням вмісту інсуліну в крові в результаті пригнічення інкреторної функції підшлункової залози. Відмічено також зниження рівня ліпідів в крові, гальмування процесів остеогенезу, зміна складу основної міжклітинної кісткової тканини, зменшення в ній волокнистих структур.

У групі тварин, які отримували преднізолон через день, відмічено достовірне збільшення, порівняно з контролем, відносної маси наднирників, зменшення в них аскорбінової кислоти, ліпідів та кетостероїдів, що свідчить про підсилення функції надниркових залоз (фото 4). Інкреторна частина підшлункової залози в цій групі тварин представлена у вигляді скупчення клітин, нерідко великих розмірів, що складаються з клітин зі світлими ядрами.

У ряді випадків чіткі границі панкреатичних островців відсутні. Кількість гранул у β -клітинах знижена внаслідок підвищення їх функції (фото 5).

Структура кісткової тканини не відрізнялася від структури кісток тварин контрольної групи. Рівень цукру, загального холестерину та тригліцеридів у крові відповідав контрольним величинам.

При мікроскопічному вивченні надниркових за-

лоз морських свинок, яким вводили інсулін через день виявлено, що їх структура та цитохімічні особливості близькі до контрольних. Кількість аскорбінової кислоти, кетостероїдів і включень ліпідів у тканинах наднирників зменшена, що вказує на підсилення їх функції. Дослідження морфології підшлункової залози у тварин цієї групи свідчить про підсилення функції панкреатичних островів. Призначення інсуліну через день не впливає на структуру кісткової тканини, сприяє зниженню рівня цукру, суттєво не впливаючи на рівень загального холестерину та тригліцеридів у крові.

При почерговому (через день) введенні преднізолону та інсуліну надниркові залози морських свинок зберігають нормальний вигляд будови. У зовнішніх відділах пучкової зони часто знаходяться клітини, в яких відсутні каплі жиру. Кетостероїди, порівняно з контролем, виявляються в невеликій кількості (фото 6).

У корковому шарі чітко виявляється поверхнево розташована клубочкоподібна та наступна за нею пучкова зони. Пучкова зона складає основну масу кіркової речовини. Вона представлена компактно розміщеними тяжами клітин із дрібнокомірковою цитоплазмою (спонгіоцити). Найглибша сітчаста зона складається із тяжів клітин з ущільненою цитоплазмою та компактними ядрами. Їх цитоплазма є більш вираженою, ніж у контролі, піронінофілією, що свідчить про більший вміст рибонуклеїнової кислоти. Відносна маса надниркових залоз збільшена, вміст аскорбінової кислоти в них зменшений. Ліпідних відкладень в адренкортикоцитах значно менше, ніж у контролі. Острівці Лангерганса виявляються в паренхімі підшлункової залози у вигляді скупчень клітин різної величини. Нерідко зустрічаються великі острівці, основну масу яких складають клітини зі світлими ядрами. Спостерігаються явища ацинозно-інсулярної трансформації. Цитоплазма основної маси інсуліно-

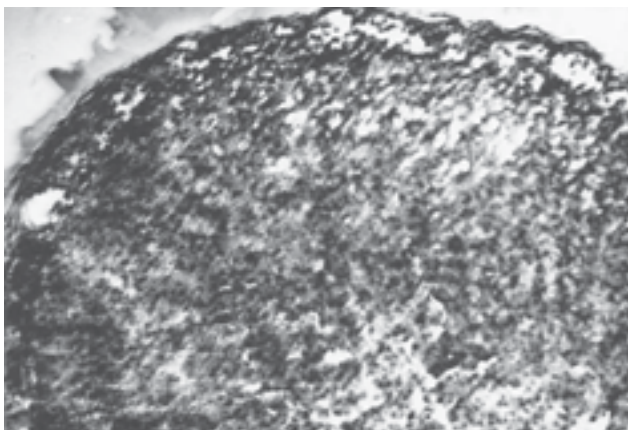


Фото 1. Ділянка кіркової речовини надниркової залози морської свинки при щоденному введенні преднізолону (1 група). Велика кількість ліпідних включень у цитоплазмі клітин пучкової та частково клубочкової зон. Фарбування суданом 3. Об. 8, ок. 10.

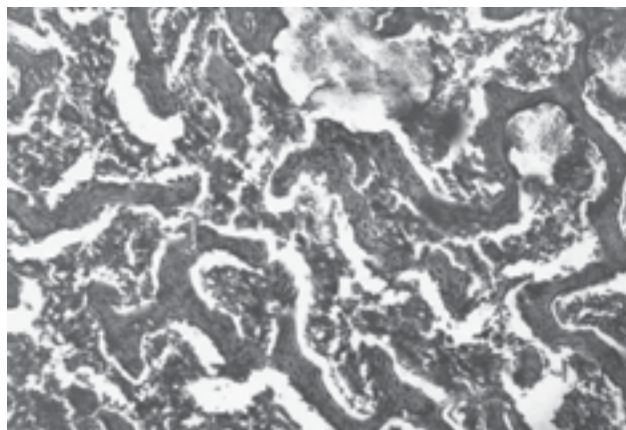


Фото 3. Ділянка епіфіза стегнової кістки морської свинки при щоденному введенні преднізолону. Рухле розташування кісткових перекладин без чітких і рівних контурів. Фарбування гематоксилін-еозином. Об., ок. 10.

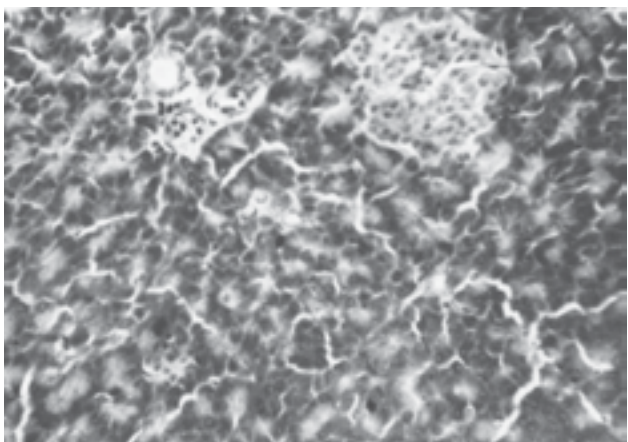


Фото 2. Ділянка підшлункової залози морської свинки при щоденному введенні преднізолону (1 група). Дрібний панкреатичний острівцеві. Клітинний склад його морфологічно неоднорідний. Фарбування піроніном і метиловим зеленим за Браше. Об. 40, ок. 10.

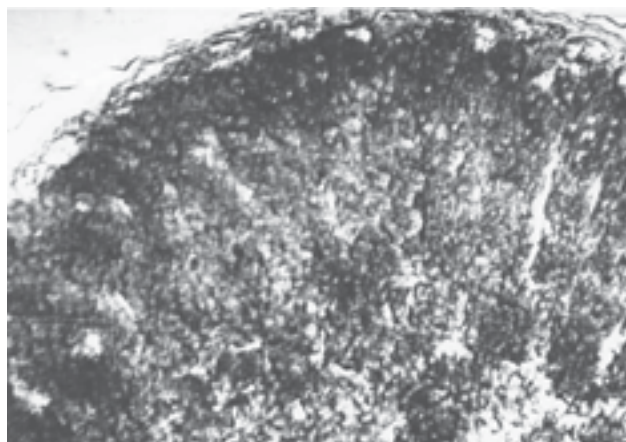


Фото 4. Ділянка кіркової речовини надниркової залози морської свинки при введенні преднізолону через день (3 група). Помірна кількість кетостероїдів у клітинах пучкової зони та сліди їх у структурних компонентах клубочкової зони. Фарбування реактивом Шиффа. Об. 8, ок. 10.

цитів виявляє слабку піронінофілію (фото 7).

При мікроскопічному дослідженні кісткової тканини видимих змін в її морфології не виявлено. Кісткові балки, як і в контролі, утворюють вузькопетлисту сітку, проміжки між перекладинами якої заняті елементами червоного мозку. Зона росту кістки багата формуючими смужками кісткової тканини (фото 8).

Показники цукру, загального холестерину та тригліцеридів у крові тварин залишаються в границях норми.

Отже, при вивченні мікроструктури й гістохімії кори наднирників та острівцевого апарату підшлункової залози при досліді на морських свинках доведено, що щоденне введення преднізолону чи інсуліну негативно впливає на залози, які їх продукують. При цьому спостерігаються атрофічні та дистрофічні зміни паренхіматозних елементів органів.

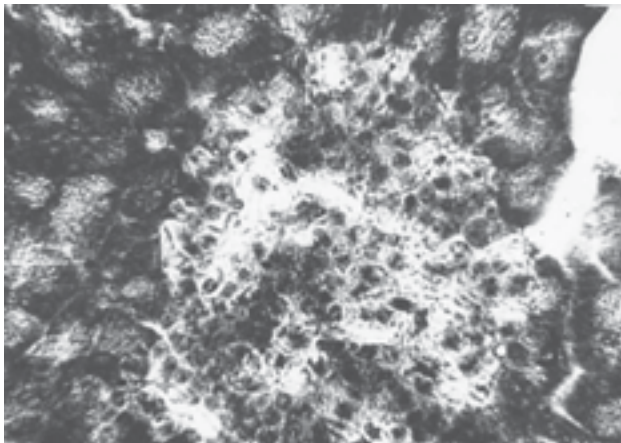


Фото 5. Ділянка підшлункової залози з панкреатичним острівцем морської свинки при введенні преднізолону через день (3 група). Клітинний склад острівця неоднорідний як по морфології, так і по щільності розміщення. Контур острівця нечіткий. Фарбування піроніном і метиловим зеленим за Браше. Об. 49, ок. 10.

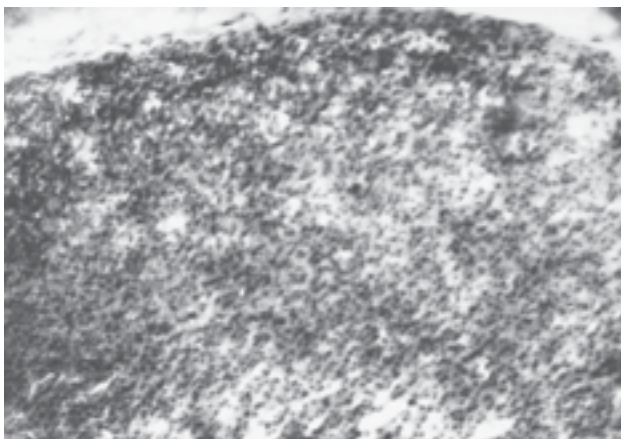


Фото 6. Ділянка кіркової речовини надниркової залози морської свинки при почерговому введенні преднізолону та інсуліну (5 група). Відсутні ліпіди в клітинах клубочкової зони. Значно менше їх у структурних компонентах пучкової зони. Границя зі сітчастою зоною нечітка й нерівна. Фарбування суданом 3. Об. 8, ок. 10.

Пригнічення функції кори наднирників, викликане щоденним введенням преднізолону, негативно впливає на ендокринну частину підшлункової залози, що виражається в зменшенні кількості та розмірів панкреатичних острівців.

Щоденне введення інсуліну суттєво не впливає на кору наднирників. Спостерігається деяке зниження кількості аскорбінової кислоти в залозі, однак морфологія наднирників суттєво не змінюється. Можна думати, що відносно невеликі дози інсуліну, введенні 1 раз на добу в ранні години (у період найбільшої активності залози), суттєво не впливають на мікроструктуру наднирників (залози-антагоніста). Зниження функції надниркових залоз і панкреатичних острівців під впливом щоденного введення гормонів (преднізолону чи інсуліну) призводить до пригнічення остеогенезу, потоншення та резорбції кісткової тканини, підвищення рівня цукру, загального холестерину та тригліцеридів у крові.

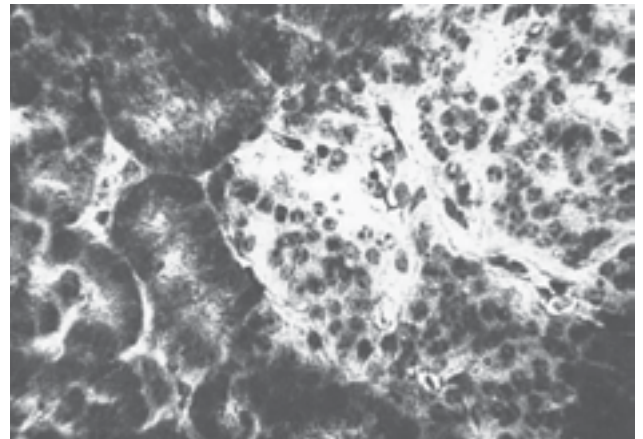


Фото 7. Ділянка підшлункової залози з панкреатичним острівцем морської свинки при введенні преднізолону та інсуліну (5 група). Великий острівець неправильної форми, місцями без чітких границь. Фарбування піроніном і метиловим зеленим за Браше. Об. 40, ок. 10.

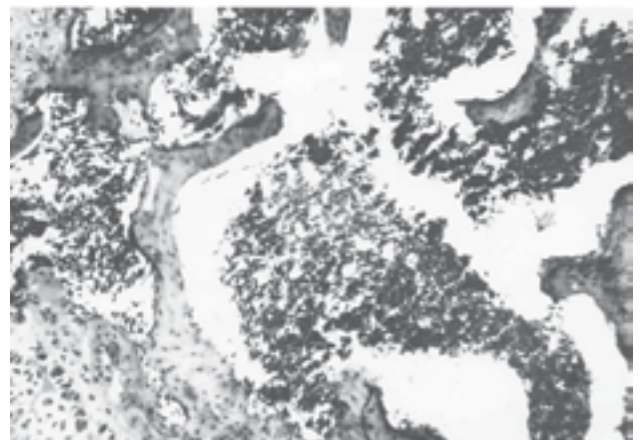


Фото 8. Зона окостеніння стегнової кістки морської свинки при введенні преднізолону та інсуліну (5 група). Особливості тонкої морфології губчастої кістки схожі з контролем. Фарбування за методом Ван-Гізона. Об. 8, ок. 10.

Введення тваринам одного з гормонів (преднізолону чи інсуліну) через день призводить до незначної активності функції залози, яка його продукує, та залози-антагоніста, суттєво не впливаючи на структуру кісткової тканини, вміст цукру та ліпідів у крові тварин.

Почергове (через день) призначення преднізолону та інсуліну сприяє вираженій стимуляції функції кори наднирників, гіперплазії ендокринної частини підшлункової залози (стимуляції функції інсулярного апарату), не викликаючи при цьому змін структури кісткової тканини, рівня цукру, загального холестерину та тригліцеридів у крові морських свинок. Це дозволило нам застосувати метод почергового (через день) введення глюкокортикоїдів та інсуліну в клінічній практиці з надією, що покращання функції кори наднирників у випадках її пригнічення буде сприяти оптимізації терапевтичних результатів, допоможе уникнути побічних явищ при гормональному лікуванні хворих.

Результати дослідження терапевтичних хворих.

Дослідження функції кори наднирників проведено в 149 хворих, які приймали кортикостероїди щоденно в 3 прийоми. Серед них 39 осіб (15 чоловіків і 24 жінки) хворіли на ревматизм, 62 (23 і 39 відповідно) – на ревматоїдний артрит і 48 (16 і 32) – на бронхіальну астму. Статистично опрацьовані результати екскреції 17-КС і 17-КГС зі сечею до початку лікування і в кінці 30-денного курсу гормонотерапії. Проведено визначення 17-ОКС і 11-ОКС у плазмі крові у хворих на бронхіальну астму.

У процесі дослідження встановлено, що в пацієнтів, які приймали глюкокортикоїди щоденно за три приймання, показники виділення 17-КС і 17-КГС зі сечею до лікування були статистично нижчими від рівня показників здорових осіб ($p < 0,05$). Після 30-денного лікування показники виділення стероїдів зі сечею були достовірно нижчими нормальних величин ($p < 0,05$) і суттєво не відрізнялися від початкових (табл. 1).

Рівень 17-ОКС і 11-ОКС у плазмі хворих на бронхіальну астму до лікування виявився достовірно зниженим ($p < 0,05$) порівняно з показниками здорових осіб, після лікування – достовірно зниженим ($p < 0,05$) порівняно з початковими (до лікування) величинами (табл. 2).

З метою дослідження впливу постійного призначення глюкокортикоїдів на функцію острівкового апарату підшлункової залози проведено визначення активності вільного та зв'язаного інсуліну крові у хворих на ревматоїдний артрит, які отримували глюкокор-

тикоїди щоденно за три приймання, з одночасним визначенням рівня глюкози (табл. 3).

Встановлено, що загальна активність інсуліну в крові до лікування була, в основному, знижена, порівняно з нормою, за рахунок зменшення активності зв'язаної фракції гормону ($p < 0,05$). Зниження вільної фракції інсуліну було недостовірним ($p > 0,05$).

Після курсу щоденного лікування глюкокортикоїдами інсулінова активність крові ще більше знизилася. Зниження відбулося, в основному, за рахунок зв'язаної фракції інсуліну ($p < 0,05$). Зниження активності вільного інсуліну було недостовірним ($p > 0,05$).

Вміст цукру в крові цієї групи хворих до лікування склав $5,18$ ммоль/л, після лікування $6,73 \pm 0,3$ ммоль/л. Як видно з таблиці 3, низький рівень інсуліну в крові хворих до лікування кортикостероїдами супроводжувався підвищенням концентрації цукру ($p < 0,05$). Зниження інсулінової активності після глюкокортикоїдної терапії викликало подальше підвищення рівня цукру в крові хворих ($p < 0,001$).

У хворих із тривалим часто рецидивуючим тяжким і середньої тяжкості перебігом захворювання (ревматизмом, ревматоїдним артритом, бронхіальною астмою) при щоденному триразовому призначенні кортикостероїдів спостерігається зниження показників функції кори наднирників, яке супроводжується зменшенням інсулінової активності та підвищенням рівня цукру в крові.

Під спостереженням перебували 227 хворих, які приймали почергово (через день) глюкокортикоїди та інсулін протягом 30 днів. Серед них було 60 хворих на ревматизм (15 чоловіків і 45 жінок), ревма-

Таблиця 1. Динаміка показників екскреції 17-КС і 17-КГС зі сечею у хворих при щоденному триразовому прийомі кортикостероїдів (мкмоль/добу)

Показники	Здорові особи (контроль)		Хворі на ревматизм			
			чоловіки (n=15)		жінки (n=24)	
	чоловіки (n=15)	жінки (n=15)	до лікування (p)	після лікування (p ₁)	до лікування (p)	після лікування (p ₁)
17-КС	47,1±2,3	26,9±1,7	31,6±2,4**	25,3±1,7 [#]	20,7±1,3*	16,8±1,4 [#]
17-КГС	56,4±2,8	48,1±2,7	46,5±3,4 [#]	37,6±2,1 [#]	39,7±2,3 [#]	31,3±1,7*

Показники	Здорові особи (контроль)		Хворі на ревматоїдний артрит			
			чоловіки (n=23)		жінки (n=39)	
	чоловіки (n=15)	жінки (n=15)	до лікування (p)	після лікування (p ₁)	до лікування (p)	після лікування (p ₁)
17-КС	47,1±2,3	26,9±1,7	29,7±1,9**	24,3±1,5 [#]	20,1±1,0**	16,2±0,8**
17-КГС	56,4±2,8	48,1±2,7	45,6±2,5**	37,1±1,3 [#]	33,6±2,3**	26,4±1,7*

Показники	Здорові особи (контроль)		Хворі на бронхіальну астму			
			чоловіки (n=16)		жінки (n=32)	
	чоловіки (n=15)	жінки (n=15)	до лікування (p)	після лікування (p ₁)	до лікування (p)	після лікування (p ₁)
17-КС	47,1±2,3	26,9±1,7	32,3±2,4**	25,1±2,2 [#]	21,3±1,4 [#]	17,1±0,9 [#]
17-КГС	56,4±2,8	48,1±2,7	44,2±2,3*	36,4±2,3 [#]	5,7±2,0**	29,3±1,6*

Примітки: [#] – $< 0,05$; * – $< 0,01$; ** – $< 0,001$. p – достовірність різниці порівняно з контролем. p₁ – порівняно з показниками до лікування

тоїдний артрит – 88 (30 і 58 відповідно), бронхіальну астму – 79 (31 і 1 48).

При статистичному опрацюванні результатів лабораторних аналізів установлено, що в усіх трьох групах хворих рівень екскреції 17-КС і 17-КГС зі сечею перед лікуванням був нижче норми ($p < 0,05$) – див. табл. 4.

Після проведення курсу лікування почерговим введенням преднізолону та інсуліну показники екскреції стероїдів зі сечею достовірно підвищилися, порівняно з показниками до лікування, й суттєво не відрізнялися від величин, характерних для осіб контрольної групи. Підвищення виявлено в усіх досліджених нозологічних формах ($p < 0,01$).

Динаміку статистичних показників 17-ОКС і 11-ОКС у плазмі крові хворих, які з лікувальною метою почергово (через день) приймали глюкокортикоїди та інсулін представлено в таблиці 5.

Дослідження інсулінової активності в крові проводилося до лікування і в кінці гормонотерапії. Загальна активність інсуліну в усіх трьох групах хворих (на ревматизм, ревматоїдний артрит і бронхіальну астму) до початку лікування була нижче нормальних величин. Статистично достовірне зниження було за рахунок зменшення активності зв'язаної фракції гормону ($p < 0,01$). Зниження вільної фракції інсуліну було статистично недостовірним ($p > 0,05$).

Таблиця 2. Динаміка показників 17- ОКС і 11-ОКС у крові хворих на бронхіальну астму при щоденному триразовому призначенні глюкокортикоїдних препаратів

Показники	Здорові особи (n=15)	Хворі на бронхіальну астму (n=20)			
		до лікування		після лікування	
		M±m	p	M±m	p ₁
17-ОКС (мкмоль/л)	0,306±0,02	0,241±0,02	<0,05	0,179±0,017	<0,05
11-ОКС (мкмоль/л)	0,458±0,04	0,356±0,03	<0,05	0,236±0,03	<0,05

Примітки: p – достовірність різниці порівняно з контрольними величинами. p₁ – порівняно з показниками хворих до лікування

Таблиця 3. Динаміка показників активності інсуліну та концентрації цукру в крові хворих ревматоїдним артритом при щоденному триразовому призначенні кортикостероїдів

Обстежені	Показники інсуліну (мг/г/3 год.)			Цукор крові (ммоль/л)
	вільний	зв'язаний	загальний	
Здорові особи (n=15)	2,1±0,23	3,5±0,32	5,58±0,56	4,46±0,19
Хворі: до лікування (n=14), (p)	1,6±0,15 >0,05	2,4±0,23 <0,05	4,0±0,38 <0,05	5,15±0,2 <0,05
після лікування (n=14), (p ₁)	1,3±0,14 >0,05	1,7±0,16 <0,05	3,0±0,31 >0,05	6,73±0,3 <0,001

Примітка. p – достовірність різниці порівняно з показником здорових осіб. p₁ – порівняно з показником хворих до лікування

Таблиця 4. Динаміка показників екскреції 17-КС і 17-КГС із сечею у хворих, які приймали почергово (через день) глюкокортикоїди та інсулін

Показники	Здорові особи (контроль)		Хворі на ревматизм			
			чоловіки (n=15)		жінки (n=45)	
	чоловіки (n=15)	жінки (n=15)	до лікування (p)	після лікування (p ₁)	до лікування (p)	після лікування (p ₁)
17-КС	47,1±2,3	26,9±1,7	33,4±2,6**	46,3±3,5*	21,5±1,1*	26,3±1,3**
17-КГС	56,4±2,8	48,1±2,7	45,2±3,1#	56,1±2,7#	39,4±1,7#	45,9±1,7*

Показники	Здорові особи (контроль)		Хворі на ревматоїдний артрит			
			чоловіки (n=30)		жінки (n=58)	
	чоловіки (n=15)	жінки (n=15)	до лікування (p)	після лікування (p ₁)	до лікування (p)	після лікування (p ₁)
17-КС	47,1±2,3	26,9±1,7	31,2±1,6**	46,8±2,1**	21,3±0,7*	26,2±1,2**
17-КГС	6,4±2,8	48,1±2,7	43,7±2,1**	55,3±2,3**	34,5±1,2**	45,9±1,7**

Показники	Здорові особи (контроль)		Хворі на бронхіальну астму			
			чоловіки (n=31)		жінки (n=48)	
	чоловіки (n=15)	жінки (n=15)	до лікування (p)	після лікування (p ₁)	до лікування (p)	після лікування (p ₁)
17-КС	47,1±2,3	26,9±1,7	30,1±1,4**	45,9±2,3**	21,2±1,1*	26,1±1,1*
17-КГС	56,4±2,8	48,1±2,7	43,5±2,1**	55,8±2,2**	34,2±1,3**	46,9±1,8**

Примітки: # – <0,05; * – <0,01; ** – <0,001. p – достовірність різниці порівняно з контролем; p₁ – порівняно з показниками до лікування

Вміст цукру в крові хворих, які отримували глюкокортикоїди почергово (через день) з інсуліном до лікування був нижче нормальних величин (табл. 6).

Підвищення інсулінової активності після курсу переривчастого прийому глюкокортикоїдів та інсуліну сприяло нормалізації рівня цукру в крові. Порівняно з початковим (до лікування) показником, концентрація його достовірно знизилася ($p < 0,01$).

Таким чином, показники функції кори наднирників у хворих, які отримували почергово глюкокорти-

Таблиця 5. Динаміка показників 17- ОКС і 11-ОКС у крові хворих, які приймали почергово (через день) глюкокортикоїди та інсулін

Показники	Здорові особи (n=22)	Хворі на ревматизм (n=23)			
		до лікування		після лікування	
		M±m	p	M±m	p ₁
17-ОКС (мкмоль/л)	0,306±0,02	0,252±0,013	<0,05	0,301±0,02	<0,01
11-ОКС (мкмоль/л)	0,466±0,04	0,373±0,02	<0,05	0,461±0,02	<0,001

Показники	Здорові особи (n=22)	Хворі на ревматоїдний артрит (n=36)			
		до лікування		після лікування	
		M±m	p	M±m	p ₁
17-ОКС (мкмоль/л)	0,306±0,02	0,245±0,01	<0,01	0,302±0,02	<0,001
11-ОКС (мкмоль/л)	0,466±0,04	0,362±0,012	<0,01	0,453±0,017	<0,001

Показники	Здорові особи (n=22)	Хворі на бронхіальну астму (n=17)			
		до лікування		після лікування	
		M±m	p	M±m	p ₁
17-ОКС (мкмоль/л)	0,306±0,02	0,234±0,012	<0,01	0,304±0,014	<0,01
11-ОКС (мкмоль/л)	0,466±0,04	0,354±0,02	<0,05	0,459±0,02	<0,001

Примітки: p – достовірність різниці порівняно з контрольними величинами. p₁ – порівняно з показниками хворих до лікування

коїди та інсулін, як і в групі пацієнтів зі щоденним у три прийоми кортикостероїдів, до лікування спостерігалось зниження стероїдів у плазмі крові та рівня їх екскреції зі сечею. Поряд з пригніченням функції надниркових залоз спостерігалось зниження інсулінової активності та підвищення цукру в крові.

Після лікування гормонами-антагоністами по запропонованій методиці відмічено достовірні позитивні зміни вмісту 17-ОКС і 11-ОКС у плазмі крові та підвищення екскреції 17-КС і 17-КГС зі сечею. Лікування глюкокортикоїдами почергово з інсуліном сприяло підвищенню інсулінової активності та нормалізації рівня цукру в крові.

Клінічні результати лікування. Дослідження проведені у хворих із тяжкою та середньою тяжкістю захворювання. Гормональні засоби застосовували за двома схемами: 1) методом щоденного триразового призначення глюкокортикоїдів – 149 хворих (ревматизм у 39, рематоїдний артрит – у 62, бронхіальна астма – у 48); 2) методом почергового (через день) застосування глюкокортикоїдів та інсуліну – 227 хворих (ревматизм у 60, рематоїдний артрит

Таблиця 6. Динаміка показників активності інсуліну та концентрації цукру в крові хворих, які отримували глюкокортикоїди почергово (через день) з інсуліном

Обстежені	Хворі на ревматизм			
	Показники інсуліну (мг/г/3 год.)			Цукор крові (ммоль/л)
	вільний	зв'язаний	загальний	
Здорові особи (n=15)	2,04±0,25	3,5±0,33	5,54±0,56	4,46±0,19
Хворі: до лікування (n=43), p	1,68±0,15 >0,05	2,52±0,16 <0,01	4,20±0,28 <0,05	5,32±0,21 <0,01
після лікування (n=43), p ₁	2,11±0,14 <0,01	3,41±0,16 <0,001	5,52±0,41 <0,001	4,45±0,15 <0,01

Обстежені	Хворі на рематоїдний артрит			
	Показники інсуліну (мг/г/3 год.)			Цукор крові (ммоль/л)
	вільний	зв'язаний	загальний	
Здорові особи (n=15)	2,04±0,25	3,5±0,33	5,54±0,56	4,46±0,19
Хворі: до лікування (n=27), (p)	1,53±0,11 >0,05	2,63±0,16 <0,05	4,16±0,28 <0,05	5,32±0,21 <0,01
після лікування (n=27), (p ₁)	1,94±0,18 >0,05	3,43±0,16 <0,001	5,37±0,31 <0,001	4,63±0,16 <0,01

Обстежені	Хворі на бронхіальну астму			
	Показники інсуліну (мг/г/3 год.)			Цукор крові (ммоль/л)
	вільний	зв'язаний	загальний	
Здорові особи (n=15)	2,04±0,26	3,5±0,33	5,54±0,56	4,46±0,19
Хворі: до лікування (n=33), (p)	1,73±0,16 >0,05	2,24±0,17 <0,01	3,97±0,28 <0,05	5,49±0,22 <0,001
після лікування (n=33), (p ₁)	1,98±0,17 >0,05	3,47±0,21 <0,01	5,45±0,37 <0,01	4,48±0,16 <0,001

Примітки: p – достовірність різниці порівняно з показником здорових осіб. p₁ – порівняно з показником хворих до лікування

– у 88, бронхіальна астма – у 79). При щоденному призначенні кортикостероїдів лікування починали з 20-30 мг преднізолону (чи іншого глюкокортикоїдного засобу в еквівалентній дозі) з рівномірним розподілом добової дози на три прийоми. При необхідності дозу преднізолону збільшували до 40 мг на добу і більше. Після отримання ефекту дозу глюкокортикоїдів поступово зменшували до повної відміни. При почерговому введенні глюкокортикоїдів та інсуліну двохдобову дозу преднізолону назначали через день. У день, коли кортикоїди не призначали, вводили інсулін (від 4 до 14 ОД) в якості гормону-антагоніста, що підвищує потребу організму в кортикостероїдах. Потім знову призначали добову дозу преднізолону і т.д. Курс лікування тривав 30 днів.

Схема передбачає призначення на початку курсу лікування 40-60 мг преднізолону (чи іншого глюкокортикоїдного засобу) через день у ранкові години (8.00, 9.00, 10.00) з наступним поступовим зменшенням дози. Тяжкий стан хворого вимагає застосування високих доз кортикостероїдів, так як малі дози при таких ситуаціях є неефективними. Щодо стимулюючої дії наднирників почерговим призначенням стероїдів, то вона також залежить від величини використаної дози препарату. Чим вища доза, тим більше пригнічення функції залози. Чим більше пригнічення (у певних межах) у дні призначення кортикостероїдів, тим чіткіше відновлення інкреторної функції надниркової залози в дні, коли глюкокортикоїди не призначаються (табл. 7).

Оцінка ефективності лікування проведена в 376 хворих (ревматизмом, рематоїдним артритом, бронхіальною астмою) з тяжким та середньої тяжкості захворюванням. Результати лікування вивчалися з використанням широкого спектру клініко-лабораторних показників.

Ефективність терапії хворих ревматизмом оцінювали за динамікою основних симптомів захворювання (відсутність болей, набряків і неприємного відчуття в ділянці серця, покращання гемодинаміки, властивостей скорочення міокарда, нормалізація температури тіла, відновлення функції суглобів), показників лабораторних (СРБ, ШОЕ, лейкоцитоз) та інших додаткових показників (ЕКГ, рентгенологічні дослідження).

При порівнянні оцінки результатів лікування хворих рематоїдним артритом використані критерії, що мають цифрове вираження: 1) суглобовий індекс, який представляє собою сумарну оцінку вираження болю, що відчувається при сильному натисканні на уражені суглоби; 2) загальна оцінка болю, визначена самим хворим; 3) ранкова скованість; 4) тривалість ранкової скованості у хвилиналих; 5) кількість уражених суглобів; 6) сила кистей; 7) окружність найбільш ураженого суглоба.

Оцінку результатів лікування проводили в кінці курсу терапії по 5-бальній системі: 1 – значне погіршення, 2 – погіршення, 3 – без перемін, 4 – покращан-

Таблиця 7. Схема лікування хворих почерговим (через день) призначенням глюкокортикоїдів та інсуліну

Дні лікування	Дози лікувального засобу		Дні лікування	Дози лікувального засобу	
	преднізолон (в мг)	інсулін (в ОД)		преднізолон (в мг)	інсулін (в ОД)
1-й	40	-	16-й	-	14
2-й	-	4	17-й	25	-
3-й	40	-	18-й	-	12
4-й	-	8	19-й	25	-
5-й	40	-	20-й	-	12
6-й	-	10	21-й	20	-
7-й	40	-	22-й	-	10
8-й	-	12	23-й	20	-
9-й	35	-	24-й	-	10
10-й	-	12	25-й	15	-
11-й	35	-	26-й	-	8
12-й	-	12	27-й	10	-
13-й	30	-	28-й	-	6
14-й	-	14	29-й	5	-
15-й	30	-	30-й	-	4

ня, 5 – значне покращання. Для кожного показника вираховували різницю між початковим (до лікування) рівнем і величиною після проведеної терапії. Враховували також результати дослідження ШОЕ, гемоглобін, лейкоцитів, біохімічних змін крові.

Критеріями ефективності лікування бронхіальної астми були припинення приступів експіраторного диспное, усунення або зменшення хрипів у легенях, покращання ФЖЕЛ, ЖЕЛ, МВЛ, показників регіонарного легеневого кровотоку та функції міокарда. Враховували зміни крові: рівень загального протеїну і фібриногену, наявність лейкоцитозу й нейтрофільного зсуву вліво, підвищення ШОЕ (табл. 8).

Аналіз результатів лікування показав, що при щоденному (за три приймання) призначенні глюкокортикоїдів значне покращання стану відмічено лише в 15 (10,1%) хворих. У 40 (26,8%) пацієнтів, які щоденно приймали кортикостероїди, лікування було неефективним.

Таблиця 8. Показники ефективності лікування хворих глюкокортикоїдами та інсуліном

Назва захворювання	Результати лікування							
	при щоденному призначенні глюкокортикоїдів				при призначенні глюкокортикоїдів та інсуліну через день			
	п	значне покращання	покращання	без змін	п	значне покращання	покращання	без змін
Ревматизм	39	3 (7,7%)	22 (56,4%)	14 (35,9%)	60	9 (15%)	49 (81,7%)	2 (3,3%)
Ревматоїдний артрит	62	6 9,7%)	40 (64,5%)	16 (25,8%)	88	24 (27,3%)	63 (71,6%)	1 (1,1%)
Бронхіальна астма	48	6 (12,5%)	32 (67,6%)	10 (20,8%)	79	29 (36,7%)	48 (60,7%)	2 (2,6%)
Всього	149	15 (10,1%)	94 (63,1%)	40 (26,8)	227	62 (27,3%)	160 (70,5%)	5 (2,3%)

Примітки: р – достовірність різниці порівняно з показником здорових осіб.
р₁ – порівняно з показником хворих до лікування

При почерговому (через день) призначенні кортикостероїдів та інсуліну в більшості хворих уже в кінці першого тижня виявлено значне покращання стану (зменшення болі й скованості в суглобах, нормалізація температури тіла, зменшення кашлю та покращання відходження харкотиння, полегшення дихання та ослаблення приступів задиху при бронхіальній астмі). Після 30-денного лікування значне покращання відмічено в 62 (27,3%) хворих, покращання – у 160 (70,5%).

Висновки

1. У хворих на ревматизм, ревматоїдний артрит і бронхіальну астму при тяжкому та середньої тяжкості перебігу захворювання спостерігається зниження оксикортикостероїдів у крові та рівня екскреції 17-КС і 17-КГС зі сечею, що вказує на пригнічення функції кори наднирників.
2. При мікроструктурному та гістохімічному дослідженні кори наднирників, острівцевого апарату підшлункової залози та кісткової тканини в експерименті на морських свинках, а також у результаті клінічних спостережень за терапевтичними хворими в процесі лікування гормональними препаратами встановлено, що щоденне введення одного з препаратів (преднізолону чи інсуліну) викликає пригнічення функції залози, яка його продукує, спостерігаються атрофічні та дистрофічні зміни паренхіматозних елементів органу.
3. Почергове (через день) призначення преднізолону та інсуліну стимулює функцію кори наднирників та острівцевого апарату підшлункової залози, що проявляється гіперплазією ендокринних органів експериментальних тварин, збільшенням кількості стероїдів та інсуліну в крові хворих підвищенням екскреції стероїдних метаболітів зі сечею, не впливаючи на структуру кісткової тканини.
4. Почергове (через день) призначення глюкокортикоїдів та інсуліну вважаємо найбільш ефективною серед відомих нам схем використання гормонів кори наднирників при лікуванні хворих. Воно сприяє покращанню глюкокортикоїдної функції наднирників, підвищенню ефективності лікування, зменшенню кількості побічних явищ гормонотерапії.
5. Методика застосування через день глюкокортикоїдів з інсуліном може бути використана лікарями всіх спеціальностей, так як кортикостероїдні гормони призначаються для лікування хворих різними захворюваннями.

Список використаної літератури – у редакції

Надійшла до редакції 26.01.2015

Л.В. Журавльова, Ю.О. Шеховцова

Харківський національний
медичний університет

ВПЛИВ АДИПОЦИТОКІНІВ НА ДИСФУНКЦІЮ ПІДШЛУНКОВОЇ ЗАЛОЗИ ПРИ ЦУКРОВОМУ ДІАБЕТІ 2 ТИПУ

Резюме

У статті проаналізовано дані щодо впливу адипоцитокінів на дисфункцію підшлункової залози (ПЗ) при хронічному панкреатиті (ХП). Отримані в результаті узагальнення сучасної літератури дані дозволяють виявити роль деяких адипоцитокінів (апеліну, фактора некрозу пухлин- α (ФНП- α)) в розвитку захворювань, пов'язаних з ожирінням, таких як інсулінорезистентність (ІР), цукровий діабет 2 типу (ЦД2) і метаболічний синдром (МС), а також висунути припущення щодо їх залучення в патофізіологічні процеси в ПЗ, особливо в механізми розвитку ХП.

Ключові слова

Адипоцитокіни, дисфункція підшлункової залози, хронічний панкреатит, цукровий діабет 2 типу, ожиріння, метаболічний синдром

Жирова тканина – ендокринний орган, який складається з певних клітин – адипоцитів. Основна фізіологічна роль адипоцитокінів полягає в запасанні триацилгліцеридів у періоди надлишку надходження калорій та в мобілізації цього запасу в ті періоди, коли витрати перевищують надходження. Адипоцити мають повний набір ферментів та регуляторних білків, які необхідні для виконання ліполізу та ліпогенезу *de novo*. У жировій тканині регулювання даних процесів знаходиться під безпосереднім впливом гормонів, цитокінів та інших факторів, котрі приймають участь у метаболізмі енергії [16].

За сучасними даними, у білій жировій тканині синтезується велика кількість сигнальних речовин, а саме, лептин, ФНП- α [22], інтерлейкін-6 (ІЛ-6) [50], інтерлейкін-8 (ІЛ-8) [7] і відповідні розчинні рецептори. Біла жирова тканина також секретує важливі регулятори метаболізму ліпопротеїдів – ліпопротеїналіпазу, аполіпопротеїн Е та білок-переносник ефіру холестерину. Серед постійно зростаючої кількості описаних речовин, які секретуються адипоцитами, також можна назвати ангіотензиноген, ангіотензин-II, інгібітор активатора плазміногену-1 (РАІ-1), адипонектин, апелін. У дослідженнях на крисах із білої жирової тканини була виділена синтетаза окису азоту (NOS), що вказує на те, що адипоцити є потенційним джерелом NO [36]. У літературі була опублікована інформація, що NO приймає участь у ліполізі як щурів, так і в людини [3].

Варто відзначити, що прозапальні зміни залежать від локалізації жирової тканини. Концентрація деяких адипокінів та активність низки ферментів вища у вісцеральному жирі, ніж у підшкірній жировій тканині. У вісцеральному жирі преважує (порівняно з підшкірною жировою тканиною) продукція РАІ-1, ангіотензиногену, ІЛ-6, вище співвідношення андрогенів/естрогенів, більша активність 17-гідроксистериддегідрогенази. У підшкірній жировій тканині переважає порівняно з вісцеральним жиром продукція адипонектину та лептину, вища активність ароматази.

Збільшення об'єму вісцеральної жирової тканини призводить до системного вивільнення білка резистину та проатерогенних інтерлейкінів. Підвищення рівня циркулюючих цитокінів пов'язано з розвитком ІР м'язової тканини. Так, у дослідженні характеру розподілу жирової тканини (за даними магнітно-резонансної томографії) та функції мікроциркуляторного русла (відео мікроскопічно) встановлено, що прозапальний стан організму асоційований із вісцеральним типом ожиріння та збіднінням мікроциркуляторного русла [29].

Таким чином, біла жирова тканина знаходиться в центрі системи аутокринних, паракринних та ендокринних сигнальних речовин. Існують декілька вказівок на те, що порушення регуляції синтезу та секреції адипоцитокінів впливає на розвиток метаболічних захворювань, таких як МС, ЦД2. Так, адипоцитокіни можуть служити сполучною ланкою, через яку ожиріння та ІР стає фактором ризику ЦД2. Припускають, що періартеріальна та періартеріальна жирова тканина може мати ті ж самі

властивості, що й вісцеральний жир і відігравати роль у розвитку судинних ускладнень та ІР [49].

Патологічний зв'язок ожиріння та ЦД2 підтверджується багатьма дослідженнями. Особливо наочно цей зв'язок демонструє 9-кратне збільшення ризику розвитку ЦД2 у чоловіків з індексом маси тіла більше 30 кг/м³ [45]. Приблизно 80% хворих на ЦД2 мають ожиріння [45]. Особливе значення в розвитку цих патологій надається метаболічним розладам. У тому числі виділяється роль активації ліполізу в адипоцитах вісцерального жиру, що сприяє підвищеній продукції вільних жирних кислот (ВЖК), які надходять через систему воротної вени в печінку та викликають її стеатоз.

У сучасній літературі описується феномен запалення жирової тканини (ЗЖТ), як одну з ланок патогенезу ЦД2. Цей феномен реалізується за трьома напрямками: порушення секреції адипокінів; метаболічні порушення, індуковані ЗЖТ; власне запальна реакція, особливо на внутрішньоклітинному рівні. Дослідження останніх років показали роль ЗЖТ у розвитку дисфункції β-клітин підшлункової залози (ПЗ) та зниження секреції інсуліну. Один із механізмів полягає в експозиції підвищеної концентрації глюкози або ВЖК, або їх поєднання [8], які здійснюють токсичний вплив на β-клітини ПЗ. Вплив гіперглікемії та гіперліпідемії активує в β-клітинах оксидативний стрес [28]. Особливістю β-клітин є низька продукція антиоксидантних ензимів [17, 38]. Наслідком цього є накопичення в β-клітинах реактивних форм кисню, активуючих внутрішньоклітинну запальну кіназу (JNK). Остання стимулює фосфорилування серину в молекулі субстрату інсулінового рецептора-1 (IRS-1), що інгібує індуковану глюкозою секрецію інсуліну β-клітинами. Інгібування JNK у мишей із моделю ЦД2 відновлює функцію β-клітин, зменшує ІР та поліпшує толерантність до глюкози [8]. Активація JNK розглядається як важливий механізм, який призводить до дисфункції β-клітин при ЦД2 [24, 26].

Іншим механізмом порушення функціональної діяльності β-клітин ПЗ може бути накопичення в них ліпідів, що спостерігається при підвищенні рівня ВЖК у хворих на ЦД2 [43].

Жирова тканина виявляється також локусом запалення, де виникає активація toll-like рецепторів (TLR) ліпополісахаридами, зростає продукція прозапальних цитокінів, що є однією з патогенетичних ланок розвитку ЦД2, серцево-судинної патології [1].

Жирова тканина секретує багато регуляторних субстанцій, які модулюють метаболічні та імунні процеси локально в самій жировій тканині, в інших органах та рівні всього організму. ЗЖТ супроводжується підвищенням секреції лептину, резистину, адипсину, апеліну, оментину, васпіну, компонентів ренин-ангіотензинової системи, таких прозапальних цитокінів, як ФНП-α, ІЛ-1, ІЛ-6, а також хемокинів. Адипокіни володіють різно-

манітними біологічними ефектами та впливають на виразність процесів у багатьох органах безпосередньо або через нейроендокринні механізми, шляхом взаємодії з гормонами гіпофізу, інсуліном, катехоламінами [2].

Відомо більш 50 адипокінів. Вони гетерогенні за структурою та функціями [2]. Маючи паракринний, аутокринний та ендокринний механізми дії, адипокіни впливають на метаболізм ліпідів, гомеостаз глюкози, процеси запалення, коагуляції, імунітету, ангіогенезу, утворення кісткової тканини, пухлинного росту та інші [2].

Останнім часом велику увагу приділяють нещодавно відкритому адипокіну апеліну та G-білковому рецептору апеліну (APJ) (organ G protein-coupled receptor), що був відкритий у 1993 р. O'Dowd B.F. із колегами в процесі пошуку рецепторів до вазопресину. APJ є 377-м амінокислотним 7-м трансмембранним доменом G-протеїнового рецептора, ген якого локалізується в 11-й хромосомі. APJ людини гомологічний із таким же в щурів на 74% [12]. У 1998 р. апелін було ідентифіковано Tatemoto K. та колегами [31]. Апелін синтезується з препропептиду, який складається з 77 амінокислот та сигнальної частини в N-термінальній частині молекули. Активна форма апеліну отримана із C-термінального 77-амінокислотного препроапеліну. Після транслокації в саркоплазматичному ретикулуму та від'єднання сигнального протеїну із пропротеїну, що містить 55 амінокислотних залишків (проапелін-55), утворюються декілька активних ферментів: апелін-36 (пептид, що містить 36 амінокислотних залишків, сформований із послідовності 42–77), апелін-17 (пептид, що містить 17 амінокислотних залишків, сформований із послідовності 61–77) та апелін-13 (пептид, що містить 13 амінокислотних залишків, сформований із послідовності 65–77) [31, 32]. Фрагменти із 36, 17, 13 амінокислотних залишків, що містять N-термінальний піроглутаматний апелін-13 (Pyr 1 — апелін-13), мають біологічну активність *in vivo*, також синтетично отриманий фрагмент із 12 амінокислот із C-термінальної частини може також активувати рецептор [27].

Boucher J.A. і співавт. продемонстрували, що апелін секретується в адипоцитах мишей та людей. Рівень експресії апеліну в жировій тканині можна зіставити з рівнем активності в клітинах серця та нирок. Дещо нижча експресія встановлена в м'язових клітинах і в бурій жировій тканині. Апелін секретується переважно жировими клітинами на стадії їх дозрівання та в меншому ступені диференційованими адипоцитами, що підтверджено зростанням рівня адипокіну протягом процесу диференціації майже в 4 рази в недиференційованих преадипоцитах мишей лінії 3T3F442A [6].

Також апелін та його рецептор секретуються багатьма тканинами людини, включаючи шлун-

ково-кишковий тракт, серце, головний мозок, легені, нирки, скелетну мускулатуру тощо. У дослідженнях було доведено, що апелін експресується в 4 рази більше в шлунку, ніж у 12-палії, тощій та ободовій кишках. Апелін, який секретується в просвіті шлунку, досягаючи кишківника, стимулює холецистокінінову секрецію ПЗ та інгібує визволення інсуліну [6].

Встановлено, що апелін є ендogenousним лігандом APJ рецепторів, властивості якого подібні до ліганду рецептора ангіотензину II 1-го типу. Апелін на 54% гомологічний рецептору ангіотензину II 1-го типу. Незважаючи на гомологічність, ангіотензин II не зв'язує APJ. Ангіотензинперетворюючий фермент — єдиний відомий ензим, здатний метаболізувати апелін. Він відщеплює один амінокислотний залишок від С-термінального апеліну-13 шляхом гідролізу [14]. На даний час невідомо чи може це інактивувати протеїн, адже дослідження апеліну-17 із видаленою частиною із С-терміналу показало здатність пептиду зв'язуватись із рецептором [34, 42].

Рецептори до апеліну виявлені в багатьох органах та тканинах, таких як серце, легені, нирки, шлунково-кишковий тракт, надниркові залози, артерії та вени, а також у кістковій тканині [44, 47, 51].

Отримано дані про те, що інсулін є одним із основних регулюючих факторів експресії генів та секреції апеліну. Апелін-36 інгібує глюкозостимульовану секрецію інсуліну в мишей як у природніх умовах, так і в дослідженнях у пробірці. Апелін діє як негативний сигнал зворотного зв'язку пригнічення секреції інсуліну.

Продемонстровано те, що апелін зв'язується з APJ та G-протеїновим рецептором, а APJ — із гетеротримерним G-протеїном Gi [31]. В експерименті показано, що коклюшний токсин (потужний інгібітор Gi) інгібує апелін-стимульоване поглинання глюкози й Akt (протеїнкіназа B) фосфорилування [48], що підтверджує залучення Gi-сигнального шляху до процесу апелінзалежного контролю поглинання глюкози клітинами. Видалення Gi з гепатоцитів і адипоцитів призводить до розвитку IP, у той час як гіперекспресія Gi в гепатоцитах, адипоцитах і міоцитах призводить до підвищення чутливості до інсуліну [32, 33].

Схематично сигнальний шлях інсуліну та апеліну поданий на рис.

Установлено, що інсулін безпосередньо регулює секрецію апеліну жировими клітинами ми-

шей та людини. У хворих на ожиріння в крові підвищений як рівень інсуліну, так і апеліну, причому ці параметри суворо корелюють між собою. Порівняння чотирьох різних моделей ожиріння в мишей показало, що найбільша секреція апеліну та його рівень у плазмі крові спостерігався у випадку ожиріння, поєднаного з гіперінсулінемією. Вплив ожиріння та інсулінемії на активність апеліну вивчався в чоловіків з ожирінням, які мали рівні глюкози та холестерину в межах норми. При цьому встановлено підвищення апеліну й інсуліну в плазмі крові. Також дослідження експресії апеліну в адипоцитах людини, що було культивовано з інсуліном, дозволило встановити підвищення активності апеліну в 6 разів порівняно з контролем. Підвищення секреції апеліну менше детерміновано такими чинниками, як маса жирової тканини або дієта з великим вмістом жирів. Секреція апеліну за фізіологічних умов підвищується при прийомі їжі, збагаченої вільними жирними кислотами та тригліцеридами [25, 27, 29, 30]. Високі рівні плазменного апеліну та підвищення експресії його жировою тканиною визначаються як у лабораторних тварин з ожирінням, гіперінсулінемією та гіперглікемією [5], так і в осіб з ожирінням і гіперінсулінемією і/або ЦД2 [30].

Можливо, розмір жирової клітини є ще одним параметром, що може впливати на рівень експресії апеліну в адипоцитах мишей. Фактично на моделі мишей із гіперінсулінемією та ожирінням

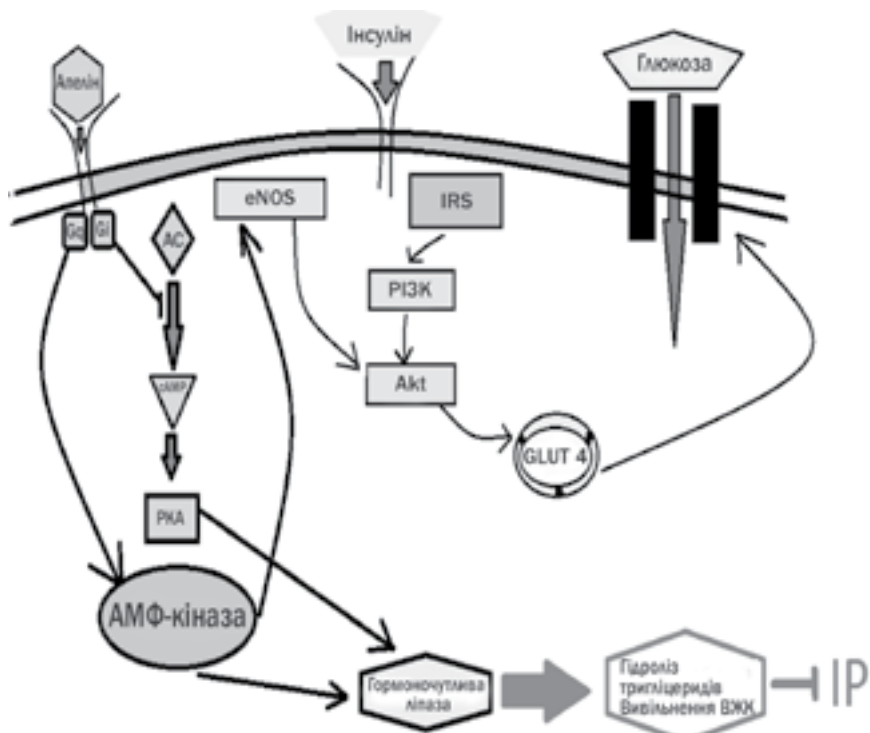


Рис. Схema сигнальних механізмів впливу апеліну на чутливість до інсуліну (за Shiming Xu та співавт., 2011 [46] у модифікації Л.В. Журавльової та Ю.О. Шеховцової).

Примітки: eNOS — ендотеліальна синтаза оксиду азоту; AC — аденілатциклаза; IRS — субстрат інсулінового рецептора; PI3K — фосфатидилінозитол-3-кіназа; Gq та Gi — гетеротримерні G-протеїни; GLUT 4 — переносник глюкози; Akt — протеїнкіназа-B.

виявлені гіпертрофічні адипоцити та підвищений рівень апеліну. У мишей, яким вводили стрептозотин, встановлено менший розмір адипоцитів й невелику експресію апеліну. Єдина модель мишей з ожирінням із відсутністю гіпертрофії адипоцитів була асоційована з нормальним рівнем інсуліну та апеліну [32].

Зв'язок активності апеліну з ІР підтверджено в лабораторних умовах декількома групами дослідників [6, 31]. Boucher et al. продемонстрували, що інсулін безпосередньо залучений до механізмів регуляції синтезу апеліну на моделі мишей *in vivo* та *in vitro*. Систематичне введення стрептозотину мишам призвело до значного підвищення рівня глюкози в плазмі крові, зниження інсуліну й апеліну [6]. Встановлено, що інсулін контролює в адипоцитах експресію генів, які відповідають за синтез апеліну. Виявлено вірогідну позитивну кореляцію адипоцитарної експресії транскрипції гена апеліну й рівня інсуліну в гризунів. Статистично значущого взаємозв'язку адипоцитарної експресії транскрипції гена апеліну й глюкози не виявлено. Показано, що апелін сприяє засвоєнню глюкози м'язовими клітинами [15], культивованими скелетними м'язами [47] та жировими клітинами [4]. Також встановлена наявність гіперінсулінемії та гіпоадипонектинемії, що підтверджує безпосередній вплив апеліну на сигнальний шлях інсуліну [47]. Введення апеліну мишам призводило до поліпшення чутливості до глюкози, що підтверджено глюкозотолерантним тестом [15, 21]. Це є свідченням того, що апелін має властивості покращувати чутливість до інсуліну, а експресія апеліну, що спостерігається при ІР, має компенсаторний характер.

Ефекти апеліну на поглинання глюкози були продемонстровані із залученням 5'АМФ-активуючої протеїнкінази (АМРК), яка є визнаним посередником у метаболічній реакції із внутрішньоклітинним АТФ [41]. Відомо, що апелін активує АМРК, а, відповідно, інгібування активності АМРК (фармакологічного, генетичного, молекулярного) призводить до нівелювання апелініндукованого поглинання глюкози за рахунок інгібування апелінзалежного протеїнкіназного В альфа (Акт) фосфорилування [10, 15]. Тож доведено, що апелін стимулює активність Акт та фосфоінозитол-3-кіназу, які є компонентами сигнального шляху інсуліну [10, 15]. Апелін впливає на метаболізм глюкози через АМРК із залученням eNOS. Відомо, що апелінстимульований транспорт глюкози в камболоподібному м'язі має залежність від активації АМРК [4]. Ці дані вказують на фізіологічну роль апеліну в метаболізмі глюкози. Зважаючи на те, що шлях АРІ-АМРК-eNOS є найбільш вивченим механізмом впливу апеліну на чутливість до інсуліну, існують також й інші можливі патогенетичні особливості.

Показано, що апелін інгібує активність нуклеарного фактора транскрипції (NF-κB) шляхом взаємодії між АРІ й рецептором ангіотензину II 1-го

типу [35]. Пригнічення активності NF-κB, у свою чергу, призводить до інгібування фактор некрозу пухлинзалежної ІР. Дослідження ефектів апеліну на інсулінзалежне поглинання глюкози на моделі культивованих адипоцитів також підтвердило цю думку [51]. Зокрема, апелін призводить до зменшення продукції прозапальних цитокінів (інтерлейкіну-6), реактивних форм кисню та MCP1 (monocyte chemoattractant protein-1) [23, 29].

Активність апеліну вивчалася на моделі ЦД, відтвореного на моделях тварин. Було встановлено, що інтрацеребральне введення апеліну мишам призводить до поліпшення гомеостазу глюкози за допомогою NO-залежного шляху [10]. Ін'єкції апеліну-13 (400 пмоль/кг) протягом 10 тижнів значно знизили показники обтяження ендоплазматичної мережі ПЗ у мишей Акїта (модель ЦД 1 типу), що призводило до змін острівцевого апарату ПЗ і збереження рівня інсуліну [10]. Цей важливий ефект апеліну-13 на моделі ЦД 1 типу був опосередкований інгібуванням ферменту інозитол 1 та JNK шляху, припускається, що апелін впливає на механізми розвитку ендоплазматичного стресу та клітинного апоптозу [10].

Існує думка, що у хворих із метаболічним синдромом надмірний рівень апеліну на 80% зумовлений активною продукцією останнього саме адипоцитами [47]. При цьому апелін забезпечує утилізацію глюкози тканинами за рахунок фосфорилування компонентів інсулінозалежного транспорту Акт-сигнальної системи [15]. У мишей із метаболічним синдромом апелін сприяв відновленню толерантності до глюкози й підвищенню рівня її утилізації [15].

Глюкозозалежна секреція інсуліну клітинами ПЗ знижується в присутності апеліну та має негативний зворотний зв'язок [19, 40].

У дослідженнях вивчалась експресія апеліну та АРІ-рецепторів у ПЗ та вплив ендогенного апеліну на секрецію соку ПЗ. Внутрішньовенне введення апеліну викликало зниження об'єму панкреатичного соку, кількості білка та трипсину в ньому залежно від дози апеліну. Також було виявлено зниження кровотоку в ПЗ. А, навпаки, інтрадуоденальне введення апеліну стимулювало панкреатичну секрецію. Фармакологічні блоки (атропін) та ваготомія призводили до відміни всіх ефектів апеліну. Тож апелін має вплив на екзокринну функцію ПЗ через складний механізм регулювання локального кровотоку, ефектів блукаючого нерву та холецистокінінової стимуляції ПЗ.

Секреція апеліну пригнічується при голодуванні та збільшується при наступному прийомі їжі. *Уведення інсуліну мишам лінії C57BL6/J після 24-годинного голодування призводило до підвищення рівня апеліну через 3-6 годин в ізольованих адипоцитах утричі.* Інсулін підвищує транскрипцію гена апеліну в адипоцитах мишей лінії 3T3F442A. Більше того, потенційна активація рецепторів інсуліноподібного фактора росту-1 інсуліном може бути виключена із

патогенетичної ланки, оскільки інсулін не має активності в недиференційованих адипоцитах мишей лінії 3T3F442A. Культивування преадипоцитарних клітин мишей з ожирінням лінії 3T3F442A за умов високих рівнів глюкози не призводило до суттєвого підвищення рівня mRNA апеліну [6].

Деякі автори розглядають систему «апелін-APJ» в якості основного медіатора оксидативного стресу в різних тканинах. Відмічено, що в нокаут-мишей із двома «відключеними» генами – геном рецептора APJ та геном аполіпопротеїну E, які знаходились на високохолестериновій дієті, атеросклеротичні зміни були значно меншими, ніж у нокаут-мишей з одним «відключеним» геном аполіпопротеїну E, що частково пояснюється зменшенням окисного стресу в судинній тканині [20]. В іншому дослідженні при призначенні щурів дієти з високим вмістом жирів відзначена пряма кореляція між експресією апеліну в жировій тканині та оксидативним стресом у печінці [18, 39].

Апелін інгібує інсулінову відповідь на внутрішньовенне введення глюкози в мишей, які знаходились на високохолестериновій дієті. Мається інформація, що внутрішньовенне введення ін'єкцій апеліну у фізіологічних дозах призводило до зниження глікемії в мишей. Плазмові рівні апеліну позитивно корелюють з індексом маси тіла, причому його рівні в 4 рази більші в людей з ожирінням, ніж без нього [4].

Дослідження хворих на ожиріння з порушеною толерантністю до глюкози або ЦД2 також показали високі рівні апеліну в цих групах у зрівнянні з контрольною групою [27]. Показано, що апелін приймає участь у контролі визволення гормону гіпофізу, у водно-електролітній рівновазі, у регуляції серцево-судинного тону, знижуючи артеріальний тиск шляхом стимуляції NO-опосередкованої вазорелаксації.

Також апелін приймає участь у регуляції ангіогенезу, проліферації клітин різних типів та ембріональному розвитку [4].

Є дані що вказують на важливу роль апеліну в ліпідному обміні. Higuchi K. та інші показали, що тривале введення апеліну призводило до зниження рівня тригліцеридів та інших показників ліпідного гомеостазу в мишей на високохолестериновій дієті та з ожирінням [21].

Таким чином, підвищенні рівні апеліну можуть бути маркером ранньої стадії хвороби обміну речовин, які включаються як компенсаторні механізми затримки появи резистентності до інсуліну.

Маються дані, що існує тісний зв'язок між усвоєнням глюкози в кишківнику та секрецією апеліну безпосередньо ентероцитами. Мається на увазі глюкозо-стимульована секреція апеліну ентероцитами, що у свою чергу призводить до збільшення концентрації апеліну в просвіті 12-палої та тощої кишок та призводить до підвищення

трансмурального транспорту глюкози з просвіту кишківника в кров за допомогою переносника – AMPK. Ці дані вказують на безпосередню участь апелінергічної системи в регулюванні всмоктування глюкози в кишківнику, а в подальшому скелетними та жировими тканинами [15].

Можливо, саме апелін стане важливою ланкою в патогенезі порушень вуглеводного та ліпідного обмінів, які, у свою чергу, призводять до розвитку найбільш актуальних проблем сучасної медицини: кардіоваскулярних захворювань, ІР, ожиріння, ХП. Результати досліджень дозволили прояснити деякі поєднуючі механізми розвитку ожиріння, ІР, ЦД2 та порушень функціонального стану ПЗ.

Також відмічена роль ФНП-α в розвитку ІР, ожиріння та ЦД2. Уявлення про значимість ФНП-α в регуляції енергетичного обміну зміцнилося після того, як у 1993 р. була описана його продукція жировими клітинами і здатність знижувати чутливість тканин до інсуліну. Ці експериментальні дані були пізніше багаторазово підтверджені. Цю гіпотезу доповнюють факти позитивної кореляції рівня ФНП-α в крові з ожирінням та ІР. Тривала експозиція з ФНП-α призводить до ІР як *in vitro* так і *in vivo*. Описано різні шляхи реалізації ефектів ФНП-α на клітинному рівні. По-перше, ФНП-α впливає на експресію генів у метаболічно активних органах – жировій тканині та печінці [34].

У жировій тканині ФНП-α пригнічує гени, залучені в процес засвоєння і депонування неестерифікованих жирних кислот і глюкози, і підвищує експресію генів, що беруть участь у транскрипції факторів ліпо- й адипогенезу. У гепатоцитах ФНП-α пригнічує експресію генів, залучених до засвоєння й метаболізму глюкози, а також в оксидації жирних кислот підвищує експресію генів, що регулюють синтез холестеролу та жирних кислот [11, 13, 34]. По-друге, ФНП-α послаблює проведення інсулінового сигналу. Цей ефект обумовлений активацією серинкінази, що підвищує фосфорилування серину в субстраті інсулінового рецептора-1 і -2, знижує активність тирозинкінази рецептора інсуліну і веде до його деградації [13]. Крім того, ФНП-α послаблює дію інсуліну, опосередковано, шляхом підвищення рівня неестерифікованих жирних кислот у сироватці крові, що веде до ІР у багатьох тканинах [34].

На сьогодні починає переважати думка про те, що ФНП-α реалізує свій вплив переважно ауто- та паракринним шляхом. Фракція ФНП-α, пов'язана з клітинною мембраною, істотно підвищена при ожирінні і аутокринним шляхом викликає відомі порушення у функції адипоцитів [11]. Мабуть, ФНП-α, що секретується в жировій тканині адипоцитами і клітинами строми, реалізує свої ефекти переважно локально в місцях синтезу: знижує чутливість жирової тканини до інсуліну, стимулює ліпогенез і зростання адипоцитів. Отже, ФНП-α, що продукується в

жировій тканині при ожирінні й схильності до розвитку ЦД 2 типу, є одним з основних чинників, який відповідає за формування як інсулінорезистентного синдрому, так і дисфункції β -клітин [9, 11].

У літературі описані механізми взаємозв'язків між апеліном та ФНП- α . Виявлено, що ФНП- α разом з інсуліном стимулюють секрецію апеліну та експресію APJ клітинами жирової тканини, за допомогою JNK, фосфотидилінозитол-3-кінази (PI3K) і мітоген-активована протеїнкіназа (МАРК). Це підтверджується наявністю лінійної кореляції між цими показниками.

Таким чином, накопичені на сьогодні дані свідчать, що адипоцитокіни відіграють різнобічну роль у регуляції метаболізму, від прийому їжі до утилізації нутрієнтів на молекулярному рівні. порушення гормональної функції жирової тканини займають важливе місце, якщо не визначальне,

у розвитку ІР та пов'язаних із нею МС і ЦД2. Дані про значення відхилень секреції адипокинів для розвитку ендотеліальних уражень розширюють проблему. Отримані в результаті узагальнення сучасної літератури дані дозволяють виявити роль деяких адипоцитокінів (апеліну, ФНП- α) у розвитку захворювань, пов'язаних з ожирінням, таких як ІР, ЦД2 і МС у цілому, а також висунути припущення про їх залучення в патофізіологічні процеси в ПЗ, особливо в механізми розвитку ХП.

Продовження досліджень у цьому напрямку, поглиблене вивчення вуглеводного та ліпідного обмінів, а також вплив їх на ураження ПЗ у хворих на ЦД2 та МС, дасть змогу ретельніше підходити до лікування пацієнтів із досліджуваною патологією, а також виокремити найвагоміші чинники розвитку метаболічних порушень та попередити можливі ускладнення.

Список використаної літератури

1. Ковалева О.Н. Предиабет – диагностические критерии и клиническая значимость в кардиологии / О.Н. Ковалева // Здоров'я України. – 2012. – 1. – С. 24-25.
2. Солнцева А.В. Эндокринные эффекты жировой ткани / А.В. Солнцева // Медицинские новости. – 2009. – №3. – С. 7-11.
3. Andersson K. A nitric oxide-mediated mechanism regulates lipolysis in human adipose tissue in vivo / K. Andersson, N. Gaudiot, C. Ribiere et al. // Br. J. Pharmacol. – 1999. – Vol. 126. – P. 1639-1645.
4. Attane C. Apelin stimulated glucose uptake but not lipolysis in human adipose tissue ex vivo / C. Attane et al. // Journal of Molecular Endocrinology. – 2011. – №46. – P.21-28.
5. Beltowski J. Apelin and visfatin: unique «beneficial» adipokines upregulated in obesity? / J. Beltowski // Med. Sci. Monit. – 2006. – Vol.12. – P. 112-119.
6. Boucher J.A. Newly Identified Adipokine Up-Regulated by Insulin and Obesity / J. Boucher, B. Masri, D. le Daviaud et. al. // Endocrinology. – 2005. – 146(4). – P. 1764-1771.
7. Bruun J.M. Higher production of IL-8 in visceral vs. subcutaneous adipose tissue. Implication of nonadipose cells in adipose tissue / J.M. Bruun, A.S. Lihn, A.K. Madan et al. // Amer. J. Physiol. Endocrin. Metab. – 2004. – Vol. 286. – P. E8-E13.
8. Ceriello A. Postprandial hyperglycemia and diabetes complications: is it time to treat? / A. Ceriello // Diabetes. – 2005. – 54. – P.1-7.
9. Chen F.L. Adipophilin affects the expression of TNF- α , MCP-1, and IL-6 in THP-1 macrophages / F.L. Chen, Z.H. Yang, X.C. Wang et al. // Mol. Cell. Biochem. – 2010. – Vol.337. – P. 193-199.
10. Chen H. Apelin alleviates diabetes-associated endoplasmic reticulum stress in the pancreas of akita mice / H. Chen, C. Zheng, X. Zhang et al. // Peptides. – 2011. – 32(8). – P. 1634-1639.
11. Chen X. TNF- α , a potent lipid metabolism regulator / X. Chen, K. Xun, L. Chen, Y. Wang // Cell Biochem. Funct. – 2009. – Vol.27(7). – P. 407-416.
12. Colwell J.A. Type 2 Diabetes, Pre-Diabetes, and the Metabolic Syndrome / J.A. Colwell // JAMA. – 2011. – 306(2). – P. 215.
13. De Alvaro C. Tumor necrosis factor alpha produced insulin resistance in skeletal muscle by activation of inhibitor kappaB kinase in ap38 MARK-dependent manner / C. De Alvaro, T. Teruel, R. Hernandez, M. Lorenzo // J. Biol. Chem. – 2004. – Vol.279. – P. 17070-17078.
14. Demydenko G. Apelin expression in patients with essential hypertension and prediabetes / Demydenko G., Kovalyova O. // 23rd European meeting on hypertension and cardiovascular protection. – Milan (Italy), June 14-17, 2013. – P. 323.
15. Dray C. Apelin stimulates glucose utilization in normal and obese insulin-resistant mice / C. Dray, C. Knauf, D. Daviaud et al. // Cell. Metab. – 2008. – Vol. 8. – P. 437-445.
16. Fruhberg G. The adipocyte: a model for integration of endocrine and metabolic signaling in energy metabolism regulation / G. Fruhberg, J. Gomes-Ambrosi, F.J. Muruzabal et al. // Amer. J. Physiol. Endocrin. Metab. – 2001. – Vol. 280. – P. E827-E847.
17. Gao Z. Inhibition of insulin sensitivity by free fatty acids requires activation of multiple serine kinases in 3T3-L1 adipocytes / Z. Gao, X. Zhang, A. Zuberi et al. // Mol. Endocrinol. – 2004. – 18(8). – P. 2024-2034.
18. Garcia-Diaz G.S. Adiposity dependent apelin gene expression: relationships with oxidative and inflammation markers / D. Garcia-Diaz, J. Campion, F.I. Milagro et al. // Mol. Cell. Biochem. – 2007. – Vol.305. – P.87-94.
19. Guo L. Apelin inhibits insulin secretion in pancreatic β -cells by activation of PI3-kinase-phosphodiesterase 3B / L. Guo, Q. Li, W. Wang, P. Yu et al. // Endocrine research. – 2009. – 34. – P. 142-154;
20. Hashimoto T. Requirement of apelin-apelin receptor system for oxidative stress-linked atherosclerosis / T. Hashimoto, M. Kihara, N. Imai et al. // Am. J. Pathol. – 2007. – Vol.171. – P. 1705-1712.
21. Higuchi K. Apelin, an APJ receptor ligand, regulates body adiposity and favors the messenger ribonucleic acid expression of uncoupling proteins in mice / K. Higuchi, T. Masaki, K. Gotoh et al. // Endocrinology. – 2007. – 148(6). – P. 2690-2697.
22. Hotamisligil G.S. Adipose expression of tumor necrosis factor- α : direct role in obesity-linked insulin resistance / G.S. Hotamisligil, N.S. Shargill, B.M. Spiegelman // Science. – 1993. – Vol. 259. – P. 87-91.
23. Jia YX. Apelin protects myocardial injury induced by isoproterenol in rats / Y.X. Jia, C.S. Pan, J. Zhang et al. // Regul. Pept. – 2006. – 15(133(1-3)). – P. 147-154.
24. Kaneto H. Involvement of c-Jun N-terminal kinase in oxidative stress-mediated suppression of insulin gene expression / H. Kaneto, G. Xu, N. Fujii et al. // J. Biol. Chem. – 2002. – 277. – P. 30010-30018.
25. Kleinz M.J. Emerging roles of apelin in biology and medicine / M.J. Kleinz, A.P. Davenport // Pharmacol. Ther. – 2005. – 107(2). – P. 198-211;
26. Lamb R.E. Modulating an oxidative-inflammatory cascade: potential new treatment strategy for improving glucose metabolism, insulin resistance, and vascular function / R.E. Lamb, B.J. Goldstein // Int. J. Clin. Pract. – 2008. – 62. – P. 1087-1095.
27. Langelaan D.N. Structural insight into G-protein coupled receptor binding by apelin / D.N. Langelaan, E.M. Bebbington, T. Reddy, J.K. Rainey // Biochemistry. – 2009. – 48. – P. 537-48.
28. Laybutt D.R. Increased expression of antioxidant and antiapoptotic genes in islets that may contribute to β -cell survival during chronic hyperglycemia / D.R. Laybutt, H. Kaneto, W. Hasenkamp et al. // Diabetes. – 2002. – 51. – P. 413-423.

29. Leeper N.J. Apelin prevents aortic aneurysm formation by inhibiting macrophage inflammation / N.J. Leeper, M.M. Tedesco, Y. Kojima et al. // *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* – 2009. – 296(5). – P. 1329-1335.
30. Li L. Changes and relations of circulating visfatin, apelin, and resistin levels in normal, impaired glucose tolerance, and type 2 diabetic subjects / L. Li, G. Yang, Q. Li et al. // *Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes.* – 2006. – 114. – P. 544-548.
31. Margathe J.-F. Structure-Activity Relationship Studies toward the Discovery of Selective Apelin Receptor Agonists // J.-F. Margathe, X. Iturrioz, R. Alvear-Perez, et al. // *Journal of Medicinal Chemistry.* – 2014. – 57(7). – P. 2908-2919.
32. Mesmin C. Identification and characterization of apelin peptides in bovine colostrum and milk by liquid chromatography-mass spectrometry / C. Mesmin, F. Fenaille, F. Becher et al. // *J. Proteome Res.* – 2011. – 10(11). – P. 5222-5231.
33. Mesmin C. Liquid chromatography/tandem mass spectrometry assay for the absolute quantification of the expected circulating apelin peptides in human plasma / C. Mesmin, M. Dubois, F. Becher et al. // *Rapid Commun. Mass Spectrom.* – 2010. – Vol. 24 (19). – P. 2875-2884.
34. O'Shea M. Inhibitory effect of apelin-12 on nocturnal food intake in the rat / M. O'Shea, M.J. Hansen, K. Tatemoto, M.J. Morris // *Nutr. Neurosci.* – 2003. – №6(3). – P. 163-167.
35. Ouchi N. Adipokines in inflammation and metabolic disease / N. Ouchi, J.L. Parker, J.J. Lugus, K. Walsh // *Nat. Reviews. Immunology.* – 2011. – 11. – P. 85-97.
36. Ribiere C. White adipose tissue nitric oxide synthase: a potential source for NO production / C. Ribiere, A.M. Jaubert, N. Gaudiot et al. // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* – 1996. – Vol. 222. – P. 706-712.
37. Ruan H. Insulin resistance in adipose tissue: direct and indirect effects of tumor necrosis faktor / H. Ruan, H.F. Lodisch // *Cytokine Growth Faktor Rew.* – 2003. – Vol.14. – 447 – 455.
38. Seghrouchni I. Oxidative stress parameters in type 1, type 2 and insulin-treated type 2 diabetes mellitus; insulin treatment efficiency / I. Seghrouchni, J. Drai, E. Bannier, et al. // *Clin Chem Acta.* – 2002. – 321. – P. 89-96.
39. Sohede Winzell The apj receptor is expressed in pancreatic islets and its ligand, apelin, inhibits insulin secretion in mice / Winzell Sohede, Caroline Magnusson, Bo Ahren // *Regul. Pept.* – 2005. – Vol. 131. – P. 12-17.
40. Soriguer F. Apelin levels are increased in morbidly obese subjects with type 2 diabetes mellitus / F. Soriguer, L. Garrido-Sanchez, S. Garcia-Serrano et al. // *Obesity Surgery.* – 2009. – Vol. 19 (11). – P. 1574-1580.
41. Steinberg G.R. AMPK in Health and Disease / G.R. Steinberg, B.E. Kemp // *Physiol. Rev.* – 2009. – 89(3). – P. 1025-1078.
42. Than A. Apelin Attenuates Oxidative Stress in Human adipocytes / A. Than, X. Zhang, M. Khee-ShingLeow // *Biol. Chem.* – 2014. – 289. – P. 3763-3774.
43. Unger R.H., Orci L. Lipotoxic diseases of nonadipose tissues in obesity. *Int J Obes Relat Metab Disord.* – 2000. – 24(Suppl. 4). – S. 28-32.
44. Wang G. Ontogeny of apelin and its receptor in the rodent gastrointestinal tract / G. Wang, R. Kundu, S. Han et al. // *Regul. Pept.* – 2009. – 158(1-3). – P. 32-39.
45. Weinstein A.R. Relationship of physical activity vs body mass index with type 2 diabetes in women / A.R. Weinstein, H.D. Sesso, I.M. Lee et al. // *JAMA.* – 2004. – 292. – P. 1188-1194.
46. Xu Shiming Apelin and insulin resistance: another arrow for the quiver? / Shiming Xu, Philip S. Tsao, Patrick Yue // *J. Diabetes.* – 2011. – Vol. 3 (3). – P. 225-231.
47. Yue P. Apelin decreases lipolysis via G(q), G(i), and AMPK-Dependent Mechanisms / P. Yue, H. Jin, S. Xu et al. // *Endocrinology.* – 2011. – Vol. 152(1). – P. 59-68.
48. Yue P. Apelin is necessary for the maintenance of insulin sensitivity / P. Yue, H. Jin, M. Aillaud-Manzanera et al. // *Amer. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* – 2009. – 298. – P. 59-67.
49. Yudkin J.S. Vasocrine signaling from perivascular fat: mechanism linking insulin resistance to vascular disease / J.S. Yudkin, E. Eringa, C.D. Stehouwer // *Lancet.* – 2005. – Vol. 365. – P. 1817-1820.
50. Yudkin J.S. Inflammation, obesity, stress and coronary heart disease: is interleukin-6 the link? / J.S. Yudkin, M. Kumari, S.E. Humphries, V. Mohamed-Ali // *Atherosclerosis.* – 2000. – Vol. 148. – P. 209-214.
51. Zhu S. Apelin stimulates glucose uptake through the PI3K/Akt pathway and improves insulin resistance in 3T3-L1 adipocytes / S. Zhu, F. Sun, W. Li et al. // *Mol. Cell Biochem.* – 2011. – Vol. 353(1-2). – P. 305-313.

Надійшла до редакції 14.01.2015

INFLUENCE OF ADIPOCYTOKINES ON THE DYSFUNCTION OF PANCREAS IN TYPE 2 DIABETES MELLITUS

L.V. Zhuravliova, Yu.O. Shekhovtsova

Summary

The data of the impact adipocytokines on the dysfunction of the pancreas in chronic pancreatitis were analyzed in the article. The data of the resulting of contemporary literature allows to identify the role of some adipocytokines (apelin, TNF- α) in the development of diseases associated with obesity such as insulin resistance, type 2 diabetes mellitus and metabolic syndrome and to speculation about their involvement in pathophysiological processes in the pancreas, especially in the mechanisms of the development of chronic pancreatitis.

Keywords: adipocytokines, the dysfunction of the pancreas, chronic pancreatitis, type 2 diabetes mellitus, metabolic syndrome.

A.E. Makarevich, S.S. Lemisheuskaya

*Belarusian State
Medical University,
Minsk, Belarus*

DISORDERS OF BODY COMPOSITION DURING CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE DEVELOPMENT IN MALE PATIENTS

Summary

The article presents the results of study of body composition in men with chronic obstructive pulmonary disease (COPD). We revealed a reduction in lean (fat-free mass index, skeletal muscle index) and bone components (bone mineral component index) during COPD progression. Fat mass index initially rising fell on the 3rd stage of disease. The distribution of adipose tissue in male patients with COPD plays a role in the development of hypertension.

Keywords

Chronic obstructive pulmonary disease, body composition, fat mass, bone mass, leptin.

Systemic inflammation is very important in the physiopathology of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and its co-morbidities. This inflammation increases during COPD exacerbations [1, 2], suggesting that the latter can increase co-morbidities. Additionally, frequent COPD exacerbations may have an impact on malnutrition development in patients in advanced COPD stages.

Currently, it is accepted that the picture of systemic manifestations of COPD is not fully completed without the evaluation of patient's body composition parameters [3]. Thus, body mass index (BMI) is used for the prognostic BODE classification of COPD. The decrease in bone and muscular components of body composition in the case of normal patient's BMI level may occur against the background of fat mass (FM) component excess. However, excess body mass may be a consequence of increased muscular and bone tissues without raised body FM.

Body composition has not been enough investigated in COPD patients because currently scientists focus on the study of pathogenic mechanisms which lead to the disorders of body composition in COPD patients. Thus, an altered body composition (especially increased visceral FM) could be a significant contributor to low-grade systemic inflammation. Decreased BMI is often associated with the signs of protein-energy malnutrition in advanced stages of disease (in 25-50% of cases). Thereafter these disorders of body composition stimulate COPD development.

It was demonstrated [4] that acute exacerbation of COPD is accompanied by an impaired energy bal-

ance due to decreased food intake but increased resting energy expenditure. All this has a negative consequence on COPD patient's body composition particularly after repeated exacerbations [5]. Thus, malnutrition favors reducing the body lean mass (LM) in COPD patients. Visceral fat (constituting only about 10% of total FM) surrounds and infiltrates internal organs in the intrathoracic, intra-abdominal and intrapelvic compartments.

Fat free mass (FFM) can be subdivided into the intracellular compartment (body cell mass) which represents the energy-exchanging part, and the extracellular compartment, which represents substances outside the cells. Decrease in FFM is common in COPD (fluctuates from 20% in clinically stable out-patients to 35% in severe patients) and adversely affects respiratory and peripheral muscle function, exercise capacity and health status. Similarly, decreased LM (FFM=LM+BMC (bone mineral component)), particularly at the expense of muscular tissue is a significant problem in $\approx 1/3$ of moderate to severe COPD patients [6, 7].

It was detected [8, 9] that BMI decrease has an unfavorable impact on COPD development, frequencies of exacerbations and decline of physical activity. Decreased BMI (particularly muscular tissue) is an independent predictor of COPD death. Thus, cases of muscular tissue decrease against the background of the normal or even increased level of BMI are frequently observed [10-12].

The reasons for malnutrition status and low BMI in COPD patients are not yet clear. According to some studies [13-16] they may include: primarily increased load on the respiratory muscles (enhanced

breathing work and its energy costs) and a high level of proinflammatory cytokines in the blood flow (that is closely associated with increased protein catabolism) as well as basic metabolism (increased by 25% compared with the healthy persons), to a smaller degree – expressed hypoxia; oxidative stress; the use of long active β_2 -agonists and teophylline; smoking, hypoandrogenism, decreased food intake and O₂ saturation during eating; impaired regulation of both leptin and hormones that reduce food intake; disorders of gastro-intestinal tract (including the genetic aptitude to these disorders) as well as financial problems (low economic status). Additionally, an important part of «pulmonary cachexia» in severe COPD patients develops due to the disorders of protein metabolism attributed to increased protein degeneration [17]. TNF- α that accelerates the breakdown of protein and reduces the synthesis of albumin (as the main transport protein) also plays a certain role.

Thus, the development of progressive BMI decrease (by 10% in mild COPD and by 50% in severe COPD compared with the initial level) was a result of increased energy expenditure of respiratory muscles (by 15% during physical activity and rest) against the background decrease in the energy intake [6, 7, 18].

BMI is $<20 \text{ kg/m}^2$ indicates the presence of malnutrition in the patients. But BMI does not often give complete information about the dynamics of body mass changes in COPD patients because BMI is often within the normal range (or increased to some extent) in some of them. Thus, only 17% of the patients with chronic respiratory failure had a BMI $<20 \text{ kg/m}^2$ [19]. It was shown [20] that only $\approx 5\%$ of patients with GOLD grade 0-2 of COPD had a BMI $<18,5 \text{ kg/m}^2$ versus 15-30% of patients with grade 4 of disease. There is a distinct link between malnutrition of COPD patients and their mortality [20-22]. Thus, for the patients with an FEV₁ $<50\%$ the relative risk for death was a HR of 1,62 for a BMI $<20 \text{ kg/m}^2$ and only 0,62 for the patients with a BMI $\geq 30 \text{ kg/m}^2$. Three malnutrition profiles can be identified in advanced COPD: underweight patients with concomitant depletion of body LM (60%), underweight patients with a normal LM (20%) and patients of stable body weight with depletion of LM body [23].

Overweight and obesity are often observed (in $\approx 1/3$ and $\approx 1/5$ of cases respectively) in COPD patients [24]. The overweight/obesity did not worsen the respiratory function and symptoms in many cases of mild to moderate COPD [25] and even had a protective effect in relation to mortality [20, 26], while the patients with severe obesity (BMI $>40 \text{ kg/m}^2$) had a significant increase in deaths due to respiratory disease [27]. Overweight/obesity favors the decrease in pulmonary function and appearance of cardiovascular pathology as well as the disorders of carbohydrate metabolism [10, 28].

The prevalence of metabolic syndrome fluctuates from $\approx 1/4$ for all COPD grades [29] to 53%, 37% and 44% for GOLD grades 2, 3, 4 respectively [30]. Additionally, the presence of metabolic syndrome was associated with higher levels of the systemic inflammation markers and with negative impact in exacerbation. Thus, COPD patients with metabolic syndrome had more exacerbations over an 18-month period [31].

The FM level reflects an energetic adequacy of nutrition as well as correlates with physical activity and adaptive facilities of the body. A stable body mass during one year shows the presence of this balance. A shift in body composition towards a relative abundance of FM and reduced FFM (associated with worsening of lung function) in COPD was revealed. This shift was increased during COPD exacerbation due to: increased hypoxemia and sympathetic tone, more frequent use of β_2 -agonists and systemic glucocorticoids (GC) as well as reduced food intake. Decreased FFM is not always accompanied by a loss of BMI. Skeletal muscle accounts for 1/2 of the total body mass in a male with normal body weight. Skeletal muscle weakness in COPD is often accompanied by loss of FFM that is an indirect measure of muscle mass.

Thus, decreased BMI in COPD patients negatively influences the changes of the skeletal muscles including respiratory muscles [32-34]. All this indirectly promotes the development of muscle fatigue, decrease in physical activity and resistance to infection in COPD patients.

Hormonal changes are also closely linked to protein turnover. Thus, insulin suppresses the breakdown of protein, while growth hormone increases FFM and generates a positive nitrogen balance as well as a depletion of FM, insulin-like growth factors and anabolic hormones favor protein synthesis, whereas GC stimulates proteolysis. Thus, sex hormones take part in the formation and distribution of fat and muscular masses. Gradually decreasing levels of circulated androgens are revealed in males with age. It is related to increased levels of total and abdominal FM [35]. The serum level of testosterone has a negative correlation with body FM [36]. Trunk FM (disproportionately higher LM than FM) may have a direct mechanical effect on diaphragmatic position and its movement as well as on chest wall recoil that may increase airway responsiveness [37].

The role of adipokines (APN) – leptin and adiponectin – in the pathophysiology of COPD has recently been considered. Adipose tissue produces these APN which may also play a key role in inflammatory pulmonary diseases as well as in the relationship between lung pathology and adipose tissues [38]. Thus, APN significantly influence the inflammatory process, immune response, lipid metabolism, insulin susceptibility, angiogenesis and regulation of energy balance [39-40]. Pro-inflammatory effects

of APN (expressed by visceral fat components) can dominate under certain conditions.

Pro-inflammatory APN may have a direct access to portal and systemic circulation, influencing disproportionately a greater inflammatory effect of visceral fat relative to its small size. Furthermore, visceral fat (like intramuscular fat) may be associated with high systemic leptin and TNF- α concentrations and a low level of systemic adiponectin [41-42]. Additionally, appetite and nutrition intake were decreased due to leptin action whereas glucose and fat metabolism were increased [6, 43-44].

It was observed in normal subjects that TNF- α , IL-1, GC induce increased leptin level and decreased adiponectin level. But in COPD patients' false illusion of body positive energy balance may stimulate decreased appetite [15]. Leptin-resistance is common in overweight COPD patients. Decreased effect of leptin level in COPD may be associated with leptin binding with C-reactive protein.

Visceral obesity is associated [45, 46] with a high level of proinflammatory cytokines. Thus, a negative association between serum leptin level and the markers of systemic inflammation was revealed. The increased level of TNF- α and leptin in blood circulation favors decreased appetite and food intake in COPD patients, mostly with severe hypoxia [6]. Additionally TNF- α may decrease the body mass and all its components.

Leptin and other APN as well as their receptors are expressed in the human lung. The association between systemic or airway leptin and COPD in adults is currently controversial. Thus, hypoxia in COPD induces increasing leptin expression and decreasing appetite [6, 44]. Both leptin deficiency and resistance result in lung hypoventilation [47].

Decreased leptin level in COPD patients with low BMI compared with the patients with normal nutritional status as well as in patients with emphysematic phenotype compared with bronchitic ones has been shown in several studies [6, 7, 48]. Other researchers [49] detected the increase in the leptin level, TNF- α and IL-1 against the background of decreased adiponectin level in overweight COPD patients. Systemic and airway leptin concentrations may also be disproportionately higher in COPD patients and reflect a greater airway inflammation as well as COPD severity [50].

Currently, more attention is given to regional body distribution of FM and LM. Thus, FM deposited in the abdominal region in male subjects (due to genetic and hormonal factors, smoking, alcohol abuse and stress) results in android obesity («apple» type) with more frequent comorbid diseases. The share of FM in android and gynoid regions makes up $\approx 51\%$ and $\approx 40\%$ and their ratio is $\approx 1,3$ in the norm [51].

It is well known, that accumulation of visceral FM is associated with the development of insulin-resistance

[45]. The latter was often observed in COPD patients and was increased during exacerbation [52]. Not infrequently in COPD the control of lipolysis is altered by hyperinsulemia due to a greater insulin resistance (that is related to a systemic inflammation) even in normal weight COPD patients. It was detected [45, 53] that accumulation of FM in the upper abdominal region was often combined with the development of insulin-resistance, hyperinsulinemia and dyslipidemia compared with accumulation of FM in the lower abdominal region (gynoid type). Accumulation of intramuscular FM induces both insulin-resistance and muscular dystrophy [54].

Additionally, abdominal obesity negatively influences the pulmonary function [47]. Thus, the study of body composition is necessary for the complex evaluation of COPD patient's status and their following individualized treatment. Increase in the muscular and bone tissue is a significant part of the therapeutic target in the rehabilitation programs of COPD patients in advanced stages.

The main **purpose** of study was to evaluate various regional distribution of body FM and LM, the relationship between the latter and TNF- α and leptin as well as free testosterone level in relation to COPD development. This is the first study to evaluate various distributions of FM and LM in relation to COPD development in males.

Material and methods

The study was undertaken at the Pulmonology Department of the 10th Minsk Clinical Hospital in the years 2009 to 2013. All participants (from the general population of Minsk) gave their written informed consent. The study protocol was approved by the Human Studies Committee on Research Ethics at the Belarusian State Medical University. The inclusion criteria for the study were established before the trial and were strictly followed: males aged 40-69 years with different COPD grades and FEV1 increase $<15\%$ during bronchodilation tests were qualified for the study. Exclusion criteria included substantial uncontrolled co-morbidities. The study group consisted of 82 COPD patients (aged 40-67 years) with acute exacerbation of COPD (increased wheezing, dyspnea, sputum volume or sputum purulence one week prior to admission) of varying severity. These patients and the control group consisting of 16 healthy persons of comparable age, sex, smoking status and BMI were examined. Self-reported information was obtained from all patients using conventional questionnaires. Special emphasis was placed on the patient's history of chronic and progressive symptoms such as dyspnea, cough and wheezing as well as on smoking history. Thus, smoking status was divided into three variable categories: current, former and never-smokers. Most of the patients were current smokers or ex-smokers (who had stopped smoking at least 12

months before evaluation) but some of them were nonsmokers. The diagnosis of COPD and its severity was based on the GOLD guidelines (2010).

Additionally, current COPD was verified by patient self-report about diagnosed COPD plus either presence of current COPD symptoms during the previous 12 months or a patient report of current use of COPD medications. The expressiveness of dyspnea (as an indirect indicator of decreased exercise tolerance) was defined according to a modified Medical Research Council (MRC) questionnaire.

The patients were divided into three groups according to the severity of their COPD, which reflected the evolution of disease (Table 1). The first group (COPD₁) consisted of 19 patients with mild COPD (median age and duration of disease: 55 and 3 years respectively; FEV1: 82%; BMI: 27 kg/m²; current smokers: 68%, ex-smokers: 17%, and nonsmokers: 15%). The second group, with moderate COPD (COPD₂) was composed of 43 patients (median age and duration of disease: 57 and 9 years respectively; FEV1: 56%; BMI: 30,3 kg/m²; current, ex- and non-smokers: 77%, 10% and 13% respectively). The third group, with severe COPD (COPD₃) was made up of 20 patients (median age and duration of disease: 63 and 13 years respectively; FEV1: 39%; BMI: 22,9 kg/m²; current and ex-smokers: 96% and 4%).

Table 1. Baseline characteristics of the control group and COPD patients groups according to different degrees of airflow limitation severity (GOLD spirometry level, 2010) on admission (Me; 25;75)

Parameters	Control (n=16)	COPD1 (n=19)	COPD2 (n=43)	COPD3 (n=20)
Median age (years): < 60/ > 60 years (%)	51 (47; 55) 73/27	55 (51; 58) 79/21	57 (53; 60)* 66/34	63(56; 67)*, **, *** 50/50
Body mass index (kg/m ²)	28,3 (27,5; 29,1)	29,0 (27; 32,5)	30,3 * (26,4; 33,2)	22,9*, **, *** (20,7; 27,7)
Present smokers (%)	60	68	77	96*, **
Smoking history, packs/years index	17 (10; 30)	20 (12; 30)	21 (8; 30)	30 *, **, *** (25; 40)
Median duration of COPD (years)	–	3 (1; 6)	9 (4; 12)	13**, *** (10; 19)
Number of exacerbations in the last year	–	1 (1; 2)	2 (1; 3)	3**, *** (2; 4)
MRC Dyspnea Index (score)	–	0 (0; 1)	2 (1; 3)	3**, *** (2; 3)
FVC (% pred.)	100 98; 112)	86* (75; 90)	57 * ** (48; 66)	39 *, **, *** (32; 46)
FEV1 (% pred.)	88 (77; 94)	82 * (78; 87)	56 *, ** (50; 65)	33 *, **, *** (22; 44)
FEV1/FVC (%)	98 (89; 104)	70 * (62; 72)	67 * ** (57; 75)	51 *, **, *** (39; 58)
SpO ₂ (%)	97 (96; 97)	97 (96; 97)	96 (95; 97)	93 *, **, *** (90; 95)
C-reactive protein (mg/dL)	0,4 (0,1; 2,0)	0,3 (0,1; 1,2)	4,3*, ** (1,9; 8,3)	3,3 *, ** (1,3; 5,3)

* – $p < 0,05$ vs. the control group; ** – $p < 0,05$ vs. COPD1; *** – $p < 0,05$ vs. COPD2 group.

As shown in Table 1, the control group (with normal pulmonary function) did not differ from COPD₁ patients in terms of median age, the percent of patients under 60 years, BMI and intensity of smoking. Compared with the controls, COPD₁ patients had only decreased ventilation parameters, while COPD₃ patients had a significantly higher median age, disease duration, MRC breathlessness index and the number of current smokers than the control group and COPD_{1,2} patients, whereas mean BMI of COPD₃ group was significantly lower than in the latter.

As Table 1 shows, a significant increase in the number of exacerbations for the past year was found in severe COPD compared with mild to moderate COPD. A progressive decrease in ventilation parameters was noted as the disease developed: FVC dropped from 86% in COPD₁ to 39% in COPD₃; FEV1 and blood oxygen saturation dropped from 82% to 33% and from 97% to 93% respectively.

The patients (mostly COPD₂₋₃) were treated in the hospital with a combination of inhaled long-acting anticholinergic (or β_2 -agonists) plus inhaled and sometimes systemic (intermittent/continuous) corticosteroid (5 days of dexametasone intravenously, 4 mg a day) as well as antibiotics if there was clinical evidence of Type 1 or 2 exacerbation according to Anthonisen criteria. A short acting inhaled bronchodilator was provided for rescue case.

The detailed clinical investigation of these patients included: smoking status, self-reported co-morbidities and previous treatment, respiratory spirometry, physical activities of daily living, physical examination, day-time pulse oximetry, chest radiography and blood laboratory analyses. TNF- α , leptin and free testosterone levels were detected by immuno-enzyme (ELISA) methods.

Distribution of body FM for the whole body (total) and its regions (i.e. trunk, arms, legs) were measured by DEXA. We calculated: fat mass index (FMI=FM/growth²); lean mass index (LMI=LM/growth²) that reflects nonfat and nonbone soft tissue content; skeletal muscle index (SMI=fat free mass of arms+legs/growth²), fat-free mass index (FFMI=free fat mass of body/growth²) and bone mineral component index (BMCI=bone mineral component of body/growth²). BMI=FMI+LMI+BMCI. DEXA assessed not only skeletal muscle and visceral mass but also fat deposits present within and around muscle and viscera.

The statistical analysis was performed using Statistica 8.0 software (2007, Statsoft Inc., USA). The preliminary analysis of the variables under consideration was a Shapiro-Wilk test of correspondence to normal distribution. The results of the analysis were shown as median and interquartile range (25-75%) because all the parameters differed from normal distribution. The comparison of non-parametric parameters in two independent groups was carried out using a Mann-Whitney test, while in three or more independ-

ent groups it was performed using the Kruskal-Wallis rank sum test. Fisher's exact test was used to detect statistically significant differences between independent groups according to the frequency characteristic of the investigated parameter. Spearman's rank correlation coefficient (rs) was used to describe the relationship between the two quantitative variables that differed from normal distribution. The level of statistical significance was set at $p < 0,05$.

Results

The distribution of COPD patients with different severity of disease including their BMI level is presented in Fig. As seen from it, the part of BMI with the normal range was increased in the course of COPD development. So, it was detected in 10%, 20% and 58% of COPD_{1,2,3} patients respectively. We revealed significant difference between COPD₁ and COPD₂ as well as between COPD₂ and COPD₃. Overweight and obesity were naturally decreased as COPD became worse. Thus, overweight was detected in 50%, 28% and 16% of COPD_{1,2,3} patients respectively against the background of significant difference between COPD₁ and COPD₂ as well as between COPD₂ and COPD₃.

We revealed that the number of the patients with the decreased LMI level (Table 2) was higher among the patients with normal BMI in the course of COPD progression. We did not detect these patients in COPD₁ group, whereas 1 and 6 such patients in COPD_{2,3} were revealed respectively. A significant difference between COPD₂ and COPD₃ was shown.

Meanwhile decreasing LMI was detected in 30% of COPD₃ patients against the background of normal values of BMI. The latter (Table 1) was decreased during COPD development but meanwhile it was in the normal range (or increased to some extent) in most of the observed patients. This phenomenon was detected against the background of significant increase in the share of the patients with deficiency of LM (represented substantially by muscular tissues).

Significantly decreased FMI, LMI, BMCI and SMI (Table 3) were revealed only in moderate to severe COPD patients. Significant difference between COPD₁ and COPD₂ according to levels of FMI and BMCI was

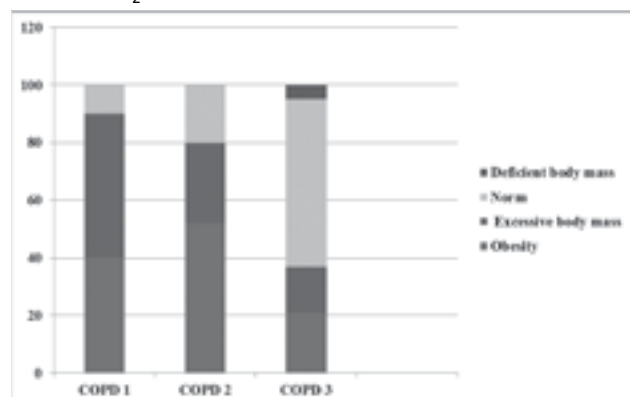


Fig. Distribution of COPD patients according to their BMI

Table 2. Distribution of COPD patients with different severity according to degree of BMI and LMI (%)

BMI (kg/m ²)	COPD ₁		COPD ₂		COPD ₃	
	LMI (kg/m ²)					
	<16,6	>16,6	<16,6	>16,6	<16,6	>16,6
Deficiency (BMI <18,5)	0	0	0	0	5	0
Normal(BMI ≥18,5 – 24,9)	0	10	2	17	30**	26
Overweight (BMI = 25,0 – 29,9)	0	50	2	22*	0	16*
Obesity (BMI ≥30.0)	0	40	0	56	0	21*,**

* – $p < 0,05$ vs. COPD₁; ** – $p < 0,05$ vs. COPD₂ group.

Table 3. Dynamics of FMI, LMI and BMCI levels (kg/m²) among males according to COPD severity (Me; 25%; 75%)

Parameter	Control (n=16)	COPD ₁ (n=19)	COPD ₂ (n=43)	COPD ₃ (n=20)
FMI	7,0 (6,2; 7,7)	8,3* (6,2; 10,1)	9,7* (6,8; 11,0)	4,7*,**,* (3,1; 9,3)
LMI	20,6 (19,9; 22,0)	20,8 (20,1; 21,4)	20,1** (18,8; 21,2)	17,7*,**,* (16,5; 18,9)
BMCI	1,09 (0,99; 1,12)	1,04 (0,97; 1,08)	1,01 (0,92; 1,08)	0,89*,**,* (0,83; 0,94)
SMI	9,37 (8,76; 9,70)	9,41 (8,81; 9,74)	8,92*,** (8,05; 9,51)	7,61*,**,* (7,13; 8,38)

* – $p < 0,05$ vs. the control group; ** – $p < 0,05$ vs. COPD₁; *** – $p < 0,05$ vs. COPD₂ group.

Table 4. The share of FM in different body parts in COPD patients with various disease severity (Me; 25%; 75%)

Region	Control (n=16)	COPD ₁ (n=19)	COPD ₂ (n=43)	COPD ₃ (n=20)
Arms	19,8 (15,7; 22,0)	21,3* (17,6; 25,5)	25,9* ** (21,4; 29,0)	18,2*** (13,2; 30,0)
Legs	19,9 (17,2; 23,8)	24,9* (22,3; 29,2)	26,1* (22,9; 31,0)	18,7*,**,* (16,6; 28,6)
Trunk	29,5 (27,1; 34,2)	34,6 (31,8; 37,6)	36,7* (31,0; 39,2)	29,2*,**,* (16,3; 35,9)
Android	35,3 (32,1; 38,9)	40,1 (31,5; 42,1)	41,7* (36,2; 46,1)	32,6*,**,* (19,1; 41,2)
Gynoid	26,1 (23,2; 32,6)	28,9 (26,4; 33,1)	31,2* (27,3; 35,8)	25,9*** (20,7; 33,2)

* – $p < 0,05$ vs. the control group; ** – $p < 0,05$ vs. COPD₁; *** – $p < 0,05$ vs. COPD₂ group.

not detected. FMI was increased in COPD_{1,2} whereas in COPD₃ it was significantly decreased compared with COPD_{1,2}. Thus, the levels of LMI and BMCI were decreased in COPD₃ compared with the control.

More changes of FM were detected in the trunk and android regions and fewer – in legs and arms (Table 4). It was shown that the changes of FM in the abovementioned body regions were similar and had the phased character. Thus, we detected increased FM share of all body regions in COPD_{1,2} groups, while in COPD₃ there was decreased FM share below the control group level. The significant differences according to these parameters were revealed between COPD_{1,2} and COPD₃ as well as between COPD₂ and the control.

Deposition of FM in definite body regions (par-

ticularly in android and trunk) in COPD patients may be associated with certain co-morbidities, hypertension and coronary heart disease (CHD) being the most prevalent ones in COPD. Therefore we additionally assessed the influence of the body FM distribution upon the presence of these two frequent COPD co-morbidities.

Thus, we detected an increased number of COPD patients with concomitant hypertension: 41%, 81% and 74% in COPD_{1,2,3} groups respectively in the course of COPD development. There were significant differences between COPD₁ and COPD_{2,3} groups according to the share of patients with concomitant hypertension ($\chi^2=12,52$, $p<0,05$ and $\chi^2=3,68$, $p<0,05$ respectively). We revealed (Table 5) significant difference of all the parameters that characterized distribution of body FM in COPD patients with hypertension compared with COPD isolated patients.

These two groups did not differ according to age (58 and 57,5 years), while BMI was higher in COPD plus hypertension group compared with COPD isolated group (30 and 25,3 kg/m² respectively; $p<0,05$). A similar picture was observed concerning the levels of triglycerides (1,59 and 1,16 mmol/l respectively; $p<0,05$) as well as glucose (5,7 and 5,2 mmol/l respectively; $p<0,05$). Table 5 shows that the central type of FM deposition (with excess FM accumulation in android region) prevails in patients with COPD plus hypertension.

We revealed a significantly increased share of COPD patients with concomitant CHD during COPD development: from 18% in COPD₁ to 61% in COPD₂ and to 75% in COPD₃. There were significant differences according to CHD prevalence between COPD₁ and COPD_{2,3} ($\chi^2=10,47$, $p<0,05$ and $\chi^2=13,65$, $p<0,05$ respectively). However, we did not detect significant differences of the parameters that characterized distribution of body FM between these two COPD groups (with CHD and without it).

The leptin level was increased during COPD development (Table 6): by 18%, 75% and 79% in COPD_{1,2,3} groups respectively compared with the control

($p<0,05$ for COPD_{2,3}). Similar dynamics was detected concerning TNF- α level. It was increased by 21%, 52% and 64% in COPD_{1,2,3} groups respectively compared with the control ($p<0,05$ for COPD_{2,3}). The level of free testosterone was significantly decreased in the course of disease development: from 7,6 and 7,4 pg/ml in COPD_{1,2} groups to 5,2 pg/ml in COPD₃.

Discussion

Analyses showed significant changes of body composition during COPD development. Thus, significant decrease in BMI value as well as the proportion of patients with overweight and obesity against the background of increased patients share with normal BMI in the course of disease development was detected.

The level of FMI was increased in COPD_{1,2} and decreased in COPD₃ group. Similar changes were revealed according to the analysis of FM distribution in all the studied body regions. Thus, no peculiarities of body FM distribution in separate regions were detected. The levels of LMI, BMCI and SMI were decreased in the course of COPD progression. The depletion of FFM seems largely related to the increased level of systemic inflammation in severe COPD. The decrease in SMI was similar to LMI dynamics during COPD development. Thus, there was a positive correlation between LMI and SMI ($p=0,87$, $p<0,05$). These data show that SMI and LMI are interrelated and reflect the decrease in skeletal muscles component during COPD development.

The loss of muscle mass was aggravated by FM accumulation. Fatty muscle infiltration leads to decreased muscle strength and inadequate functioning. We revealed that the level of BMI did not give complete information about disorders of nutritional status in male COPD patients because BMI remained within the normal range (or slightly increased) in most of them. Thus, increased FMI in mild-to-moderate COPD patients (COPD_{1,2} groups) could mask the loss of muscular and bone tissues against the background of the normal values of BMI.

We cannot detect characteristic changes of LMI and BMCI in mild-to-moderate COPD. Probably, DEXA method assessed not entirely fat-free LM but included smaller and highly metabolically active ectopic

Table 5. Distribution of body FM in different body regions and their relations in COPD patients with/without hypertension (Me; 25%,75%)

Region	COPD isolated, (n=26)	COPD with hypertension, (n=59)
Arms (%)	18,7 (13,9; 24,6)	24,9* (20,0; 29,0)
Legs (%)	21,5 (16,6; 25,9)	26,1* (22,5; 31,0)
Trunk (%)	28,8 (16,9; 35,0)	36,2* (32,1; 39,2)
Android (%)	31,4 (22,3; 40,6)	41,4* (36,2; 45,2)
Gynoid (%)	26,8 (21,1; 31,9)	30,2 (26,8; 34,4)
Total level of FM (%)	25,8 (17,3; 30,7)	31,1* (26,9; 34,5)
Total level of LM (%)	74,2 (69,3; 82,7)	69,3* (65,5; 72,5)
Android/gynoid regions	1,12 (1,04; 1,27)	1,28* (1,18; 1,42)
Trunk/ total FM	0,56 (0,54; 0,60)	0,61* (0,58; 0,65)
Legs/total FM	0,30 (0,26; 0,33)	0,26* (0,24; 0,29)
Arms+legs/trunk	0,71 (0,60; 0,80)	0,59* (0,51; 0,67)

* – $p<0,05$ between these groups

Table 6. Dynamics of leptin, TNF- α and free testosterone levels during COPD development (Me; 25%,75%)

Parameter	Control (n=11)	COPD ₁ (n=22)	COPD ₂ (n=29)	COPD ₃ (n=18)
Leptin, ng/ml	1,54 (1,53; 1,60)	1,82* (1,62; 2,20)	2,74*,** (2,32; 3,37)	2,80*,**,* (2,24; 3,39)
TNF- α , ng/ml	8,6 (6,3; 12,0)	10,1 (4,97; 21,8)	13,6*,** (10,4; 23,6)	14,7*,** (10,0; 21,8)
Free testosterone, pg/ml	10,5 (6,8; 12,3)	7,6* (3,7; 9,1)	7,4* (3,4; 10,0)	5,2*,** (2,8; 8,7)

* – $p<0,05$ vs. the control group; ** – $p<0,05$ vs. COPD₁; *** – $p<0,05$ vs. COPD₂ group

FM within the skeletal muscle and viscera. Therefore, our findings in respect to body composition in overweight COPD men could be to a certain extent explained by the excess of ectopic FM. Additionally, intramuscular fat infiltration was more pronounced in moderate-to-severe COPD patients [55].

The absence of significant differences between the control group and mild to moderate COPD according to the distribution of FM in arms, legs and trunk as well as the presence of these differences in severe COPD could be due to the fact that skeletal muscle in different body regions may have different metabolic and inflammatory effects in advanced grade of disease. Another possible explanation of this phenomenon is that smaller ectopic fat deposits (the components assessed by DEXA as LM) became more important in severe COPD (due to higher inflammatory status) than larger and physiological fat deposits.

Additionally, we performed the correlation analysis of relative contributions of FM and LM for better understanding of their possible role in the development of the disorders of pulmonary function in COPD. The presence of the interrelationship between LMI, BMCI and certain parameters of ventilation was found. Thus, we detected moderate positive significant associations between BMCI and FEV1 and FVC ($p=0,39$; $0,33$ respectively) as well as between LMI and FVC, FEV1 and their ratio ($p=0,30$; $0,34$ and $0,30$ respectively). Additionally, we revealed significant moderate negative associations between LMI, BMCI and dyspnea expressiveness ($p=-0,44$ and $-0,36$ respectively). Thus, these associations indicated that decreased muscular and bone tissue components of patient's body were combined with the disorders of lung function and lowered tolerance to physical activity. Surprisingly, but SCI did not correlate with the parameters of ventilation.

The revealed associations between some indices of body composition and definite laboratory tests (TNF- α , leptin, free testosterone) verified the systemic character of pathologic processes in COPD. The presence of positive correlation between FMI and leptin level could be explained by the association of intramuscular fat with high leptin and low adiponectin concentrations [56-57] as well as increased expression of TNF- α [58]. Thus, we detected a negative moderate correlation ($p=-0,38$; $p<0,05$) between free testosterone level and FMI as well as a positive correlation between leptin and FMI ($p=0,32$; $p<0,05$), while LMI was correlated with MRC score ($p=-0,44$; $p<0,05$). BMCI had a significant association with SpO2 and MRC score ($p=0,46$ and $p=-0,36$ respectively). These data emphasize a negative influence of severe hypoxia on muscular and bone tissue components of COPD male body.

Additionally, in acute exacerbation of COPD we detected a negative correlation between free testosterone level and total FM ($p=-0,34$, $p<0,05$) as well as FM of arms ($p=-0,35$, $p<0,05$). These results correspond

to other reports which show decreased free testosterone level against the background of increased body FM in COPD men [35, 36, 59]. Possible explanations of our data may also include the effects of sex and gonadotrophic hormones, sex-specific effects of adipokines and intramuscular lipid deposition.

The intermittent treatment with systemic steroids was used only in one moderate COPD patient and in three severe COPD patients. Therefore, we do not think that our findings can be partially explained by the effect of systemic steroids on the repartition of FM and LM.

We expected to find more changes of FM in the upper part of the body taking into account higher mobility of this region in moderate to severe COPD patients. However we did not detect that FM of arms (which constitutes $\approx 13\%$ of total FM) is a better indicator for COPD severity (among the patients with COPD_{1,2}) evaluation than other larger fat compartments of the body. It is known, that FM of arms may have a different metabolic profile compared with trunk FM or FM of legs. Thus, FM of legs (also increased in COPD_{1,2}) may enhance serum adiponectin concentrations and be «metabolically benign and protective» relative to other fat compartments.

We revealed increased concentrations of leptin and TNF- α against the background of free testosterone level decrease during COPD development that corresponds with the results of other scientists [35, 60]. Similar changes of leptin and TNF- α levels in total COPD group were noted ($n=91$, $p=0,32$, $p<0,05$), which may be due to the production of these factors by fat tissue.

A high value of BMI is a collection of various phenotypes, some (but not all) relating to adiposity. Various distributions of FM and skeletal muscle may have varying mechanical and inflammatory properties and consequent COPD-related effects. For instance, trunk FM (that constitutes the metabolic syndrome) may carry a higher risk than arm or leg fat for COPD patients. Further, trunk FM may have a greater mechanical impact on FVC than FM of arms or legs and this effect may be important in COPD pathogenesis.

Trunk FM includes two subcomponents: superficial abdominal subcutaneous fat (that is metabolically benign) and deep abdominal subcutaneous fat that is metabolically active (similarly to visceral fat). DEXA cannot separate these two subcomponents and inaccurately assesses ectopic fat as LM. Trunk FM is a collection of fat compartments with varying metabolic activity, including visceral, deep abdominal wall subcutaneous and superficial abdominal wall subcutaneous fat. Among these trunk FM components, visceral fat most strongly correlates with characteristic features of the metabolic syndrome. Abdominal subcutaneous and visceral FM may be a relatively more important source of leptin and adiponectin respectively. Intramuscular FM is strongly

associated with insulin resistance and low serum concentrations of adiponectin, although its relationships in COPD are not known.

The accumulation of FM in android region is associated with visceral obesity. The increase in android/gynoid ratio shows the prevalence of FM accumulation in the abdominal region. In some cases we detected central (in the trunk region) and peripheral types (less) of obesity in these COPD patients. The presence of central type of obesity is confirmed by the increase of FM ratio in the trunk region to total FM and decrease level FM of legs to total FM as well as the ratio of FM level in arms plus legs to trunk FM.

Conclusions

The changes in the body composition can be clinically recognized by weight loss in general and particularly by loss in LM during the development of COPD. BMI does not give complete information about disorders of the body composition in male COPD patients. Thus, BMI was within the normal range (or was even increased) in many of mild-to-

moderate COPD patients. The levels of LMI and BMCI were decreased only in severe COPD, while FMI was increased in mild-to-moderate COPD and then it was decreased in severe COPD. Severe COPD was associated with decreased share of FM in the arms, legs, trunk as well as in android and gynoid regions.

The central type a distribution of FM in the male COPD patients is associated with hypertension.

The levels of leptin and TNF- α were increased during COPD development, while the level of free testosterone was decreased. The presence of associations between these parameters and indices of the body composition indicated the systemic character of pathologic processes taking place during COPD development.

Conflict of interests

The authors no conflicts of interests.

Financial disclosure

The authors have no financing to disclose.

References

1. Acute exacerbation of COPD are accompanied by elevations of plasma fibrinogen and serum IL-6 levels / J.A. Wedzicha, T.A. Seemungal, P.K. MacCallum [et al.] // *Thromb. Haemost.* – 2000. – Vol. 84. – P. 210-215.
2. Oxidative stress and airway inflammation in severe exacerbations of COPD / E.M. Drost, K.M. Skwarski, J. Saaveda [et al.] // *Thorax*. – 2005. – Vol. 60. – P. 293-300.
3. The body mass index, airflow obstruction, dyspnea and exercise capacity index in COPD / B. Celli, C. Cote, J. Marin [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 2004. – Vol. 350. – P. 1005-1012.
4. Impact of COPD exacerbation on osteoporosis / H. Kiyokawa, S. Muro, T. Oguma [et al.] // *COPD*. – 2012. – Vol. 9. – P. 235-242.
5. Vermeeren M.A. Effects of an acute exacerbation on nutritional and metabolic profile of patients with COPD / M.A. Vermeeren, A.M. Schols, E.F. Wouters // *Eur. Respir. J.* – 1997. – Vol. 10. – P. 2264-2269.
6. Wouters E.F. Nutrition and metabolism in chronic respiratory disease / E.F. Wouters // *Eur. Respir. Monograph*, 2003. – Vol. 8. – 180 p.
7. Невзорова В.А. Системное воспаление и состояние скелетной мускулатуры больных ХОБЛ / В.А. Невзорова, Д.А. Бархатова // *Терапевтический архив*. – 2008. – №3. – С. 85-90.
8. Nutritional status and mortality in COPD / K. Gray-Donald, L. Gibbons, S.H. Shapiro [et al.] // *Amer. J. Respir. Crit. Care Med.* – 1996. – Vol. 153. – P. 961-966.
9. Prognostic value of weight change in COPD: results from the Copenhagen City Heart Study / E. Prescott, T. Almdal, K.L. Mikkelsen [et al.] // *Eur. Respir. J.* – 2002. – Vol. 20. – P. 539-544.
10. Клинические особенности и патогенетические механизмы прогрессирования хронической обструктивной болезни легких на фоне ожирения / Т.Н. Василькова, А.Н. Антипина, Т.Н. Попова, Д.В. Сорокин // *Медицинская наука и образование Урала*. – 2008. – №4. – С. 8-10.
11. Schols A.M. Body composition and mortality in chronic obstructive pulmonary disease / A.M. Schols // *Amer. J. Clin. Nutr.* – 2005. – Vol. 82. – P. 53-59.
12. Franssen F.M. Sarcopenia in COPD functional and metabolic implications / F.M. Franssen. – Vaastricht University, 2009. – 248 p.
13. Inflammatory response and body composition in COPD / A.A. Eid, A.A. Ionescu, L.S. Nixon [et al.] // *Amer. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2001. – Vol. 164. – P. 1414-1418.
14. Systemic oxidative stress in asthma, COPD, and smokers / I. Rahman, D. Morrison, K. Donaldson, W. MacNee // *Amer. J. Respir. Crit. Care Med.* – 1996. – Vol. 154. – P. 1055-1060.
15. Солнцева А.В. Эндокринные эффекты жировой ткани / А.В. Солнцева // *Медицинские новости*. – 2009. – №3. – С. 7-11.
16. Украинцев С.Е. Кахексия при хронической обструктивной болезни легких: диагностика и лечение / С.Е. Украинцев, Т.Ю. Брежнева // *Пульмонология*. – 2012. – №3. – С. 104-108.
17. Wagner P.D. Possible mechanisms underlying in the development of cachexia in COPD / P.D. Wagner // *Eur. Respir. J.* – 2008. – Vol. 31. – P. 492-501.
18. Laghi F. Disorders of the respiratory muscles / F. Laghi, M.J. Tobin // *Amer. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2003. – Vol. 168. – P. 10-48.
19. C reactive protein and BMI predict outcome in end stage respiratory failure / N. Cano, C. Pichard, H. Roth [et al.] // *Chest*. – 2004. – Vol. 126. – P. 540-546.
20. Body mass, fat free body mass and prognosis in patients with COPD from a random population sample / J. Vestø, E. Prescott, T. Almdal [et al.] // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2006. – Vol. 173. – P. 79-83.
21. Prognostic value of nutritional status in COPD / C. Landbo, E. Prescott, P. Lange [et al.] // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 1999. – Vol. 160. – P. 1856-1861.
22. Chaileux E. Prognostic value of nutritional depletion in patients with COPD treated by long term oxygen therapy / E. Chaileux, J.P. Laaban, D. Veale // *Chest*. – 2003. – Vol. 123. – P. 1460-1466.
23. Prevalence and characteristics of nutritional depletion in patients with stable COPD eligible for pulmonary rehabilitation / A.M. Schols, P.B. Soeters, A.M. Dingemans [et al.] // *Am. Rev. Respir. Dis.* – 1993. – Vol. 147. – P. 1151-1156.
24. Changes in body composition in patients with COPD. Do they influence patient-related outcomes? / E.P. Rutten, P.M. Calverley, R. Casaburi [et al.] // *Ann. Nutr. Metab.* – 2013. – Vol. 63. – P. 239-247.
25. Combined effects of obesity and COPD on dyspnea and exercise tolerance / J. Ora, P. Lavaneziana, D. Ofir [et al.] // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2009. – Vol. 180. – P. 964-971.
26. BMI and mortality in Korean men and women / S. Jee, J.W. Sull, J. Park [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 2006. – Vol. 355. – P. 779-787.

27. Jordan J.G. Obesity and mortality in persons with COPD using data from the NHANES III / J.G. Jordan, J.R. Mann // *South Med. J.* – 2010. – Vol. 103. – P. 232-235.
28. Physical activity is the strongest predictor of all-cause mortality in patients with COPD / B. Waschki, A. Kirsten, O. Holz [et al.] // *Chest.* – 2011. – Vol. 140. – P. 331-359.
29. Prevalence de l'insulinoresistance et du syndrome metabolique chez le sujet BPCO / E. Ghanassia, A. Jaussent, M.C. Picot [et al.] // *Rev. Mal. Respir.* – 2006. – Vol. 23. – P. 393.
30. The metabolic syndrome in patients with COPD / H. Watz, B. Waschki, A. Kirsten [et al.] // *Chest.* – 2009. – Vol. 136. – P. 1039-1046.
31. Metabolic syndrome is associated with increased risk of acute exacerbation of COPD / E. Kupeli, G. Ulubay, S.S. Ulas [et al.] // *Endocrine.* – 2010. – Vol. 38. – P. 76-82.
32. Associated loss of fat-free mass and bone mineral density in chronic obstructive pulmonary disease / C.E. Bolton, A.A. Ionescu, K.M. Shiels [et al.] // *Amer. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2004. – Vol. 170. – P. 1286-1293.
33. Debigare R. Peripheral muscle wasting in chronic obstructive pulmonary disease: clinical relevance and mechanisms / R. Debigare, C.H. Cote, F. Maltais // *Amer. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2001. – Vol. 164. – P. 1712-1717.
34. Agusti A.G. Systemic effects of COPD / A.G. Agusti // *Eur. Respir. J.* – 2003. – Vol. 21. – P. 347-360.
35. Androgen inactivation and steroid-converting enzyme expression in abdominal adipose tissue in men / K. Blouin, C. Richard, G. Brochu [et al.] // *Endocrinol.* – 2006. – Vol. 191. – P. 637-649.
36. Obesity, body fat distribution and sex hormones in men / S.M. Haffner, R.A. Valdez, M.P. Stern, M.S. Katz // *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord.* – 1993. – Vol. 17. – P. 643-649.
37. Effects of BMI on static lung volumes in patients with airway obstruction / D.E. O'Donnell, A. Deesomchok, Y.M. Lam [et al.] // *Chest.* – 2001. – Vol. 140. – P. 461-468.
38. Adiponectin: a novel link between adipocytes and COPD / Y. Takeda, K. Nakanishi, I. Tachibana [et al.] // *Vit. Horm.* – 2012. – Vol. 90. – P. 419-435.
39. Plasma leptin and adiponectin in COPD exacerbations: associations with inflammatory biomarkers / G. Krommidas, K. Kostikas, G. Papatheodorou [et al.] // *Respir. Med.* – 2010. – Vol. 104. – P. 40-46.
40. Systemic inflammation in COPD: the role of exacerbations / E.F. Wouters, K.H. Groenewegen, M.A. Dentener, J.H. Vernooij // *Proc. Amer. Thorac. Soc.* – 2007. – Vol. 4. – P. 626-634.
41. Karsenty G. Convergence between bone and energy homeostasis: Leptin regulation of fat and bone mass / G. Karsenty // *Cell Metabolism.* – 2006. – Vol. 4. – P. 341-348.
42. A serotonin-dependent mechanism explains the leptin regulation of bone mass, appetite, and energy expenditure / V.K. Yadav, F. Oury, N. Suda [et al.] // *Cell.* – 2009. – Vol. 138. – P. 976-989.
43. Campfield L.A. The OB protein [leptin] pathway- a link between adipose tissue mass and central neural networks / L.A. Campfield, F.J. Smith, P. Burn // *Horm. Metab. Res.* – 1996. – Vol. 28. – P. 619-632.
44. Raised leptin concentrations at high altitude associated with loss of appetite / M.Tschop, C.J. Strasburger, G. Hartmann [et al.] // *Lancet.* – 1998. – Vol. 352. – P. 1119-1120.
45. Maiorana A. Adipose tissue: a metabolic regulator. Potential implication for the metabolic outcome of subjects born small for gestational age / A. Maiorana, C. Del Bianco, S. Cianfarani // *Rev. Diabetic Studies.* – 2007. – Vol. 4. – P. 134-146.
46. Visceral and subcutaneous adipose tissue volumes are cross-sectional related to markers of inflammation and oxidative stress: the Framingham Heart Study / K.M. Pou, J.M. Massaro, U. Hoffmann [et al.] // *Circulation.* – 2007. – Vol. 116. – P. 1234-1241.
47. Dharmagunawardena R. Prevalence and predictors of obesity hypoventilation syndrome / R. Dharmagunawardena, C. Zammit, H. Makker // *Int. J. Respir. Care.* – 2011. – Vol. 7. – P. 19-22.
48. Circulating leptin in patients with COPD / N. Takabatake, H. Nakamura, S. Abe [et al.] // *Amer. J. Respir. Crit. Care Med.* – 1999. – Vol. 159. – P. 1215-1219.
49. Metabolic and inflammatory profile in obese patients with COPD / M. Poulain, M. Doucet, V. Drapeau [et al.] // *Chron. Respir. Dis.* – 2008. – Vol. 5. – P. 35-41.
50. Ali Assad N. Leptin, adiponectin and pulmonary diseases / N. Ali Assad, A. Sood // *Biochimie.* – 2012. – Vol. 94. – P. 2180-2189.
51. Pulmonary function and abdominal adiposity in the general population / M. Ochs-Balcom, B.J. Grant, P. Muti [et al.] // *Chest.* – 2006. – Vol. 129. – P. 853-862.
52. Disturbances in leptin metabolism are related to energy imbalance during acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease / E.C. Creutzberg, E.F. Wouters, I.M. Vanderhoven-Augustin [et al.] // *Amer. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2000. – Vol. 162. – P. 1239-1245.
53. Bjorntorp P. Adipose tissue distribution and function / P. Bjorntorp // *Int. J. Obes.* – 1991. – Vol. 15. – P. 67-81.
54. Goodpaster B.H. Thigh adipose tissue distribution is associated with insulin resistance in obesity and 2 diabetes mellitus / B.H. Goodpaster, F.L. Thaete, D.E. Kelley // *Am. J. Clin. Nutrition.* – 2000. – Vol. 71. – P. 885-892.
55. The dynamics of respiratory muscle changes during the progression of COPD / A.E. Makarevich, S.S. Lemiashevskaya, A.J. Postavcev [et al.] // *Adv. Clin. Experiment. Med. (Poland).* – 2014. – Vol. 23. – P. 381-394.
56. Low adiponectin levels in adolescent obesity / R. Weiss, S. Dufour, A. Groszman [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2003. – Vol. 88. – P. 2014-2018.
57. Finc B.N. TNF- α regulates secretion of the adipocyte-derived cytokine, leptin / B.N. Finc, R.W. Johnson // *Microsc. Res.* – 2000. – Vol. 50. – P. 209-215.
58. Skeletal muscle triglycerides lowering is associated with improvement of insulin sensitivity and TNF- α reduction / G. Mingroke, G. Rosa, P. Di Rocco [et al.] // *Int. J. Obes. Relat. Metabol. Disord.* – 2002. – Vol. 26. – P. 1165-1172.
59. Body mass index, waist circumference and waist to hip ratio and change in sex steroid hormones: the Massachusetts Male Ageing Study / C.A. Derby, S. Zilber, D. Brambilla [et al.] // *Clin. Endocrinol.* – 2006. – Vol. 65. – P. 125-131.
60. Blouin K. Androgens and body fat distribution / K. Blouin, A. Tcherno // *J. Steroid. Biochem. Mol. Biol.* – 2008. – Vol. 108. – P. 272-280.

Надійшла до редакції 24.02.2015

НАРУШЕНИЯ КОМПОНЕНТНОГО СОСТАВА ТЕЛА У МУЖЧИН С ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНЬЮ ЛЕГКИХ

А.Э. Макаревич, С.С. Лемешевская

Резюме

В статье приведены результаты исследования компонентного состава тела у мужчин с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ). В ходе прогрессирования ХОБЛ выявлено снижение следующих индексов: безжировой массы тела, костного минерального и скелетного мышечного. Индекс жировой массы, первоначально нарастая, снижался на третьей стадии заболевания. Определено, что характер распределения жировой ткани при ХОБЛ у мужчин играет роль в развитии артериальной гипертензии.

Ключевые слова: хроническая обструктивная болезнь легких, компонентный состав тела, жировая масса, костная масса, лептин.

**Ю.В. Марушко, Т.В. Гищак,
О.В. Лисовець, М.Ю. Мика,
Є.Ю. Марушко**

**Національний медичний
університет ім. О.О. Богомольця
Дитяча клінічна лікарня №5,
м. Київ**

ДОСВІД ЗАСТОСУВАННЯ ПРЕПАРАТУ ПЕКТОЛВАН® СТОП У ДІТЕЙ ІЗ ГОСТРИМИ РЕСПІРАТОРНИМИ ЗАХВОРЮВАННЯМИ, ЩО СУПРОВОДЖУЮТЬСЯ НЕПРОДУКТИВНИМ КАШЛЕМ

Резюме

У статті наведено результати спостережень 28 дітей, які хворили на ГРВІ, зі скаргами на сухий нав'язливий болісний кашель, який порушував загальний стан пацієнтів. У нашому випадку кашель – окрема проблема для пацієнтів, яка потребує патогенетичної та симптоматичної терапії. Ступінчаста мукоактивна терапія із застосуванням препарату Пектолван® Стоп із подальшим переходом на препарат Пектолван® Плющ є адекватною схемою, що враховує різні етапи реакції слизової оболонки дихальної системи на інфекційне ураження.

Ключові слова

Кашель, мукоактивна терапія, діти.

Гострі респіраторні захворювання (ГРЗ) займають провідне місце за частотою серед інфекційних хвороб як у дитячій, так і дорослій популяції всього світу. Поміж дитячого населення їх частота на одну дитину, за даними Всесвітньої організації охорони здоров'я, становить у середньому 6-10 випадків на рік та є причиною 70% звернень батьків дитини до педіатра чи лікаря загальної практики – сімейної медицини [1]. При цьому, за даними Goldsobel et al. (2010), саме наявність кашлю є провідною скаргою батьків дітей під час візиту до лікаря [5]. Кашель може бути причиною значного тимчасового порушення якості життя пацієнта з ГРЗ, оскільки в частині випадків має високу частоту, нав'язливий, виснажливий характер та приносить хворій дитині болісні відчуття. Крім того, даний симптом може бути тривалішим за інші прояви захворювання: так, за результатами дослідження Hay et al. (2003), на 10-й день від початку гострої респіраторної вірусної інфекції (ГРВІ) кашель персистує в 40% дітей, а на 25-й день – у 10% [6].

Кашель є наслідком активації кашльового рефлексу. Останній виникає при впливі механічних (чужорідні тіла, слиз) чи хімічних подраз-

ників на іритативні рецептори мієлінізованих нервових волокон зі «швидким» проведенням, крім того – під впливом медіаторів запалення на С-рецептори немієлінізованих нервових волокон із «повільним» проведенням [4]. Рефлексогенні кашлеві зони розташовані по всій довжині дихальних шляхів від носоглотки до бронхіол. У випадку продуктивного кашлю – за наявності мокротиння – кашльовий рефлекс доповнює роботу мукоциліарного кліренсу по очищенню дихальних шляхів та є важливим неспецифічним механізмом захисту слизової оболонки респіраторного тракту від інфекційних агентів.

Секреція слизу в респіраторному тракті відбувається постійно, тому діти, які не мають будь-якої респіраторної патології, можуть покашлювати від 10 до 15 разів за день, більше вранці, що не є ознакою патології [4]. Проте, при певних умовах інтенсивність кашлю може неадекватно підвищуватися та виходити за межі своєї захисної функції, перетворюючись на окрему проблему для хворого, яка потребує симптоматичної та патогенетичної терапії. Так на початку ГРВІ, що протікає у вигляді гострого ларингіту, трахеїту чи трахеобронхіту, кашель може бути непродуктивним, нав'язливим та виснажливим внаслідок подразнення С-рецепторів немієлінізованих нервових

волокон медіаторами запалення, які синтезуються у відповідь на альтерацію слизової оболонки респіраторного тракту інфекційним агентом. При цьому, продукція слизу, який є точкою прикладання дії кашльового поштовху, може починатися тільки через кілька днів від початку захворювання. У такому випадку користь від даного захисного механізму на початку патологічного процесу є сумнівною, оскільки через відстрочений початок продукції слизу відсутня точка прикладання кашльового поштовху, і такі поштовхи не допомагають, а тільки виснажують. Описана ситуація ілюструє приклад, коли непродуктивний нав'язливий кашель приносить більше страждань хворому, аніж користі. Так, кожен із нас, хворіючи на трахеїт, відчував полегшення, коли болісний непродуктивний кашель переходив у вологий. Отже, стимуляція продукції нормального, розрідженого секрету та зменшення інтенсивності непродуктивного кашлю, у випадках, коли він є неадекватно інтенсивним на початку захворювання, є раціональним із точки зору патогенетичної та симптоматичної терапії при ГРЗ.

Існує багато препаратів, здатних прямо чи опосередковано впливати на кашель. Їх можна поділити на 3 великі групи: протикашльові (пригнічують центральну або периферичну ланку кашльового рефлексу), мукоактивні (впливають на кашель шляхом зміни властивостей секрету слизової дихальних шляхів і/або мукоциліарного кліренсу) та комбіновані (поєднання препаратів із двох зазначених груп) [3]. З першої групи засобів найбільш ефективними є протикашльові з центральною дією, з яких у педіатрії дозволено до використання тільки ненаркотичні препарати (які не пригнічують дихальний центр). У педіатрії існує значний досвід використання бутамірату цитрату в якості протикашльового препарату в дітей із сухим, подразливим, нападоподібним кашлем різного походження, у тому числі й при кашлюку. А серед мукоактивних препаратів гвайфенезин користується особливою увагою, оскільки окрім властивостей стимулювати продукцію та зменшувати в'язкість бронхіального секрету (за рахунок збільшення його водної складової), володіє мукокінетичним ефектом (посилює роботу в'язчастого епітелію респіраторного тракту) [2].

Оскільки з викладеного вище можна зробити висновок, що у випадку ГРЗ, яке на початку перебігає з інтенсивним непродуктивним нав'язливим кашлем, який порушує загальний стан дитини, патогенетично обґрунтованим є призначення протикашльової терапії зі стимуляцією продукції секрету слизової оболонки дихальних шляхів для пришвидшення переходу непродуктивного кашлю в продуктивний, і в такому випадку цікавим є препарат Пектолван® Стоп. Цей засіб – комбінований і містить бутамірату

цитрат разом із гвайфенезином, за рахунок яких чинить одночасно протикашльову, відхаркувальну та мукокінетичну дію. Пектолван® Стоп випускається у вигляді крапель для перорального застосування по 25 мл у флаконах (1 мл препарату містить 4 мг бутамірату цитрату та 100 мг гвайфенезину). Показанням до призначення є наявність сухого, подразливого, нападоподібного кашлю різного походження в дітей старше 6 місяців.

Слід зазначити, що сам по собі продуктивний кашель є протипоказом до призначення протикашльових препаратів, оскільки пригнічення кашльового рефлексу зменшує виведення секрету з дихальних шляхів, що може призвести до синдрому «заболочування» бронхів. Таким чином, на нашу думку, найбільш адекватним підходом до лікування нав'язливого непродуктивного кашлю в дітей є «ступінчаста мукоактивна терапія»: на початку пацієнту призначається комбінований протикашльовий та відхаркувальний засіб, а вже при переході непродуктивного кашлю в продуктивний – дитину переводять на відхаркувальний чи муколітичний препарат.

Зважаючи на все вищезазначене, **метою** нашої роботи стало вивчення ефективності застосування препарату Пектолван® Стоп у комплексній терапії дітей, хворих на ГРЗ, що супроводжується непродуктивним кашлем.

Матеріали та методи

Під нашим спостереженням знаходилися 28 дітей, хворих на ГРВІ, зі скаргами на сухий нав'язливий болісний кашель, який порушував загальний стан пацієнтів. Вік хворих складав від 6 до 11 років (у середньому – 8,4 років). Серед наведених дітей хлопчиків було – 13 (46,4%), дівчаток – 15 (53,6%). Термін від початку захворювання поступлення під наше спостереження коливався від

Таблиця 1. Скарги, дані анамнезу хвороби та результати фізикального обстеження хворих на момент поступлення до стаціонару

Скарги, дані анамнезу та результати фізикального обстеження	Хворі діти (n=28)	
	n	%
Гострий початок захворювання	28	100
Фебрильна лихоманка	10	35,7
Субфебрильна лихоманка	18	64,3
Ознаки інтоксикаційного синдрому (головний біль, слабкість, біль у м'язах)	16	57,1
Осиплість голосу	12	42,9
Болючість за грудиною при кашлі	18	64,3
Непродуктивний, болючий, нав'язливий кашель	28	100
Аускультативно жорстке дихання в легенях	17	60,7
Наявність сухих базових хрипів у легенях при аускультатії	17	60,7
Закладеність носу та/чи ринорея	28	100
Біль у горлі, гіперемія слизової оболонки ротоглотки	28	100
Почервоніння кон'юнктиви, слюзотеча, відчуття «піску в очах»	8	28,6

1 до 3 днів. Скарги на момент поступлення, дані анамнезу хвороби та результати фізикального обстеження пацієнтів представлені в табл. 1.

Як видно з даних, наведених у табл. 1, у дітей мали місце клінічні ознаки вірусної етіології хвороби: гострий початок захворювання, ринофарингіт, у частини дітей – кон'юнктивіт. При проведенні загального аналізу крові лейкопенія мала місце у 12 (42,9%) пацієнтів, відносний лімфоцитоз – у 8 (28,6%) пацієнтів. Лейкоцитозу та зсуву формули крові вліво не спостерігалось в жодного пацієнта. Швидкість осідання еритроцитів була підвищеною лише в 5 (17,9%) дітей та не перевищувала 20 мм/год. При проведенні загального аналізу сечі відхилення від норми не спостерігалось в жодного пацієнта. У пацієнтів із наявністю хрипів у легенях за необхідністю для виключення осередкового вогнищового процесу була проведена рентгенографія органів грудної клітки, на якій мали місце посилення та деформація легеневого малюнку без вогнищево-інфільтративних тіней.

На основі даних клініко-лабораторного та променевого обстеження у всіх дітей було встановлено діагноз ГРВІ, окремі клінічні складові захворювання залежно від залучення різних відділів респіраторного тракту представлені в табл. 2.

У всіх представлених пацієнтів мав місце непродуктивний частий нав'язливий болісний кашель. У 12 дітей з ураженням гортані кашель мав «гавкаючий» характер. Залучення трахеї у хворих характеризувалося наявністю відчуття «печіння» або болю за грудиною під час кашльових поштовхів. У 5 (29,4%) з 17 дітей із залучення в патологічний процес бронхів мав місце біль при кашлі в ділянці грудної клітки. Порушення інтенсивним кашлем загального стану хворих проявлялося в слабкості, фізичному виснаженні, порушенні вживання їжі (в окремих випадках – блювотою під час харчування на висоті кашлю), порушенні сну.

Для симптоматичної та патогенетичної терапії кашлю дітям призначався Пектолван® Стоп згідно інструкції з використання: при масі тіла 20-30 кг – по 14 крапель 3-4 рази на добу, 30-40 кг – по 16 крапель 3-4 рази на добу [6]. Лікування тривало до появи виразно продуктивного кашлю, після чого даний препарат замінювали на сироп Пектолван® Плюс: до 6 років – по 2,5 мл 3 рази на добу; від 6 до 10 років – по 5 мл 3 рази на добу. Сумарно курс мукоактивної терапії тривав до 10 днів.

Із метою противірусного лікування 10 (35,7%) дітям із середньої важкості перебігом захворювання призначили противірусну терапію – препарати інтерферону. За необхідності дітям проводилася антипіретична терапія парацетамолом. Надавалися рекомендації по харчуванню та питному режиму дітей.

Спостереження за хворими проводилося протягом 10 днів. Було проаналізовано частоту кашлю в пацієнтів (вимірювалася кількість серій кашльових поштовхів за 20 хвилин), час переходу непродуктивного кашлю в продуктивний (у днях), інтенсивність болісних відчуттів, що супроводжували кашльові поштовхи за візуальною аналоговою шкалою (0-10 балів). Для обробки статистичних величин використовували Excel 2010.

Результати та їх обговорення

Усі діти закінчили дослідження. На фоні комплексної терапії лихоманка була відсутня до кінця 3-го дня у всіх дітей. Інтоксикаційний синдром не спостерігався вже на 2-й день терапії.

Результати аналізу зміни частоти серій кашльових поштовхів у хворих на ГРВІ під впливом комплексного лікування із включенням препарату Пектолван® Стоп представлені на рис. 1. Аналіз даних показав, що на фоні терапії середній показник частоти кашлю вже через добу достовірно знизився. На 3-ю добу від початку комбінованого лікування відмічено незначне збільшення частоти кашльових серій, що можна пов'язати збільшенням продукції секрету під впливом гвайфенезину. Проте важливо, що при збільшенні продуктивності кашель вже не був болісним та нав'язливим, а отже дане збільшення частоти кашлю на фоні продукції бронхіального слизу можна вважати нормальним, коли кашльові поштовхи почали приносити полегшення пацієнтам.

У табл. 3 представлена кількість дітей, у яких на 3, 4 та 5-й дні від початку захворювання відбулася конверсія непродуктивного кашлю в продуктивний.

Як видно з даних табл. 3, у всіх пацієнтів на 5-й день комплексного лікування відбулася конверсія непродуктивного кашлю в продуктивний.

Таблиця 2. Клінічні синдроми у хворих на ГРВІ

Клінічні синдроми	Хворі діти (n=28)	
	n	%
Гострий ларингіт	3	10,6
Гострий трахеїт	4	14,3
Гострий ларинготрахеїт	4	14,3
Гострий простий бронхіт	7	25,0
Гострий трахеобронхіт	5	17,9
Гострий ларинготрахеобронхіт	5	17,9
Гострий риніт	28	100
Гострий фарингіт	28	100
Гострий кон'юнктивіт	8	28,6

Таблиця 3. Кількість дітей із появою продуктивного кашлю 3, 4 та 5-й дні від початку лікування

Дні від початку терапії		3-й	4-й	5-й
Хворі діти (n=28)	n	18	23	28
	%	64.3	82.1	100

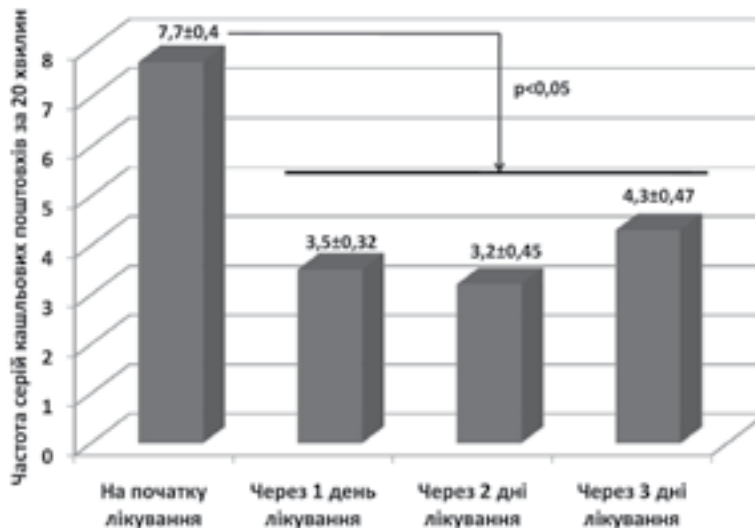


Рис. 1. Зміна частоти серій кашльових поштовхів у хворих під впливом комплексного лікування із включенням препарату Пектолван® Стоп

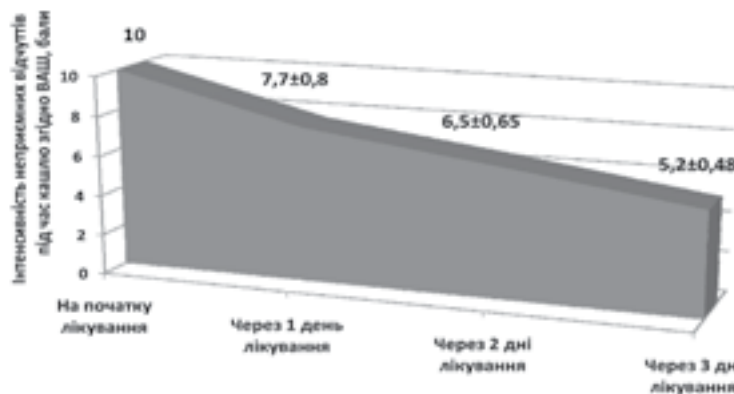


Рис. 2. Середні величини інтенсивності неприємних відчуттів, що супроводжували кашель, перед призначенням терапії, через 1, 2 та 3 дні від початку лікування

Крім того, майже у 2/3 хворих вже на 3-й день терапії кашель став вологим. Слід зазначити, що аускультативно у всіх дітей із залученням в інфекційний процес бронхів до 5-го дня сухі базові хрипи перейшли у вологі крупно- та середньопухирчасті, що відображало розвиток продукції бронхіального секрету.

Зміна інтенсивності болісних відчуттів, що супроводжували кашльові поштовхи в перші дні спостереження, відображена на рис. 2. Використовували візуальну аналогову шкалу. Хворий ставив відмітку на шкалі, що відповідала його суб'єктивним відчуттям. За 10 балів приймалися інтенсивність негативних відчуттів при кашлі на початку хвороби, за 0 балів – відсутність будь-яких негативних відчуттів при кашлі. У динаміці через 1, 2 та 3 дні від початку лікування відмічалися показники інтенсивності неприємних відчуттів, що супроводжували кашель. Середні величини наведених показників представлені на рис. 2.

Як видно з даних, наведених на рис. 2, ін-

тенсивність неприємних відчуттів при кашлі (що включали болючість, відчуття «печіння» за грудиною, біль у грудній клітці) вже через добу лікування зменшилася майже на чверть, а на третій день комплексного лікування – на половину.

До 5-го дня лікування всі хворі були переведені на препарат Пектолван® Плющ. Подальше спостереження показало, що до кінця 10 дня ступінчастої мукоактивної терапії тільки у 2 (7,1%) дітей із залученням у патологічний процес бронхів мали місце залишкові явища продуктивного кашлю. У цих же дітей були виявлені поодинокі вологі середньокаліберні хрипи в легенях. Для наведених 2 пацієнтів термін спостереження був подовжений до 2 тижнів. На повторному візиті (15-й день після госпіталізації) у хворих не спостерігалось кашлю, а аускультативна картина повністю нормалізувалась.

Таким чином, підсумовуючи досвід наших спостережень, можна стверджувати, що хоча кашель є неспецифічним захисним механізмом, що доповнює функцію мукоциліарного кліренсу, в окремих випадках він може бути малоефективним, неадекватно інтенсивним та призводити до погіршення загального стану пацієнта з ГРЗ. Наведена ситуація трапляється тоді, коли початок продукції секрету слизової респіраторного тракту є відстроченим, а постійна стимуляція рефлексогенних зон дихальних шляхів внаслідок альтерації тканин інфекційним агентом призводить до нав'язливого інтенсивного та непродуктивного кашлю. Такого роду кашель може виснажувати пацієнта та приносити йому додаткові страждання. Саме в таких випадках симптоматична та патогенетична терапія нав'язливого кашлю, як окремої скарги пацієнта, є доцільною. На початку терапії дітей із ГРВІ, що супроводжується непродуктивним нав'язливим кашлем, який погіршує загальний стан дитини, високоєфективним для зменшення неадекватної інтенсивності кашлю та стимуляції початку гіперсекреції слизу слизовою оболонкою дихальних шляхів є призначення комбінованого препарату Пектолван® Стоп із протикашльовою, відхаркувальною та мукокінетичною дією. У подальшому, при переході від непродуктивного до продуктивного кашлю, доцільною та ефективною є заміна засобу з протикашльовою активністю на відхаркувальний препарат Пектолван® Плющ. Загальний ре-

комендований сумарний термін «ступінчастої» мукоактивної терапії складає 10 днів.

Висновки

1. Респіраторна патологія становить актуальну проблему педіатрії. Кашель є неспецифічним захисним механізмом при ГРЗ, який за певних умов може ставати неадекватно інтенсивним, нав'язливим та погіршувати загальний стан хворого.
2. Для дітей, хворих на ГРВІ, зі скаргами на сухий нав'язливий болісний кашель, який порушує загальний стан та сон, для зменшення інтенсивності непродуктивного кашлю, переходу кашлю

з непродуктивного в продуктивний та полегшення самопочуття, призначення препарату Пектолван® Стоп є ефективним та доцільним.

3. При ГРВІ в дітей, що перебігає у вигляді ларингіту, трахеїту чи бронхіту та супроводжується непродуктивним нав'язливим кашлем, симптоматичну терапію рекомендовано починати з комбінованого препарату Пектолван® Стоп із метою досягнення протикашльового та відхаркувального ефекту, а при зміні характеру кашлю з непродуктивного на продуктивний – призначати відхаркувальний засіб Пектолван® Плющ сумарним терміном на 10 днів.

Список використаної літератури

1. Баранов А.А. Педиатрия: национальное руководство: в 2-х томах / Баранов А.А. – М: ГЭОТАР-Медиа, 2009.
2. Інструкція застосування препарату Пектолван® Стоп (Наказ МОК України №386 від 06.05.2010).
3. Ревякина В.А. Кашель у детей: причины и подходы к терапии / В.А. Ревякина // Педиатрия. – 2006. – № 2. – С. 12-14.
4. Таточенко В.К. Дифференциальная диагностика кашля у детей и его лечение / В.К. Таточенко // Лечащий врач. – 2008. – №3. – С. 13-15.
5. Goldsobel A.B. Cough in the Pediatric Population / A.B. Goldsobel, B.E. Chipps // The Journal of Pediatrics. – 2010. – Vol. 156, No. 3. – P. 352-358.
6. Hay A.D. The duration of acute cough in preschool children presenting to primary care: a prospective cohort study / A.D. Hay, A. Wilson, T. Fahey, T.J. Peters // Family Practice. – 2003. – Vol. 20. – P. 696-705.

Надійшла до редакції 03.03.2015

EXPERIENCE OF PECTOLVAN® STOP IN CHILDREN WITH ACUTE RESPIRATORY INFECTIONS, ACCOMPANIED BY DRY COUGH Yu.V. Marushko, T.V. Hutschak, O.V. Lusovetz, M.Yu. Muka, E.Yu. Marushko

Summary

Cough is a nonspecific defense mechanism during ARI, which under certain conditions may become of inadequate intensiveness, intrusive and impair the general condition of the patient. In the above case, the cough becomes a separate problem for the patient, and needs pathogenetic and symptomatic therapy. Expectorant stepwise therapy with Pectolvan® Stop with further transition to drug Pectolvan® Hedera is adequate scheme that takes into account the different stages of the respiratory system mucous membrane reaction on infectious lesions.

Keywords: cough, expectorant therapy, children.

М.І. Дземан

Науково-виробничий центр
ТОВ «ЕРБІС», ПП «Лабораторія
ЕРБІС», м. Київ

ФЕДІР СТЕПАНОВИЧ ЦИЦУРІН: ПОГЛЯД КРІЗЬ СТОРІЧЧЯ НА ПОСТАТЬ ПЕРШОГО КИЇВСЬКОГО ПРОФЕСОРА- ТЕРАПЕВТА (частина V)

Резюме

Публікація присвячується 200-річчю від дня народження родоначальника Київської школи внутрішньої медицини, ординарного професора Київського університету святого Володимира Федора Степановича Цицуріна, засновника організації медичної освіти на засадах внутрішньої патології.

Ключові слова

Цицурін Федір Степанович, перший професор-терапевт медичного факультету Київського університету святого Володимира, 200-річчя від дня народження.

*Родоначальнику Київської школи
внутрішньої медицини присвячується*

В 1845 році в кінці своєї лекції «Вступ до курсу приватної терапії, сімїотики та клініки внутрішніх захворювань» [1, 2, 3] ординарний професор медичного факультету Київського університету святого Володимира Цицурін Федір Степанович скромно зазначив: *«Ось декілька головних ідей, які слугували мені самому основою в моїх заняттях Медициною; ідеї ці будуть спрямовувати мене й далі, у процесі викладання моїх теоретичних і практичних лекцій»*. Скромність є чеснотою, яка властива тільки особистостям в яких немає проблем із самореалізацією. Насправді, *«головних ідей»* був із добрий десяток і вони стосувались модерного та системного бачення стану й розвитку тогочасної медицини із акцентуванням особливої уваги на *«клінічному викладанні»*. Із позиції історичної ретроспективи, вже в кінці ХХ сторіччя ця лекція буде визнана як *«документ вражаючої сили, маніфест медицини, що вступила в наукову епоху своєї історії»* [4], а останнім часом цитування першого київського професора-терапевта стало особливим популярним [3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12].

Для першої половини ХІХ сторіччя виголошені молодим доктором медицини Ф.С. Цицуріном ідеї були прогресивними і, більше того, сміливими. Вони аргументовано визначали медицину як

природничу науку, що постала й розвивається на основі суто дослідного пізнання. Переконливо проголошувалось становлення клінічної медицини як науки та специфічної галузі діяльності людини на засадах гуманізму. Пророчо визначалась можливість здобуття медичної освіти тільки виключно на основі клінічної медицини. Родоначальник Київської школи терапевтів безапеляційно проголосив: *«... настає нова епоха для Медицини, яка обіцяє принести з часом корисні плоди нашій Науці. ... Це відродження Медицини, це прагнення до позитивного й фактичного, засноване на більш точному вивченні всіх явищ здорового та хворого організму, цей рішучий крок до довершеності на терені Раціональної Патології не несе в собі гучної назви системи ... , і не висуває на свій захист блискучого імені, за яким ховаються недоліки школи та її послідовників; це – природній хід Науки, до якого вона прийшла сама по собі, через поступове вдосконалення; це – вимога сучасності, що виражається однаково як у Практичній Медицині, так і в усіх інших Науках»*.

Ординарний професор терапії Федір Степанович Цицурін коротко та влучно викладає особливості статусу медицини як сфери людської діяльності: *«Медицина, як і будь-яка інша Наука, у своєму розвитку мала досить багато послідовних етапів. ... Із часів Гіппократа й дотепер*

© М.І. Дземан

Медицина вважається всіма Наукою суто практичною, що визначає всі свої положення на ... спостереженнях ...». За цього напрочуд вдало подаються історичні передумови її становлення: «... немає жодної Науки, яка, маючи хоч який-небудь стосунок до Медицини, не намагалася б підвести останню під свої начала. Математика, Механіка, Фізика, Хімія, Філософія, Статистика – усі ці науки по чергово намагались дати Медицині свій напрямок; кожна з них обіцяла привести її до найбільш позитивних і правильних висновків, і всі спроби залишились далеко не виправданими й наполовину». І ось вже майже через два століття ми можемо констатувати тільки значне збільшення переліку наук, що «по чергово намагались (і намагаються – авт.) дати Медицині свій напрямок» – психологія, біохімія, біофізика, молекулярна біологія, демографія, біосоціологія, кібернетика, синергетика, генетика, імунологія, нейробіоніка, нанотехнології, біоетика тощо. А молодий доктор медицини ще в далекому 1845 році вже задався логічним питанням: «Чому ж Медицина, що має визначений предмет завдань, зверталась ... зі своїми питаннями до інших Наук?». Даючи на це питання відповідь із позицій гуманіста та досвіду фахівця із лікарської справи Федір Степанович виголошує: «Через те, що предмет Медицини, однаковий за своєю суттю, надзвичайно різноманітний і складний в своїх основах. Предмет цей – життя у фізіологічному й патологічному станах, основи його – явища цього життя в здоровому стані та в стані хвороби». «Життя, мовою медицини, полягає у відомому, гармонійному поєднанні різних органічних процесів, які зумовлюють існування неподільного», – дає власне філософське визначення молодий доктор медицини. І далі: «... життя – процес надзвичайно складний; ... природно думати, що й самі закони, яким підпорядковані різні системи функціонування організму, відрізняються один від іншого». Підсумовуючи, перший київський професор-терапевт Ф.С. Цицурін із наукових позицій природознавця тверезо визнає можливості практичної медицини: «Ми маємо справу з різномірними й надзвичайно складними явищами; знаємо більш-менш ті закони, за якими вони відбуваються. Зібрання цих законів складає вчений базис нашої Науки. Тут маємо ми зупинитися... Усяка спроба проникнути далі – віднайти загальний ключ до пояснення всіх явищ, принаймні до цих пір, залишалась марною». Це сказано родоначальником Київської школи внутрішньої медицини ще в першій половині XIX сторіччя, але й у першій половині XXI сторіччя, незважаючи на колосальний прогрес і значущі здобутки науково-технічної та інформаційної революцій, фахівці із лікувальної справи можуть тільки підтвердити

не тільки справедливість, а й актуальність такого твердження.

Потрібно відмітити, що захоплення в тогочасному медичному середовищі загальними системами та нозографією іще залишалось повсюдним. Відомий професор Московського університету І.Є. Дядьковський тільки-но (в 1832 році) сформував власну нозографічну систему. Відношення ж ординарного професора медичного факультету Київського університету святого Володимира Цицуріна Ф.С. до творення загальних медичних теорій і систем м'яко кажучи є відверто скептичним. Він сміливо заявляє: «Захепивши питання впливу різних систем на розвиток нашої Науки, ми викладемо тут загалом наше уявлення про можливості строгої Медичної системи в наш час. Дивна річ! Спроба створення нової медичної системи займала до цієї пори голови більшої частини найвідоміших Лікарів, і кожен із них залишив після себе в історії нашої Науки певні сліди, у той час як найпростіше питання: чи можлива система в Медицині, – навіть за теперішнього стану наших знань, – і далі: чи потрібна вона – принаймні в такому контексті, як її намагались створити багато Нозографів (Бруссе й Броун серед інших), – питання це, задане вчасно, могло б утримати багатьох від невдалих спроб примножити й без того занадто велике число гіпотез!». Він стверджує: «... доки ... залишається ще досить багато білих плям на найперших сторінках наших фізіологічних знань; й до тих пір загальна система в Медицині неможлива ... Зовсім інше питання – говорити про відносну важливість і користь тієї чи іншої теорії в Медицині стосовно пояснення деяких фактів». Оцінюючи пройдений медициною шлях до XIX сторіччя Федір Степанович влучно відзначає: «Щоб більше відкрити ці таємниці, Лікарі припускали в різні часи гіпотетичні сили, через посередництво яких пояснювали всі явища життя. Звідси Епормон (ενρμων) Гіппократа, Архей Гельмонта, Пневма Галена, Душа Сталля тощо». І далі цілком справедливо зазначає: «Простима слабкість людського духу – шукати для себе втіху в припущенні, якщо нам істина є недоступною; але чи не краще зізнатися один раз і назавжди в тому, чого ми не знаємо ..., ніж із самовпевненістю посилатися на те, чого ми зовсім не знаємо». То ж як фахівець із лікувальної справи, що впевнено стоїть на засадах дослідного знання, молодий доктор медицини однозначно визначає безперспективність підходу «шукати для себе втіху в припущенні» і харизматично закликає до «відродження Медицини» на основі «прагнення до позитивного й фактичного, заснованого на більш точному вивченні всіх явищ здорового та хворого організму». Родоначаль-

ник Київської школи терапевтів цілком резонно стверджує: «... вникнемо глибше в зміст таких слів: «теорія і практика Медицини» — і подивимось, чи можна відокремити одну від іншої?... Теорія — як Наука Медицини, Практика — як її прикладне застосування; що це може бути, як не підсумок, не загальний висновок зі спостережень цілих століть? Теорія, як логічно виведений синтез із тисячі розкиданих спостережень, це пряма необхідність людського духу, який за самою своєю природою прагне доходити до витоків, до причини видимих нам явищ, шукати між ними подібності і з'єднувати їх у відомі групи. Практика є тільки аналіз тієї ж самої теорії, складний шлях від загального до конкретного, від хвороби до хворого. Будь-яка теорія, якщо вона правильна, повинна перебувати в постійній згоді з фактами ...; кожен факт повинен знаходити свої пояснення в теорії...».

Уся лекція молодого ординарного професора терапії новоствореного медичного факультету Київського університету святого Володимира Ф.С. Цицуріна присвячена модерному та сміливому для першої половини XIX сторіччя баченню проблем медицини. «У чому ж полягає цей новий напрямок Медичної Науки; який шлях вибрала вона для того, щоб стати Наукою більш позитивною й більш точною; які успіхи зробила вона вже на цих теренах, і які залишається їй зробити, одним словом: на чому базуються переваги новітнього медичного вчення, порівняно з попередніми, і яке найближче його майбуття? Ось питання, які хотіли б ми розглянути тут хоча б коротко», — амбіційно виголошує на самому початку своєї лекції Федір Степанович. Перший київський професор-терапевт бачить прогрес і перспективу розвитку медицини тільки в контексті загального поступу всіх природничих наук. Ось як переконливо він про це говорить: «Наше століття заслуговує по праву на назву золотого століття Природничих Наук ... Медицина, вступивши до розряду Природничих Наук, змогла стати до певної міри з ними нарівні... Тільки з цієї точки зору Медицина може говорити про природну систему як про метод для своїх досліджень». За цього він конкретно вказує, що на той час для медицини в дослідному пізнанні є визначальними «анатомо-фізіологічні дослідження». На глибоке переконання молодого доктора медицини не онтологічний підхід, а «Анатомія та Фізіологія у здоровому стані й стані хвороби, повинні слугувати основою раціональної Медицини», бо ці «обидві Науки тільки через взаємний дотик і поєднання отримують належний прогрес, тоді коли факти, віднайдені в одній Науці найкраще підтверджуються в іншій». Ординарний професор терапії вказує на те, що «Фізіологія» є «істинною Філософією Ме-

дицини», а «Патологічна Анатомія могла б ще у свій час вивести з глибокої омани й Лікаря, й усіх тих, хто оточує хворого, показати безсилля першого та марні надії останніх; одна Патологічна Анатомія могла б врятувати нерідко й добре ім'я Лікаря, і честь нашої Науки від незаслужених докорів». Конкретно висвітлюючи безпосереднє значення фундаментальних наук для виявлення тих чи інших проявів захворювання, Федір Степанович вказує на те, що «явища об'єктивні, без належного знання Патологічної Анатомії, не завжди можуть бути відкритими й не мають жодного значення». «Із того часу, як Патологічна Анатомія показала нам, що будь-яке, чи майже будь-яке, явище хвороби має свій речовий субстрат, Діагностика отримала зовсім інше, нове життя. Ми навчилися відрізняти явища як прояв хвороби від інших явищ, які не мають з нею жодного зв'язку; ми навчилися на основі Патологічної Фізіології надавати цим явищам надзвичайного значення, пояснювати їх сутність і переводити їх в «ознаки» хвороби. Таким чином, виникла раціональна, заснована на Фізіологічних законах Семіотика», — підкреслює родоначальник Київської школи внутрішньої медицини. То ж у дискусії, яку перший київський професор-терапевт заочно проводить із видатним берлінським клініцистом професором Шьонлейном його позиція є чітко визначеною. Він стверджує: «Перш ніж будь-хто намагатиметься розпізнати захворювання, він повинен уміти знаходити для цього матеріали, а це не так легко, як міркує дехто. Коли Проф. Шьонлейн каже, що «групувати явища в належному порядку значно важче, ніж збирати їх», ми з ним повністю погоджуємося; але коли він додає, що «збирати явища може за певної досвідченості й госпітальний службовець», — ці слова вимагають великого обмеження». Федір Степанович справедливо відзначає: «Без належної критичної оцінки, без строгої логічної послідовності (а вони були б неможливими без станов з Патологічної Анатомії та Фізіології), явища ці збиралися навмання, без будь-якого пояснення їх дійсного значення». І далі продовжує: «Із цього, принаймні, можна зрозуміти, чому один називає те чи інше явище суттєвим, а інший вважає його суто випадковим: унаслідок чого відбувається постійна суперечка щодо так званих патогномонічних явищ хвороби». Молодий доктор медицини як беззастережний прихильник наукової методології із задоволенням констатує: «Але не одна тільки Діагностика отримала від Патологічної Анатомії й Фізіології докорінне перетворення. Етіологія, Прогностика й Терапія повинні запозичити звідси також своє світло» і підкреслює: «Тільки через порівняння фізіологічного стану з патологіч-

ним, через ретельне спостереження поступових переходів від одного до іншого ми можемо визначити з певною точністю вплив причини, яка викликає хворобу, можемо поставити Етіологію на щабель Науки».

Глибоке розуміння ординарним професором терапії Ф.С. Цицуріним історичного поступу медицини, її тогочасних проблем і беззастережна відданість науковій методології дало йому можливість бачити шлях до правильного вирішення задач, що стояли перед нею в кінці XIX сторіччя. Він вважає вкрай необхідним упровадження в клінічну практику тодішніх досягнень фізики та хімії: «... Семіотика нашого часу звернулася до позитивніших і достовірніших явищ об'єктивних. Замість того, щоб губитися в абстрактних висловах, якими є пластична якість крові, застій у ворітній вені, зовнішня рівновага між полюсами нейтральної та периферійної нервової системи тощо, Патологія в наш час вибрала більш правильний шлях. Чи змінюється кров у стані хвороби; для цього ми звертаємося з питанням до Фізики та органічної Хімії, і вони дають нам засоби, які наявні за сучасного стану Науки, для найточніших досліджень». У наш час виключити із діагностичного процесу методи лабораторно-інструментальних досліджень є абсолютно неможливим.

Випереджуючи на сторіччя стан медичної думки, родоначальник Київської школи терапевтів фактично говорить про доказову медицину. Його погляд спрямований у майбутнє й він явно випереджуючи свій час констатує: «... сумно чути, як дехто вважає теорію чимось далеким від Медицини, і водночас посиляється на свій досвід, на півдесятка бідних спостережень, у той час як раціональна теорія є висновком із тисячі спостережень усіх Лікарів і всіх часів. Будь-яку теорію має, зрештою, кожен Лікар, навіть той, хто її відхиляє: вона є незмінною необхідністю мислячої істоти, і застосування одного спостереження до пояснення іншого передбачає вже посередництво теорії ... Теорія – душа Науки: тому що факти самі по собі є тільки мертвими основами, які отримують життя через посередництво людського духу. Але не для всіх фактів можемо вказати пристойну теорію; не всі явища можемо пояснити...». Утверджуючи наукові засади клінічної медицини, розважливий Федір Степанович не тільки однозначно визнає, а й з повагою говорить про феномен лікарського мистецтва. Ось як красномовно і дипломатично він висвітлює свою позицію: «Противники медичної теорії бачать у нашій Науці тільки один практичний її бік. Медицина для них є тільки Мистецтвом; правила для цього Мистецтва диктує їм так званий практичний такт – цей предикат медичного натхнення, який дає Природа тільки

деяким обраним, удосконалюється тільки довготривалим досвідом». Як приклад він наводить промову на відкритті нового 1842 академічного року, знаменитого французького професора Армана Труссо.

Говорячи про наукову клінічну медицину, перший київський професор-терапевт Ф.С. Цицурін наголошує: «Напрямок сучасного медичного вчення може називатися здебільшого досвідченим, а отже таким, що найбільше намагається не знищити – як це думають деякі – а підсилити право громадянства досвідченості». То ж Федір Степанович окремо досить детально зупиняється в своїй лекції на суті терміну «медична досвідченість». Він стверджує: «Досвідченість ... є вміння застосовувати як власні, так і чужі спостереження, вибираючи з них ... корисне застосування; або, кажучи іншими словами: досвідченість є мистецтво – на основі теоретичних знань здійснювати вдаль застосування з того, що ми бачили та знаємо, до того, що складає предмет вашого теперішнього дослідження». За цього молодий доктор медицини застерігає від того, що «слово досвідченість крутиться на язиці у всіх Лікарів, а досить небагатьом спадає на думку, що в цьому слові ховається часто велика містифікація, за якою – неучтво й шарлатанство». Зважаючи на те, що «досвідченість» – «багатозначне слово, з якого беруть свій початок усі медичні істини і всі помилки», Федір Степанович дає чіткі рекомендації щодо його ефективного застосування. Він прямо й безапеляційно вказує: «Необхідною умовою досягнення досвідченостю своєї належної значимості є поєднання потрібного запасу теоретичних знань і прискіпливого критичного судження», бо «можна бути все життя Лікарем і не мати досвідченості; ... можна бачити мільйони хворих і не мати досвідченості».

Відповідно до основного завдання, що чітко визначено самою назвою лекції, родоначальник Київської школи внутрішньої медицини Ф.С. Цицурін детально зупиняється на «клінічному вченні». При цьому питанням викладання клінічної медицини він відводить чільне місце. «Позначивши головними рисами недоліки попереднього та переваги новітнього медичного вчення в Діагностиці, Етіології й Терапії, звернемо тепер увагу на практичне застосування теоретичних знань – до клінічного вчення як до головного предмета наших занять, і подивимось, який шлях залишається нам обрати, щоб виправдати ті переваги новітнього вчення, за які ми заступаємось, яким обов'язком повинен, перш за все, перейматися клінічний Викладач і його слухачі», – ось так логічно, а від того легко й зрозуміло, Федір Степанович переходить до безпосереднього розгляду питань викладання

клінічної медицини. Родоначальник Київської школи внутрішньої медицини одразу ж конкретизує її виключно важливу роль у системі медичної освіти: *«Наскільки справедливою є думка про те, що першим і головним обов'язком Лікаря є лікування хворих, настільки ж хибним є виведений звідти висновок, за яким Клініка є тільки практичним застосуванням теоретичних знань, набутих у Терапії. Клініка є застосування всіх знань, які входять до складу медичної освіти. Анатомія та Фізіологія, Загальна Патологія та Семіотика, Терапія, Фармакологія й Фармація – усе тут знаходить своє місце»*.

Цицурін Федір Степанович єдиний хто мав належну фахову підготовку із внутрішньої патології на щойно заснованому медичному факультеті Київського університету святого Володимира. І він, як завідувач та ординарний професор заснованої ним окремої кафедри терапії, подає в своїй вступній лекції напрощуд чітку концепцію цілісної системи клінічного викладання. Стиль викладення – легкий, усе аргументується чітко й зрозуміло. Для початку він влучно визначає основну мету й завдання клінічної медицини та її викладання. Оскільки, тут годі краще сказати за Федора Степановича, то наводимо тільки прямі цитати. Як людина конкретної дії, він, перш за все, визначає безпосереднє завдання наставника: *«Перший обов'язок клінічного Викладача – показати своїм слухачам, як потрібно досліджувати хворих, як збирати явища для складання правильних уявлень щодо хвороби»*. А далі він таким чином подає основні завдання, на виконання яких спрямоване клінічне викладання. *«...Лікування хворих – головна й кінцева мета занять Лікаря»* і саме для цього *«... Усе, що Діагностика, Патологія та ретельне спостереження за перебігом хвороби відкривають нам правильного й позитивного, має бути взятим до уваги»*, – безапеляційно проголошує Федір Степанович. Потім він підкреслює: *«... Але цього мало, тут більше, ніж деінде, ... потрібно обособлювати (індивідуалізувати) стан хворого»*, то ж *«... недостатньо визначити природу хвороби, потрібно вміти спостерігати її»* та бачити *«...важливу відмінність тих явищ, які відбуваються внаслідок здійсненого лікування ...»*. Яка різниця відмінності від сповідуваного на той час багатьма клініцистами нігілістичного підходу? І вже тільки після чітко визначеного із позицій гуманізму основного в лікарській діяльності молодий доктор наук веде мову про конкретні підходи до підготовки фахівця із лікарської справи та формування в нього клінічного мислення. Говорячи безпосередньо про організацію клінічного викладання, Цицурін Ф.С. справедливо відмічає: *«Уміння користуватися своїми знаннями, яке ми будемо називати технічною частиною Лікарської Науки, набувається*

тільки практично й до того ж тільки в Клініці», бо *«Аускультацию, отже, як і більшу частину фізичної Діагностики, неможливо вивчати з книг»*. Зазначивши, що *«У Медицині, як і в усіх інших Науках, необхідна поступовість, ретельна послідовність під час переходу від простого до більш складного»* і *«корисно для початківця лікувати прості форми хвороби»*, він визначає: *«Суттєвий недолік переважної частини клінічних закладів полягає в тому, що в них немає необхідного підрозділу для тих, хто тільки-но починає займатися практичною Медициною, і для тих, хто здобув уже невеликий навик. Нижчі та вищі курси відвідують Клініку зазвичай в один і той же час, тоді як заняття їх мають бути зовсім різними. Організація двох Клінік чи принаймні розподіл однієї на вищу та нижчу, як це зроблено в деяких Німецьких Університетах, є доцільним із метою поступового заняття Практичною Медициною»*. І далі резонно пропонує: *«На нашу думку, загальна Діагностика й клінічна Пропедевтика повинні бути початковими предметами для слухача, що береться до практичних занять»*. Правильність такого підходу підтвердило життя й сьогодні це є аксіомою в клінічному викладанні.

Молодий доктор медицини аргументовано зазначає: *«Головний обов'язок учня – засвоєння відчуттів, про що так багато у свій час повторював Корвізар і що було доведено в нього до такої досконалості. Постійні вправи для органів чуття є першою умовою для цього. Учень повинен навчитися: правильно бачити, слухати, сприймати на дотик, а за необхідності застосовувати для пізнання явищ, які перед ним постають, і смак, і запах, одним словом: йому потрібно, перш за все, ознайомитися з об'єктивними методами й дослідженнями, а все це ґрунтується на правильному використанні органів чуття»*. Федір Степанович у своїй лекції також робить важливі зауваження щодо методології засвоєння практичних навичок. Перший київський професор терапії, який вдосконалював прийоми аускультативної у клініці «Великого Аускультатора» (Йозефа Шкоди) пише: *«Я наводжу тут власне аускультативні явища, які не тільки нелегко виявляти в кожному конкретному випадку, але дуже часто від цього виявлення залежить найголовніша частина Діагностики. А між іншим, скільки разів доводилось мені бачити, як аускультуючий починав свій перший досвід із хворого, стражденного на «запалення легень»*. *Запитаєте ви такого аускультатора, чи прислухався він до дихання здорових людей, чи знає він усі його відтінки, різні щодо віку, статури людини тощо? ... спитаєте якогось молодого Лікаря – нехай він вам покаже точні межі серця та печінки на живій людині; не кажу*

кожен, але хтось задумается при цьому вже й тому, що це буде перший досвід у його житті». Будучи глибоко переконаним у тому, що в лікарській практиці важливим «є застосування всіх знань, які входять до складу медичної освіти», родоначальник Київської школи внутрішньої медицини прямо вказує, що такі знання повинні подаватись майбутньому фахівцю із лікувальної справи з позицій вимог його майбутньої діяльності. *«Топографічна Анатомія в такому вигляді, як її викладають сьогодні, здебільшого з досить штучними розподілами на ділянки (regiones), із такими описами меж кожного органа, які не можуть бути для нас настановами при дослідженні живої людини, – така топографічна Анатомія недостатня для Клініциста»*, – зауважує він. Сам процес клінічного викладання молодий доктор медицини визначає як надскладний: *«...настановити метод клінічного викладання, визначити йому теперішні межі, а головне – бути вірним цій настанові, справа не з легких»*. Показовим є те, що чітко та аргументовано викладені родоначальником Київської школи терапевтів засади клінічної медицини ґрунтуються не тільки на новітніх досягненнях науки кінця першої половини XIX століття, а й на гуманізмі. Федір Степанович на відміну від нігілістичного підходу такої популярної тоді в Європі терапевтичної школи Й. Шкоди визначає лікувальний процес *«першим і головним обов'язком Лікаря»*. Як бачимо, основи гуманістичної традиції Київської школи внутрішньої медицини мають давні витoki.

Говорячи про проблеми клінічного викладання, перший київський професор-терапевт Ф.С. Цицурін випереджуючи свій час, дає прогнози щодо перспектив майбутнього клінічної медицини: *«У всі часи Лікарі вважали за необхідне робити точне дослідження головних явищ у хворому організмі, якими є: зміни температури тіла, дихання, мови, пульсу тощо. Наразі способи наших обстежень суттєво збагатились завдяки винайденню деяких пристроїв, які значно розширюють можливості наших органів чуття. Таким чином, ми не задовольняємось простим оглядом, а закликаємо на допомогу в потрібних випадках дзеркало, збільшувальне скло, мікроскоп. ... Під час дослідження виділень (excreta) ми не обмежуємось лише їх фізичними якостями, а вдаємося до засобів Хімії тощо. Тільки за належного знання всіх цих способів дослідження, тільки за правильного їх застосування й може бути виконана найголовніша частина Діагностики»*. Ось так ще в кінці першої половини XIX сторіччя засновник першої окремої кафедри терапії в Київському університеті святого Володимира визначив виключну важливість уміння правильно застосувати та інтерпретувати

ти в клінічній практиці результати лабораторно-інструментальних методів. Але при цьому, очевидно передбачаючи можливість тотального домінування лабораторно-інструментальної діагностики в клінічній практиці в майбутньому, він іще в період її становлення попереджає: *«... не в перевагах того чи іншого методу знаходяться всі таємниці лікарської Діагностики, а в умінні користуватися ними в кожному конкретному випадку»*. І на закінчення відданий дослідному пізнанню Федір Степанович констатує: *«Закінчується хвороба смертю, Патологічна Анатомія відкриває нам нове джерело, частково для перевірки нашої думки про хворобу й призначений план лікування, частково для пояснення, можливо, не розпізнаного за життя, незважаючи на найретельніше дослідження. Лікарські помилки в цьому разі можуть принести нам велику користь, якщо тільки ми не соромимося зізнатися в них і перетворити їх на предмет нового навчання ...»*.

Лекція родоначальника Київської школи внутрішньої медицини Цицуріна Федора Степановича *«Вступ до курсу приватної терапії, семіотики та клініки внутрішніх захворювань»* беззаперечно засвідчує, про те, що ним у кінці першої половини XIX сторіччя чітко визначено струнку організацію всієї медичної освіти на основі саме *«клінічного вчення»*. Наукову методологію та дослідне пізнання молодий доктор медицини однозначно визнає безпосередніми інструментами лікарської справи. При цьому перший київський професор-терапевт переконливо доводить те, що лікарська справа як галузь діяльності людини здатна реалізуватись і бути успішною тільки за гармонічного поєднання методології наукового пізнання світу із практичною діяльністю на засадах гуманізму. Усе викладене в його лекції в 1845 році про клінічне викладання є актуальним і в сьогоденній підготовці інтерністів.

Більшість із задекларованого в лекції Федора Степановича давно стало прописними істинами в підготовці фахівців із лікувальної справи. А от чітко визначені ним особливості статусу *«Клінічного Викладача»* та специфіка клінічного викладання потребують упровадження й у наші часи. І дійсно, дивною є ситуація, коли й авторами методичної літератури [13, 14] для підготовки із педагогіки фахівців із клінічних кафедр і викладачами на факультеті вдосконалення є спеціалісти, що не мають лікарського фаху. Відповідно, вони не знають особливостей і тому не можуть належним чином сприймати специфіку клінічного викладання, а їх кооперація із викладачами базових клінічних кафедр далеко не завжди є плідною. Це створює непрості проблеми та знижує ефективність перепідготовки клінічних викладачів на факультетах підвищення кваліфікації.

Викладена в лекції ординарного професора медичного факультету Імператорського київського університету святого Володимира Федора Степановича Цицуріна глибина філософії клінічного мислення забезпечує її незмінну актуальність й в епоху запровадження в клінічну медицину новітніх досягнень науково-технічної революції. Звичайно, можливості технічних засобів навчального процесу у ХХІ сторіччі фантастично відрізняються від тих, що існували у ХІХ сторіччі. Зрозуміло, що при вивченні анатомії та гістології необхідно якомога ширше застосовувати трьохвимірну (3D) графіку – це не тільки спростить засвоєння неймовірно великого обсягу матеріалів, а й підготує до належного сприйняття та правильного трактування результатів комп'ютерної й магнітно-резонансної томографії. Давно вже потрібно на перших етапах використовувати магнітофонні та цифрові записи шумових феноменів функціонування внутрішніх органів не тільки для засвоєння, а й для контролю навиків із аускультатії та перкусії. При цьому бажано б і сам процес засвоєння клінічних навиків здійснювати із врахуванням закономірностей фізіології людської пам'яті. Усталені тематичні збірки електрокардіограм, рентгенограм, гемо- та гістограм тощо у цифровому вигляді здатні значно підвищити ефективність навчального процесу. Усе це не тільки розширює можливості та комфортність набуття якісних знань і навиків, а й підвищує об'єктивність контролю та визначення засвоєного рівня знань. А фантастичне розширення можливостей поширення інформації в епоху ІТ-технологій значно підвищує роль самоосвіти. То ж давно назріло й питання визначення широти подачі лекційного курсу та гармонізації співвідношення при викладанні клінічних дисциплін їх проблемної, пояснювально-демонстративної й постановочної тематики. Лекційний курс при вивченні клінічної медицини має бути спрямований, перш за все, на формування клінічного мислення. Він повинен здійснюватись представленням клінічного випадку конкретного захворювання із викладенням підходу до його повноцінного трактування з акцентом на діагностиці, клініці, диференціальній діагностиці, лікуванні, *diagnosis ex euntibus*, прогнозі, вторинній профілактиці та соціальній реабілітації. А вся сама сучасна інформація, дякуючи сучасним ІТ-технологіям, є доступною. То ж на сьогодні серед завдань «Клінічного Викладача» власне передача слухачам навиків уміння належним чином користуватись такими технологіями є дуже важливою. Але все це тільки інструменти для досягнення основної мети «клінічного викладання». У підсумку тільки «Клінічний Викладач» може сформувати клінічне мислення й передати досвід належного застосування в лікарській практиці набутих навіть за допомогою

самих новітніх технологій навиків. Незмінний алгоритм їх належного застосування Федір Степанович фундаментально визначив у своїй лекції ще майже два сторіччя тому: *«... починаючи з перших елементів хвороби, із її ознак (Симптоматологія), піднімаючись поступово до їх сучасного значення та об'єднуючи їх у відомі групи (Семіотика), пояснюючи їх залежність і зв'язок з органічним субстратом (Патологічна Анатомія) і всі сприятливі тому внутрішні й зовнішні впливи (Патогенез), збираючи на решті з них щось ціле (Діагностика), ми йдемо одним і тим же шляхом – шляхом анатомо-фізіологічним: тому, що хвороба та здоров'я по суті є тільки різними сторонами одного й того ж життя, яке перебігає за одними і тими ж законами»* і далі: *«І до розпізнавання хвороби – на цьому не закінчуються ще всі обов'язки Лікаря. Тільки постійне та ретельне спостереження може ознайомити нас із тим ходом, коли на решті на основі семіотичних знань і точних досліджень ми визначили хворобу, з різними змінами, яких вона набуває у своєму перебігу, зважаючи на особливості хворого, вік, стать, конституцію тощо»*.

Родоначальник Київської школи внутрішньої медицини ординарний професор-терапевт Ф.С. Цицурін не тільки проголошував, а й обіймаючи посади декана медичного факультета, директора Університетської терапевтичної клініки та завідувача кафедри терапевтичної клініки й семіотики медичного факультету, наполегливо впроваджував належні засади клінічного викладання. Серед лекційного курсу Федора Степановича особливо популярними були ті, де висвітлювалися критичні огляди повчальних клінічних випадків. Він приділяв важливе значення «поліклінічному викладанню» й саме йому належить пріоритет у відкритті при Університеті амбулаторії. Як керівник Університетської терапевтичної клініки він запровадив за правило розтин померлих хворих з обов'язковим аналізом патологоанатомічних даних. Свої знання та ідеї Федір Степанович Цицурін харизматично та щедро передавав вихованцям медичного факультету Київського університету святого Володимира. Серед його відомих учнів доктори медицини А.І. Слободзінський, Л.К. Горєцький, Л.А. Маровський. Закладений у середині ХІХ сторіччя першим київським професором-терапевтом надійний фундамент у підвалини викладання внутрішньої медицини в Київському університеті святого Володимира забезпечив успішне становлення та розквіт у кінці ХІХ – першій половині ХХ сторіччя Київської школи терапевтів. Її славетні представники – В.П. Образцов, М.Д. Стражеско, Ф.Г. Яновський – стали фундаторами української терапевтичної школи. Закладена Федором Степановичем традиція

ввідних лекцій у внутрішню медицину живе не тільки в сьогоденні Київської школи [15]. Викладена у лекції «Вступ до курсу приватної терапії, семіотики та клініки внутрішніх захворювань» родоначальником Київської школи внутрішньої медицини ординарним професором терапії Федором Степановичем Цицурінім глибина філософії клінічного мислення та проголошені ним принципи гуманізму набувають фундаменталь-

ної актуальності в сьогоденні проблем загальносоматичної та інфекційної захворюваності, що гостро постали перед людством незважаючи і на суттєвий науково-технічний прогрес, здатний не тільки змінити спосіб нашого життя, але й саму сутність відтворення генетичного коду в просторі та часі, і самі глибокі пізнання в екологічній медицині, геронтології, біоартроніці, хронобіології, молекулярній біології та генній інженерії.

Список використаної літератури

1. Цицуринь Ф. Вступленіє въ курсъ Час тной Терапії, Семіотики и Клиники внутреннихъ болезней [Текст] / Ф. Цицуринь. – Журналъ Министерства Народнаго Просвещенія. – 1845. – Ч. XLV, отделение II. – С 130-168.
2. Цицурін Ф.С. Вступ до курсу приватної терапії, семіотики та клініки внутрішніх захворювань (гармонізований варіант) [Текст] / Ф.С. Цицурін. – Практикуючий лікар, №2, 2014. – С. 13-25.
3. Дземан М.І. Вишновуємо 200-річчя з дня народження родоначальника Київської школи внутрішньої медицини професора-терапевта Федора Степановича Цицуріна [Текст] / М.І. Дземан. – «Новости медицины и фармации» №13-14 (507-508), 2014. – С. 22-26.
4. Декани медичного факультету Університету Св. Володимира (Національного медичного університету імені О.О. Богомольця). 1841-1919: Біографічні нариси та бібліографія [Текст] / В.Г. Коляденко, Я.В. Цехмістер, О.П. Яворовський, І.М. Полякова / За ред. В.Ф. Москаленка. – К.: ВД «Авіцена», 2011. – 152 с.
5. Бородулин В.И. Факультетская терапевтическая клиника университета Св. Владимира: формирование Киевского научного центра отечественной терапии. Сообщение 1. Основание клиники. Ее первый профессор – Ф.С. Цицурин (1844-1857 гг.) Сообщение 2. Факультетская терапевтическая клиника Университета Св. Владимира [Текст] / В.И. Бородулин, В.П. Бревнов // Пробл. соц. гигиены и история медицины. – 1997. – №2. – С. 50-53; №3. – С. 48-51.
6. Бойчак М.П. История Киевского военного госпиталя. Киевский госпиталь – учебная и научная база медицинского факультета Университета Св. Владимира и Киевского медицинского института [Текст] / М.П. Бойчак. – К.: Пресса Украины, 2005. – 752 с.
7. История физических методов диагностики: Учебное пособие для студентов 1 и 3 курсов лечебного и медико-профилактического факультетов, проходящих подготовку по дисциплинам «История медицины» и «Пропедевтика внутренних болезней» (изд. 2-е, испр. и доп.) [Текст] / Н.Е. Ларинский, М.А. Бутков, А.В. Сахаров и др. / Под ред. д.м.н. М.А. Буткова. – Рязань: ГОУ ВПО «РязГМУ Росздрава», 2007. – 216 с.
8. Ларинский Н.Е. История физической диагностики в биографиях, портретах и фактах [Текст] / Н.Е. Ларинский, В.Н. Абросимов; «Ряз. гос. ун-т им. акад. И. П. Павлова» Министерства здравоохранения и социального развития РФ. – Рязань: РГМУ, 2012. – 448 с.
9. Свінціцький А.С. До дня народження першого київського професора-терапевта Федора Степановича Цицуріна [Електронний ресурс] / А.С. Свінціцький, Н.В. Динник // Режим доступу: http://www.ntu.edu.ua/podii-open.php?id_news=837
10. Дземан М.І. Федір Степанович Цицурін: погляд крізь сторіччя на постать першого київського професора-терапевта (частина II) [Текст] / М.І. Дземан. – Практикуючий лікар, №1, 2014. – С. 106-115.
11. Динник Н.В. Glorious personality of first Kiev professor of therapy Fedir S. Tsytsurin [Текст] / Н.В. Динник. – Український науково-медичний молодіжний журнал, спеціальний випуск. – 2011. – №1. – С. 224-225.
12. Макаренко І.М. Цицурін Федір Степанович [Текст] / І.М. Макаренко, І.М. Полякова // Біографічний довідник завідувачів кафедр та професорів Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця (1841–2001). – К.: Століття, 2001. – С. 178-179.
13. Мілерян В.Є. Методичні основи підготовки та проведення навчальних занять в медичних вузах (методичний посібник) [Текст] / В.Є. Мілерян. – Київ, «Хрещатик», 2004. – 80 с.
14. Максименко С.Д. Педагогіка вищої медичної освіти: підручник [Текст] / С.Д. Максименко, М.М. Філоненко – К.: «Центр учбової літератури», 2014. – 288 с.
15. Василенко В.Х. Введение в клинику внутренних болезней [Текст] / В.Х. Василенко. – АМН СССР. М. Медицина, 1985. – 256 с.

Надійшла до редакції 29.01.2015

FEDIR S. TSYTSURIN : A VIEW THROUGH THE CENTURIES ON THE FIGURE OF THE FIRST KYIV PROFESSOR -THERAPIST (PART V) M.I. Dzeman

Summary

The publication is dedicated to the 200th anniversary of birth of the founder of Kyiv School of Internal Medicine, the ordinary professor of Kyiv St. Volodymyr University Fedir S. Tsytsurin, the founder of principles and methods of health education on the basis of internal pathology.

Keywords: Fedir S. Tsytsurin, the first professor-therapist of medical school of Kyiv St. Volodymyr University, the 200th anniversary of birth.

*В.О. Мойсеєнко, І.П. Шостка,
Н.В. Тарченко*

*Національний медичний
університет ім. О.О. Богомольця,
м. Київ*

ВАРНАВА ДОБРОНРАВОВ: ЛІКАР ВІД БОГА

Резюме

У статті висвітлено сторінки життя та діяльності лікаря, благодійника, громадського діяча Варнави Добронравова, який працював в Університеті Св. Володимира, Олександрівській лікарні, опікувався хворими в будинку для бідних, був помічником лікаря-інспектора лікарського відділення Київського губернського управління, консультантом безкоштовної лікарні ім. Цесаревича Миколая для чорноробів, лікарем монастирської лікарні в урочищі Церковщина.

Ключові слова

Варнава Добронравов, лікар, благодійність, просвітництво, історія.

Історія зберігає чимало прихованих сторінок про людей, життя яких може бути прикладом для нинішнього покоління, про яких треба пам'ятати сучасним студентам-медикам. Мова йде про Варнаву Олексійовича Добронравова, який за освітою був акушер-гінекологом, але під впливом різних життєвих обставин став справжнім «сімейним лікарем», опікуючись хворими дітьми в притулку, ченцями в монастирі, недужими в лікарні для чорноробів тощо (фото 1).

Варнава Добронравов народився в 1848 році в дворянській сім'ї. У 1871 році закінчив медичний факультет Московського університету. Працював ординатором університетської клініки. У 1873 році захистив докторську дисертацію «О местном лечении послеродовых заболеваний». З 1875 року працював приват-доцентом кафедри акушерства та гінекології Московського університету, одночасно був лікарем-консультантом Голіцинської лікарні. Йому було 27 років і вже тоді його доля була пов'язана з благодійними справами допомоги нужденним, адже в Голіцинській лікарні безкоштовно лікували бідних людей, тут була і богадільня для невиліковних хворих. Успішний лікар, засновник і керівник власної жіночої клініки, яку відкрив у 1880 році, перспективний вчений у 1885 році залишає Москву і переїжджає до Києва, де впродовж наступних 30-ти років присвятив своє життя благодійній діяльності.

З 1885 року, обіймаючи посаду приват-доцента кафедри акушерства і жіночих хвороб Університету Св. Володимира, читав курс лекцій у барачному приміщенні Олександрівської лікарні. Збереглася

інформація про тематику лекцій, які читалися студентам університету: «Про нервовість жінок і виховні заходи, якими можна попередити і послаблювати її розвиток», «Гінекологія на XIII Міжнародному медичному з'їзді в Парижі в 1900 році, «Про взаємне співвідношення між жіночими і нервовими хворобами», «Судово-акушерські суперарбітріуми по Київській губернії за 12 років, з 1891-1903 рік», доповідь у Фізико-медичному товаристві

при Університеті Св. Володимира 6 листопада 1903 року. Загалом він надрукував понад 40 наукових праць, був членом багатьох наукових та філантропічних товариств, одним із засновників Товариства російських лікарів у пам'ять М.І. Пирогова.

Крім наукової діяльності, Варнава Олексійович проводив надзвичайно велику суспільну роботу, яка в основному була пов'язана з доброчинністю. Опікувався хворими в будинку для бідних, був помічником лікаря-інспектора лікарського відділення Київського губернського управління, консультантом безкоштовної лікарні імені Цесаревича Миколая для чорноробів, лікарем монастирської лікарні в урочищі Церковщина [2-5].

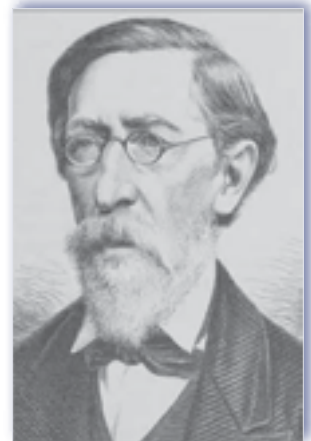


Фото 1. Лікар Варнава Добронравов – доктор медицини, приват-доцент Університету Св. Володимира.



Фото 2. Будинок, у якому був Сулимівський притулок для бідних, де лікував хворих Варнава Добронравов (м. Київ, вул. Лютеранська, 16), 2014 рік

Сулимівка

2 березня 1874 року Південно-Західним відділом Імператорського російського географічного товариства під головуванням Г.П. Галагана в Києві проводився одноденний перепис населення, який засвідчив наявність у місті двох богаділень, двох будинків опікування бідними, а також шести дитячих притулків. Найбільшим із цих закладів була так звана «Сулимівка», що була в підпорядкуванні Товариства для допомоги бідним, перейменованого пізніше в Київське благодійне товариство. Саме в Сулимівці, у будинку для бідних, упродовж 16 років лікував хворих Варнава Добронравов, незважаючи на свій високий науковий статус доктора медицини, спеціаліста з акушерства і гінекології (фото 2). Тут перебували хворі діти, люди похилого віку, чоловіки і жінки, хвороби були різноманітними,

лікарський профіль був доволі широким. Вражає широкий спектр діяльності вченого. Він був ініціатором створення в Сулимівці домашньої церкви [7].

Київське релігійно-просвітницьке товариство

Окремою сторінкою є діяльність Варнави Добронравова в Київському православному релігійно-просвітницькому товаристві. Київське релігійно-просвітницьке товариство було організовано групою професорів Київської духовної академії в листопаді 1893 року і спочатку іменувалося як Київське товариство поширення релігійно-моральної освіти в дусі Православної Церкви (фото 3).

Першим головою товариства був настоятель Св.-Володимирського кафедрального собору, професор Київської духовної академії протоієрей І. Корольков. Членами-діячами могли стати осо-



Фото 3. Будинок Київського релігійно-просвітницького товариства в Києві, початок XX ст.



Фото 4. Будинок, у якому знаходилося Київське релігійно-просвітницьке товариство (вул. Велика Житомирська, 9). Саме в цьому будинку мешкав і приймав хворих д-р медицини В. Добронравов. Пам'ятна дошка на будинку. Сьогодні тут знаходиться Міністерство регіонального розвитку, будівництва та житлово-комунального господарства України, 2014 рік.



Фото 5. Каплиця Скути Пречистої «Несподівана радість», початок XX ст.

би, які мали богословську освіту. Справами товариства керувала рада з восьми священників і чотирьох цивільних осіб, серед яких були доктор медицини В. Добронравов, виконувач обов'язків казначея, доктор медицини професор-дерматолог І. Нікольський. Членом ради товариства був професор-богослов Київської духовної академії А.І. Булгаков – голова сімейства Булгакових. Засідання товариства найчастіше проводилися в актовому залі Фундуклеївської гімназії по вул. Велика Володимирська, 20, оскільки впродовж тривалого часу власного приміщення воно не мало.

Київське православне релігійно-просвітницьке товариство мало на меті розповсюдження й зміцнення православної віри та моралі серед усіх верств населення на території Київської єпархії. У Київському православному релігійно-просвітницькому товаристві працювали комісії: видавнича, лекторська, а також господарський комітет. У 1904 році в товаристві нараховувалося 461 активний член. Активним членом товариства був Варнава Добронравов, який не тільки керував фінансами організації, але й читав лекції в різних установах Києва найрізноманітнішого просвітницького спрямування. Наприклад, знаходимо інформацію про недільне великопосне читання для народу, запропоноване членом Київського релігійно-просвітницького товариства, д-ром медицини В.О. Добронравовим, 22 березня 1904 року, лекцію про пияцтво і боротьбу з ним з науково-медичної точки зору, прочитану вченим від імені товариства в 1913 році тощо.

Завдяки своїй просвітницькій діяльності Київське православне релігійно-просвітницьке товариство набуло симпатії киян і авторитет у Міській управі. У 1898 році (після успішного будівництва церкви-школи на Юрковиці) Міська управа виділила товариству територію для будівництва будинку на вул. В. Житомирській, 9 [1]. У цьому будинку лікар Добронравов отримав житло і можливість приймати хворих (фото 4). 17 жовтня 1903 року митрополит

Київський і Галицький Феогност освятив будинок і храм на честь святителя Іоанна Златоуста, зведений Київським релігійно-просвітницьким товариством, при якому знаходилася каплиця Скиту Пречистої в ім'я ікони «Несподівана радість» (фото 5). Очевидно, саме тоді лікар Добронравов познайомився з настоятелем монастиря, що знаходився в Церковщині, і почав опікуватися маленькою лікарнею для ченців. Подальша його доля була пов'язана з урочищем Церковщина, що знаходиться в мальовничому куточку Києва, на 12 км південніше Лаври, недалеко від Обухівської траси. Не тільки численні відвідувачі Києва, а й самі кияни не підозрюють про існування цього привабливого і рідкісного за красою місця, в якому начебто схований від людського ока Скит Пречистої. «Тут все цікаво найвищою мірою: доля цього священного місця, звичаї іноків, особливості природи і ті предмети, які сповнені історичного та археологічного значення», – так писала про Церковщину газета «Киевлянин» у 1909 році [8].

Урочище Церковщина

Як свідчать архівні матеріали [6], у монастирі була маленька лікарня імені Св. Апостола Варнави, де лікував хворих відомий на той час приват-доцент Університету Св. Володимира, доктор медицини, дійсний статський радник Варнава Олексійович Добронравов. В архіві монастиря збереглося фото, на якому лікар Добронравов сидить серед 3-х насельників Скиту біля мазанки, вкритої солом'яною (фото 6). Фото було надано в дар історикам, дослідникам Церковщини, співробітникам музею «Київ Підземний» отцем схиархимандритом Серафимом (Соболевим), який під кінець свого життя був настоятелем Свято-Духівського скиту на Троєщині. Саме о. Серафим стверджує, що на фото зображений В. Добронравов.

28 квітня 1915 року Варнава Олексійович помер. Надзвичайно зворушлива історія знаходження місця поховання добродійного вченого. На початку 90-х років XX століття в Скиті Пречистої почалися



Фото 6. Доктор В. Добронравов із насельниками монастиря.



Фото 7. На березі невеликого озера, дзеркально відбиваючись у воді, білосніжна Свято-Микільська церква, 2014 рік.



Фото 8. Могила В.О. Добронравова в Скиті «Різдва Пресвятої Богородиці» Свято-Покровського Голосіївського чоловічого монастиря, 2014 рік.



Фото 9. Фрагмент могили В. Добронравова.

археологічні дослідження співробітників музею історії Києва (фото 7). Завдяки пошуковим роботам вчених стало відомо, що професора поховали на цвинтарі скита, який був облаштований у Гадючому проваллі. Із плином часу цвинтар був зруйнований. Плита і стела з могили професора були скинуті зі свого місця і тривалий час (на рубежі 80-90-х років ХХ століття) сірі та брудні лежали на західному схилі пагорба Феодосієвої печери. У 1992 році реставровану першу частину пам'ятника – плиту з сірого граніту з висіченим на ній хрестом і надписом про лікаря-доброчинця, який заповів скиту свій капітал на утримання лікарні ім. Св. Ап. Варнави – поклали на перехрестя доріг поблизу Антонієвої купальні.

Друга частина надгробка (стела) – із чорного граніту, увінчана колись хрестом, у вигляді столика з похилою верхньою частиною і розкритою книгою, на розвороті якої приведені євангельські слова «Придите ко Мне вси труждающиеся и обремененнии, и Аз упокою Вы» (Мф.:11:28) (фото 8, 9). Її перенесли до першої частини надгробка в 1998 році.

Таким чином, пам'ятник опинився в центрі святого місця як символ милосердя та благодійності справжнього лікаря. Сюди приходять кияни, паломники з різних куточків України, люди молодого і похилого віку, приносять на могилу квіти, моляться, звертаються до великого лікаря, як до святого. І це є символічно.

Список використаної літератури

1. Будинки Київського православного релігійно-просвітницького товариства 1903, в якому працювали Богдасhevський Д.І., Гроссу М.С. [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <http://pamyatky.kiev.ua/streets/velika-zhitomirska/budinok-kiyivskogo-pravoslavnogo-religiyno-prosvitnitskogo-tovaristva-1903-v-yakomu-pratsyuvai-bogdashevskiy-d-i-grossu-m-s>
2. Велика Житомирська вул. [Електронний ресурс]. – Режим доступу: http://www.pslava.info/Kyiv_VelykaZhytomirskayaVul,87228.html
3. Добронравов [Електронний ресурс] // Большая биографическая энциклопедия. – Режим доступу: http://dic.academic.ru/dic.nsf/enc_biography/21556
4. Добронравов Варнава Алексеевич [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <http://www.vehi.net/brokgauz/all/036/36744.shtml>
5. Дятлов В. Один день історика [Текст] / В. Дятлов // Отрок. – 2014. – №3. – С. 21-25.
6. Дятлов В. Церковщина [Текст] / В. Дятлов // Повесть о забытой киевской святыне. – К., 2001. – С. 274-275.
7. Сулимовка [Електронний ресурс]. – Режим доступу: www.oldkyiv.org.ua/data/sulimovka.php?lang=ru
8. Щуцкий М.М. Скит в «Церковщине» [Текст] / М.М. Щуцкий // Киевлянин. – 1909. – 21 с.

Надійшла до редакції 25.08.2014

VARNAVA DOBRONRAVOV: HEAVEN-BORN PHYSICIAN
V.O. Moiseienko, I.P. Shostka, N.V. Tarchenko

Summary

The article highlights the life and work of physician, philanthropist and social activist Varnava Dobronravov, who worked at the St. Volodymyr University, in the Alexander Hospital; took care of patients in homes for the poor, was an assistant of inspector of Kyiv Provincial Medical Department, a consultant at a public hospital for laborers, a physician at a monastery in the Tserkovschina tract.

Keywords: Varnava Dobronravov, physician, charity, education, history.



21-23 квітня 2015р.

ХІ ЛЬВІВСЬКИЙ МЕДИЧНИЙ ФОРУМ

МЕДИЧНА ВИСТАВКА

«ГалМЕД: здоров'я та довголіття»

Мета Форуму – представлення нових технологій, матеріалів, обладнання, інструментарію та фармацевтичних препаратів в галузі медицини, демонстрація сучасних методик лікування, обмін досвідом між спеціалістами різних регіонів України та зарубіжжя.

Форум та виставка – це захід, куди з'їжджаються науковці, спеціалісти в різних галузях медицини, представники відомих фірм-виробників. За роки свого існування саме ця виставка стала ідеальним місцем для просування новинок в галузі медицини, методик лікування та передових технологій.

В рамках Форуму буде проведено ряд науково-практичних конференцій, лекторіїв, майстер-класів, практичних демонстрацій нових технологій та матеріалів в галузі медицини за участю провідних спеціалістів та відомих фірм-виробників.

Тематичні дні Форуму:

21 квітня - Науково-практична конференція «Проблемні питання педіатричної допомоги в практиці сімейного лікаря в умовах реформування охорони здоров'я»

22 квітня - Науково-практична конференція «Стандартизація роботи медичних сестер закладів охорони здоров'я»

22 квітня - Науково-практична конференція «Моніторинг якості лабораторних досліджень»

23 квітня - Науково-практична конференція «Профілактика лікування та реабілітація в практиці сімейного лікаря»

Львівський медичний форум внесений в реєстр медичних виставок та реєстр з'їздів, конгресів, симпозіумів, науково-практичних конференцій, які проводитимуться у 2015 році.

Оргкомітет Форуму буде радий бачити Вас серед його учасників.

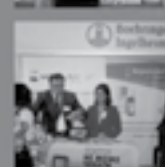
З повагою,
від імені організаційного комітету
Львівського Медичного Форуму
Медичної виставки:

«ГалМЕД: здоров'я та довголіття»

Н.М. Лозицька
ПрАТ «Гал-ЕКСПО»®



Тел.: (032) 297-13-69,
(067) 67-114-36
www.galexpo.com.ua



Уважаемые коллеги!

Имеем честь пригласить Вас принять участие в работе ежегодной
VIII научно-практической конференции с международным участием
«СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ РАЦИОНАЛЬНОГО ПИТАНИЯ»,

которая пройдет 15 мая 2015 г. в большом конференц-зале Национальной академии наук Украины по адресу:
г. Киев, ул. Владимирская, 55

Конференция внесена во Всеукраинский реестр съездов, конгрессов, симпозиумов и научно-практических конференций, которые будут проведены в 2015 году (№108).

Мероприятие ориентировано на широкую медицинскую аудиторию диетологов, гастроэнтерологов, терапевтов, педиатров, аллергологов, эндокринологов, других специалистов сферы здравоохранения.

С учетом Ваших пожеланий запланировано проведение интересных и актуальных докладов, лекций, симпозиумов.

Ознакомиться с научной программой конференции можно на интернет-сайте Ассоциации диетологов Украины и Украинского НИИ питания: www.uda.in.ua, www.nipitan.com.ua



HERBALIFE.

Генеральный партнер конференции

По организационным вопросам просьба обращаться к секретарю конференции Мартынуку Александру Аркадьевичу.

ОРГАНИЗАТОРЫ:

Министерство здравоохранения Украины
Национальный медицинский университет
им. А.А. Богомольца
Ассоциация диетологов Украины

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ:

Электронная почта: gaster@yandex.ru
Тел.: моб. 050365 70 27
Тел.: городские: +38 (044) 264 50 21,
+38 (044) 264 51 21.

Надеемся на вашу заинтересованность и активное участие в работе конференции!

С наилучшими пожеланиями,

Глава оргкомитета конференции, Главный диетолог МОЗ Украины

О. В. Швец

Ответственный секретарь

А. А. Мартынуку

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
НАЦІОНАЛЬНА МЕДИЧНА АКАДЕМІЯ ПІСЛЯДИПЛОМНОЇ ОСВІТИ ІМ. П.Л. ШУПИКА
ДЕРЖАВНИЙ НАВЧАЛЬНО-НАУКОВО-МЕТОДИЧНИЙ ЦЕНТР ПАЛІАТИВНОЇ ТА ХОСПІСНОЇ МЕДИЦИНИ
КАФЕДРА ПАЛІАТИВНОЇ ТА ХОСПІСНОЇ МЕДИЦИНИ

Паліативна та
хоспісна
медицина



ТРЕТЯ ВСЕУКРАЇНСЬКА
НАУКОВО-ПРАКТИЧНА КОНФЕРЕНЦІЯ
«АКТУАЛЬНІ ПИТАННЯ ПАЛІАТИВНОЇ ТА
ХОСПІСНОЇ ДОПОМОГИ В УКРАЇНІ»

Шановні колеги!

Повідомляємо Вас, що **23-24 квітня 2015 р.** у м. Києві відбудеться

Третя Всеукраїнська науково-практична конференція
«Актualityні питання паліативної та хоспісної допомоги в Україні».

НАУКОВА ТЕМАТИКА КОНФЕРЕНЦІЇ:

- Організаційні аспекти розвитку системи паліативної та хоспісної допомоги в Україні.
- Контроль хронічного болю та питання симптоматичного лікування паліативних пацієнтів.
- Оптимізація формулярного асортименту лікарських засобів, що використовуються у паліативній та хоспісній медицині.
- Проблемні питання організації та фармацевтичного забезпечення паліативної та хоспісної допомоги в Україні.
- Перспективи підготовки професійних кадрів для надання паліативної та хоспісної допомоги.
- Адміністративно-правове регулювання паліативної допомоги в Україні.

З поточних питань участі в роботі Конференції пропонуємо Вам звертатися до Секретаріату Конференції:

відповідальна особа: голова секретаріату Бабійчук Ольга Михайлівна;

контактні телефони: +38 (044) 205-48-61; (063) 822-65-25;

e-mail: info@palliativecare.gov.ua



XVI НАЦІОНАЛЬНИЙ КОНГРЕС КАРДІОЛОГІВ УКРАЇНИ

Вельмишановні колеги!

Запрошуємо Вас взяти участь у XVI Національному конгресі кардіологів України, який відбудеться 23-25 вересня 2015 року.

Цьогорічною темою Конгресу буде проблема стресу та серцево-судинних захворювань. У межах Конгресу проходитимуть пленарні засідання, на яких будуть представлені доповіді та лекції відомих вітчизняних та зарубіжних вчених, проведені секційні засідання, майстер-класи, симпозиуми, семінари, під час яких будуть висвітлені основні питання сучасної кардіології.

Уже стало доброю традицією проведення Спільного засідання Європейського товариства кардіологів та Асоціації кардіологів України, а також VIII Українсько-Французького форуму за участю провідних кардіологів України та Франції.

Традиційно буде проведений конкурс стендових доповідей та конкурс молодих вчених, організована виставка сучасних лікарських засобів, виробів медичного призначення і спеціалізованих видань.

Запрошуємо Вас до активної співпраці в організації XVI Національного конгресу кардіологів України. Чекаємо від Вас пропозиції у формуванні програми та тез доповідей на адресу оргкомітету.

Дякую за підтримку. З повагою,
Президент Асоціації кардіологів України
Директор ДУ «ННЦ «Інститут кардіології
імені академіка М.Д. Стражеска» НАМНУ»
Академік НАМН України, професор В.М. Коваленко

КОНГРЕС БУДЕ ПРОХОДИТИ В НСК «ОЛІМПІЙСЬКИЙ»

(вул. Велика Васильківська, 55 – метро Олімпійська, Палац спорту)

Конгрес проводиться згідно з реєстраційним посвідченням № 394 УкрІНТІ від 01.07.2014 р. щодо заходів, затверджених на 2015 р. МОЗ та НАМН України



ОСНОВНІ НАУКОВО-ПРАКТИЧНІ НАПРЯМКИ КОНГРЕСУ

- стрес та серцево-судинні хвороби
- гострий інфаркт міокарда та питання реабілітації
- атеросклероз та ішемічна хвороба серця
- артеріальна гіпертензія
- інтервенційна кардіологія
- легенева гіпертензія
- кардіохірургія
- хвороби міокарда, ендокарда та перикарда
- аритмологія та електрофізіологія
- функціональна діагностика та ехокардіографія
- гостра та хронічна серцева недостатність
- метаболічний синдром
- дитяча кардіологія
- профілактична кардіологія
- експериментальна кардіологія та фундаментальні дослідження
- медико-соціальні аспекти кардіології

Форма участі

Усна доповідь, доповідь на конкурсі молодих вчених, стендова доповідь, тези

Правила оформлення тез

1. Тези оформляються на 1 стор. (A4), шрифт Times New Roman, 12 пт, через 1 інтервал. Мова українська, російська, англійська.

2. Структура тез: назва публікації (заголовними літерами, жирним шрифтом); прізвища та ініціали авторів; заклад, в якому проводилося наукове дослідження, місто.

3. Текст тез повинен включати: мету дослідження; методи дослідження; отримані висновки, результати (усі аббревіатури повинні мати розшифровку).

4. Тези приймаються в електронному вигляді у форматі Word на електронну адресу org-vavilova@yandex.ru. В одному файлі повинні міститися одні тези. Назва файлу, під яким буде збережена робота, оформляється так: прізвище, ініціали першого автора, назва населеного пункту, порядковий номер роботи.

Адреса оргкомітету: 03680, Київ-151, вул. Народного ополчення, 5 ДУ «ННЦ «Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска» НАМНУ» Оргкомітет XVI Національного конгресу кардіологів України

Тел. для довідок: 2497003 Факс: 2497003, 2754209

E-mail: stragh@bigmir.net

Сайт: www.strazhesko.org.ua



ОХОРОНА ЗДОРОВ'Я

24-та Міжнародна медична виставка

Виставка №1 для професіоналів

Співорганізатор: Міністерство Охорони Здоров'я України



29 вересня-1 жовтня`2015

МВЦ • Київ • Броварський пр-т, 15

www.publichealth.com.ua

Ваше запрошення



24 Міжнародна медична виставка

ОХОРОНА ЗДОРОВ'Я



Додаткові запрошення на сайті виставки www.publichealth.com.ua

ЗАПРОШЕННЯ

НЕ ДЛЯ ПРОДАЖУ

29 вересня-1 жовтня

МВЦ • Київ • Броварський пр-т 15
(М) «Лівобережна»

Виставка працює:

29-30.09 – 10:00-18:00

01.10 – 10:00-17:00

На одній площадці з:



Міжнародна виставка та конференція
МЕДИЧНОГО ТУРИЗМУ

Організатор:

PREMIER



ДП «Прем'єр Експо»
Тел.: +380 44 4908645
E-mail: Prp@premier.com.ua