

ПРАКТИКУЮЧИЙ ЛІКАР

**ПРАКТИКУЮЩИЙ ВРАЧ
THE PRACTITIONER**

Спеціалізоване видання для медичних
та фармацевтичних працівників

ПРАКТИКУЮЧИЙ ЛІКАР

ТОМ 7, № 2 (26), 2018

Заснований у 2012 році

Періодичність виходу — 4 рази на рік

*Реєстраційне свідоцтво
серія KB №18599-7399 Р
від 18.01.2012 р.*

Усі права стосовно опублікованих статей залишаються за редакцією. Відповідальність за достовірність, добір та викладення фактів у статтях несуть автори. Передрук можливий із посиланням на джерело. Правову відповідальність за розміщення, зміст, достовірність та графічне відтворення рекламно-інформаційних матеріалів про лікарські засоби чи пристрої несе виробник, дистриб'ютор або інша структура, яка надала відповідні матеріали. До друкування приймаються рецензовані наукові матеріали, які відповідають вимогам до публікації у виданні.

*Підписано до друку 29.06.2018 р.
Формат 60х84 1/8. Друк офсетний.
Папір крейдяний. Наклад 13100 прим.*

*Видається за наукового сприяння
НМУ ім. О.О. Богомольця.
Рекомендовано до друку Вченою радою
стоматологічного факультету
НМУ ім. О.О. Богомольця,
протокол №11 від 14.06.2018 р.*

Адреса редакції:
Кафедра внутрішніх хвороб
стоматологічного факультету
НМУ ім. О.О. Богомольця,
вул. В. Винниченка, 9, м. Київ, 04053.
Телефон: (044) 486-49-80, 486-19-55
Факс: (044) 486-56-29
E-mail: vm3@nmu.ua

Видавець:
ТОВ «Видавничий дім Медкнига»
вул. Западницька, 5, м. Київ, 04123
Адреса для листування:
а/с-18, м. Київ-108, 04108
zdovado@ukr.net
Тел./факс: (044) 485-15-86

Керівник проекту
О.П. Влас
(066) 785-11-56
Керівник відділу маркетингу
Т.Г. Овчаренко
(066) 753-81-78, (067) 847-85-05
Випусковий редактор
Є.О. Скіндер
(093) 701-22-93
Відділ передплати
Т.О. Деркач
(093) 827-54-57
Верстка та дизайн
В.В. Макарович

www.likar-praktik.kiev.ua
www.medkniga.kiev.ua

ГОЛОВНИЙ РЕДАКТОР

професор Свінціцький А.С.

Заступник головного редактора

професор Катеренчук І.П.

РЕДАКЦІЙНА КОЛЕГІЯ

Абрагамович О.О.	Мельник В.С.
Борисенко А.В.	Мойсеєнко В.О.
Бульда В.І.	Напреєнко О.К.
Венцківський Б.М.	Никула Т.Д.
Гиріна О.М.	Павленко Р.І.
Голубовська О.А.	Пасечніков С.П.
Дземан М.І.	Петренко В.І.
Долженко М.М.	Селюк М.М.
Жарінов О.Й.	Соколова Л.І.
Жебель В.М.	Степаненко В.І.
Журавльова Л.В.	Ткач С.М.
Заремба Є.Х.	Тяжка О.В.
Захараш М.П.	Хайтович М.В.
Колеснікова І.П.	Чернобровий В.М.
Коломоєць М.Ю.	Чешук В.Є.
Крамарьов С.О.	Чухрієнко Н.Д.
Кужко М.М.	Щербиніна М.Б.
Маньковський Б.М.	Яременко О.Б.

Відповідальний секретар: Свінціцький І.А.

РЕДАКЦІЙНА РАДА

Біловол О.М.	Широбоков В.П.
Коваленко В.М.	Дегенгардт Ф. (Німеччина)
Майданник В.Г.	Кухаж Е. (Польща)
Нетяженко В.З.	Макаревич А.Е. (Білорусь)
Пиріг Л.А.	Мусял Я. (Польща)
Синяченко О.В.	Рапопорт С.І. (Росія)
Фомін П.Д.	Сорока М.Ф. (Білорусь)
Чайковський Ю.Б.	Хоростовська-Винітко Й.
Чекман І.С.	(Польща)

Журнал індексується
в наукометричних базах

INDEX COPERNICUS
INTERNATIONAL

Google
Scholar

НАУЧНАЯ ЭЛЕКТРОННАЯ
БИБЛИОТЕКА
LIBRARY.RU

КЛІНІЧНА ФАРМАКОЛОГІЯ

<i>Николаенко А.Н.</i> Фармакологические особенности высокоэффективных лекарственных препаратов нового поколения класса ЭРБИСОЛ®	5
--	---

КАРДІОЛОГІЯ

<i>Бек Н.С., Радченко О.М.</i> Радіаційно-індукована клапанна хвороба серця (огляд літератури та клінічний випадок).....	16
--	----

НЕВРОЛОГІЯ

<i>Гриб В.А., Купновицька-Сабодош М.Ю., Дорошенко О.О., Максимчук Л.Т.</i> Використання статинотерапії для первинної профілактики інсульту: аргументи «за» і «проти».....	21
---	----

ЕНДОКРИНОЛОГІЯ

<i>Раков О.В., Музь В.А.</i> Гинекомастия: этиология, патогенез, лечение.....	29
---	----

ОФТАЛЬМОЛОГІЯ

<i>Коновалова Н.В., Храменко Н.И., Серебряна Т.М., Рыбалко А.В.</i> Влияние метаболической терапии на состояние больных дегенерацией макулы и заднего полюса	39
--	----

КОМОРБІДНІ СТАНИ

<i>Журавльова Л.В., Шеховцова Ю.О.</i> Патогенетичне обґрунтування використання урсодезоксихолевої кислоти в клінічній практиці.....	45
--	----

КЛАСИКА МЕТОДІВ ДІАГНОСТИКИ

<i>Дзедман М.І.</i> Фізикальні методи дослідження в сьогоденні клінічної медицини	52
---	----

КЛАСИКИ МЕДИЦИНИ

<i>Образцов В.П.</i> Про непосредную перкусію одним пальцем (Із книги «К физическому исследованию желудочно-кишечного канала и сердца», Киев, 1915)	60
---	----

РЕФОРМУВАННЯ СИСТЕМИ ЗДОРОВ'Я В УКРАЇНІ

Матеріал до тренінгу Міжнародна класифікація ICPC-2	65
---	----

НОРМАТИВНА БАЗА

МОЗ України затвердило нові правила виписування рецептів на ліки (редакція від 22.05.2018)	72
---	----

АКТУАЛЬНА ІНФОРМАЦІЯ

<i>Супрун Э.В.</i> Клиническое применение препарата Левоцин-Н.....	83
--	----

МЕДИЧНІ ПОДІЇ	87
----------------------------	----

ВІТАЄМО	90
----------------------	----

TABLE OF CONTENTS

CLINICAL PHARMACOLOGY

<i>Nikolaenko A.N.</i> Pharmacological peculiarities of highly-efficient medicinal preparations of new generation ERBISOL® class	5
--	---

CARDIOLOGY

<i>Bek N.S., Radchenko O.M.</i> Radiation-induced cardiac valve disease (literature review and clinical case).....	16
--	----

NEUROLOGY

<i>Gryb V.A., Kypnovytska-Sabadosh M.Y., Doroshenko O.O., Maksymchyuk L.T.</i> Statynotherapy usage for primary prevention of insult: pros and cons	21
---	----

ENDOCRINOLOGY

<i>Rakov O.V., Muz V.A.</i> Gynecomastia: etiology, pathogenesis, treatment	29
---	----

OPHTHALMOLOGY

<i>Konovalova N.V., Khramenko N.I., Serebrina T.M., Rybalko A.V.</i> The influence of metabolic therapy on the condition of patients with degeneration of the macula	39
--	----

COMORBIDITY CONDITIONS

<i>Zhuravlyova L.V., Shechovtsova Y.O.</i> Pathogenetic explication of usage of ursodeoxycholic acid for the clinical practice	45
--	----

CLASSICAL METHODS FOR THE DISEASE DIAGNOSTICS

<i>Dzeman M.I.</i> Physical methods of diagnostics in current clinical medicine	52
---	----

CLASSICS OF MEDICINE

<i>Obratsov V.P.</i> Specifically about one-finger percussion (from the book «Physical diagnostics of gastrointestinal tract and heart», Kiev, 1915)	60
--	----

HEALTH CARE REFORMS IN UKRAINE

Materials for training International Classification ICPC-2.....	65
---	----

REGULATORY FRAMEWORK

Ministry of Health of Ukraine approved comprehensive regulations for medicinal preparations prescriptions (edited from 22.05.2018)	72
--	----

ACTUAL INFORMATION

<i>Suprun E.V.</i> Clinical use of the medicinal product Levocin-N.....	83
---	----

MEDICAL EVENTS.....	87
---------------------	----

CONGRATULATIONS.....	90
----------------------	----

А.Н. Николаенко

Научно-производственный центр
«ЭРБИС», г. Киев

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ВЫСОКОЭФФЕКТИВНЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ НОВОГО ПОКОЛЕНИЯ КЛАССА ЭРБИСОЛ®

Резюме

В статье обосновывается оригинальный механизм действия препаратов класса ЭРБИСОЛ®, согласно которому они воздействуют не столько на само заболевание, сколько на весь организм в целом, активизируя контролирующие системы организма, ответственные за поиск и устранение патологических изменений. Препараты этого класса дают возможность осуществлять в комплексной терапии соматических заболеваний надлежащую стратегию программирования континуума макрофагов с необходимой трансформацией на каждом из последующих этапов процесса устранения патологических изменений. Ключевую роль в этом процессе играют активные «маркеры физиологического состояния клеток».

Препараты класса ЭРБИСОЛ® в своем составе содержат сигнальные фрагменты «маркеров физиологического состояния клеток» и способны целенаправленно активировать макрофагальное звено, осуществлять контролируемое программирование фенотипа макрофагов, обеспечить их трансформирование и антигенпрезентирующую способность, детерминированную патологическим процессом, с поэтапным подключением необходимых звеньев неспецифического и специфического иммунитета.

Благодаря этому препараты класса ЭРБИСОЛ® способны адекватно осуществлять восстановление поврежденных и уничтожение аномальных клеток и тканей, выполняя функции ревизора и реставратора организма, повышать его адаптационные возможности — защитные и приспособительные функции, а при нарушениях иммунологического состояния способствуют его коррекции, гармонизируя состояние клеточного и гуморального иммунитета, а также ингибируют протекание аутоиммунных и аллергических процессов.

Ключевые слова

Механизм действия, препараты класса ЭРБИСОЛ®, «маркеры физиологического состояния клеток», макрофагальное звено, восстановление поврежденных клеток, уничтожение аномальных клеток и тканей, иммунитет.

Разработка новых высокоэффективных лекарственных препаратов всегда являлась объектом пристального внимания ведущих фармакологических фирм. Несмотря на огромный ассортимент лекарственных средств, поиск универсальных механизмов воздействия на организм человека остается актуальным и сегодня.

Одним из таких направлений в области создания высокоэффективных лекарственных препаратов нового поколения являются препараты класса ЭРБИСОЛ®, разработанные в научно-производственном центре «ЭРБИС» (г. Киев, Украина).

Характерной особенностью препаратов класса ЭРБИСОЛ® является оригинальный механизм действия, согласно которому они воздействуют

не столько на само заболевание, сколько на весь организм в целом, активизируя контролирующие системы организма, ответственные за поиск и устранение патологических изменений. Одной из таких главных контролирующих систем является иммунная система.

Препараты направленно активизируют иммунную систему, эффективность которой проявляется прежде всего через воздействие на макрофагальное звено, способствующее репарации поврежденных клеток и регенерации (восстановлению) функциональной активности органов и тканей, а также через воздействие на натуральные киллеры (НК-клетки), натуральные киллеры/Т-лимфоциты (НК/Т) и цитотоксические Т-лимфоциты (Т-киллеры, ЦТЛ), ответственные за уничтожение аномальных клеток и тканей.

© А.Н. Николаенко

Для восприятия биологических факторов в каждом органе и ткани организма присутствуют клетки-сенсоры, способные обнаруживать как чужеродные патогенные агенты (микроорганизмы, вирусы, аллергены и т.д.), так и аномальные клетки собственного организма (мутантные, инфицированные, злокачественные и др.) и немедленно реагировать на них. Одними из таких ключевых сенсорных элементов являются макрофаги, составляющие до 10-15% от общего количества клеток в каждом органе человека.

Являясь клетками системы врожденного иммунитета, макрофаги участвуют в запуске и реализации реакций системы приобретенного иммунитета. Макрофаг является основным клеточным трансдуктором биологического сигнала на иммунную систему организма, благодаря которой происходит распознавание и удаление из организма потенциальных патогенов. Нарушение функций макрофагов приводит к развитию хронических воспалений, аутоиммунных заболеваний, способствует развитию и прогрессированию онкологических заболеваний [1].

Макрофаги приобретают структурную и функциональную гетерогенность в зависимости от степени зрелости, локализации и активации антигенами или лимфоцитами. В зависимости от тканевого окружения и концентрации патогенных продуктов макрофаги могут приобретать либо «провоспалительный» M1-, либо «противовоспалительный» M2-фенотип, при этом сохраняется возможность трансформироваться из одного фенотипа в другой, исполняя «полярные» функции. Разнообразие макрофагальных фенотипов определяется не только различными комбинациями факторов, действующих на клетку, но также и последовательностью действия этих факторов. Это означает, что независимо от первичной поляризации и степени дифференцировки макрофаги сохраняют способность адекватно отвечать на воздействие различных новых стимулов. Этот феномен был назван **континуум**, или фенотипическая пластичность и отражает способность макрофагов адаптироваться к меняющимся условиям окружающей среды с одновременным перепрограммированием в нужную сторону защитных эффекторных и секреторных ответов этих клеток [1].

«Классический», или M1- (провоспалительный) фенотип формируется при активации незрелых (наивных) макрофагов активными Th1-лимфоцитами, под влиянием ИФН- γ , одного или совместно с липополисахаридом (ЛПС) внутриклеточных микробов или цитокинами, в частности с ФНО- α . Макрофаги M1 активно стимулируют

воспаление (продуцируют провоспалительные цитокины, вырабатывают активные формы кислорода, большое количество NO), участвуют в реализации Т-хелперных иммунных реакций 1-го типа, направленных на обнаружение и уничтожение микроорганизмов и опухолевых клеток.

«Альтернативный», или M2- (антивоспалительный, иммуномодуляторный и тканевой ремоделирующий) фенотип формируется активными Th2-лимфоцитами в результате действия ИЛ-4 и ИЛ-13, иммунных комплексов, экстраклеточных паразитов. Макрофаги M2 регулируют активность воспалительной реакции и стимулируют регенерацию ткани после подавления воспалительной реакции, способствуют ангиогенезу и опухолевому росту. Макрофаги M2 участвуют в Т-хелперных иммунных реакциях 2-го типа, обладают повышенной фагоцитарной активностью, стимулируют процессы регенерации и ремоделирования тканей, ангиогенез, а также обладают проопухолевой активностью. Фенотипы M1 и M2 представляют собой крайние состояния поляризации макрофагального фенотипа, между которыми существует ряд промежуточных состояний [2]. Неактивированные макрофаги M(-), присутствующие в здоровой неповрежденной ткани, занимают положение между субпопуляциями M1- и M2-клеток (рис. 1).

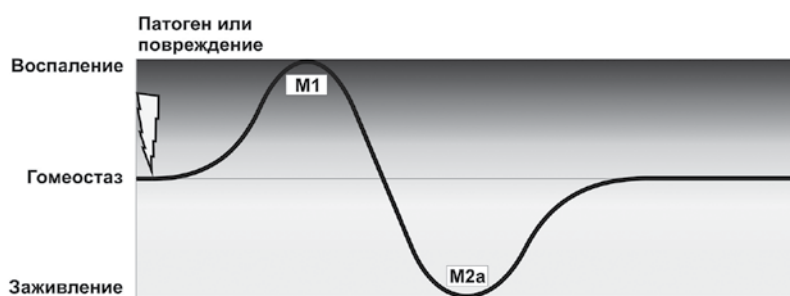


Рис. 1. Изменение фенотипа макрофагов в процессе воспалительной реакции (Грачев А.Н., 2008 [3])

Еще одна группа макрофагов — Мох, формируется в условиях так называемого окислительного стресса, когда в тканях возрастает опасность повреждения их свободными радикалами. Например, Мох составляют около трети всех макрофагов атеросклеротической бляшки. Эти иммунные клетки не только сами устойчивы к повреждающим факторам, но и участвуют в антиоксидантной защите организма, являясь универсальными цито- и органопротекторами [4].

Альтернативно активированные макрофаги M2 подразделяют на подтипы: M2a, M2b и M2c (рис. 2).

M2a-фенотип считают типичными репаративными макрофагами. Они секретируют факторы, обеспечивающие ремоделирование соединительной ткани. M2a-макрофаги способны подавлять воспалительную реакцию, блокируя формирова-

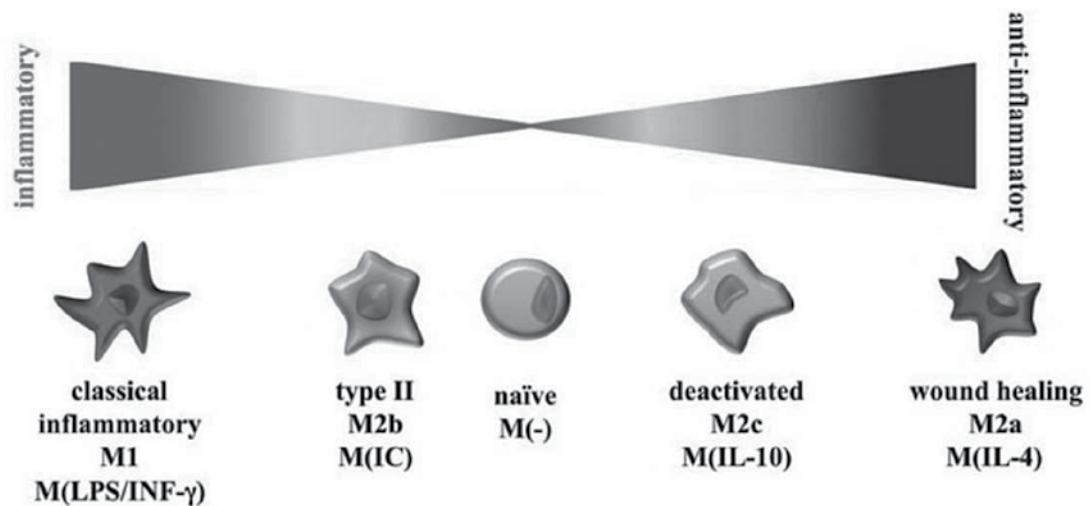


Рис. 2. Активация макрофагов — это континуум. Макрофаги существуют в широком спектре поляризационных состояний за пределами тех, которые характеризуются *in vitro*. Классически активированные, также известные как воспалительные макрофаги M1-фенотипа, и макрофаги для заживления ран, также известные как противовоспалительные макрофаги M2a-фенотипа, являются двумя крайностями этого непрерывного спектра. Многие стимулы обладают способностью поляризовать макрофаги на точки в этом континууме. Стимулы, такие как ЛПС, ИФН-γ или их комбинация, приводят к формированию макрофагов M1-фенотипа. Наивные, также называемые M(-), нестимулированные или покоящиеся, макрофаги лежат в центре континуума. Макрофаги M2b-фенотипа и деактивирующие (супрессивные) M2c-макрофаги находятся между воспалительными и противовоспалительными макрофагами.

Сокращения: иммунные комплексы (IC), интерферон гамма (IFN-γ), интерлейкин-4 (IL-4), интерлейкин-10 (IL-10), липополисахарид (LPS), классически активированный макрофаг M1, макрофаг заживления раны M2a, макрофаг синтеза антител M2b, деактивирующий (супрессивный) макрофаг M2c, нестимулированные или наивные макрофаги M(-) (Malgorzata Kloc, 2017 [4])

ние M1-популяции, и ингибируют трансформацию макрофагов в M1-направлении [5, 6].

Макрофаги фенотипа M2b способствуют активации Th2-реакций, усиливают продукцию антител и участвуют в подавлении воспалительных и регуляции иммунных реакций.

M2c-макрофаги обладают супрессивными свойствами — тормозят активацию и пролиферацию CD4⁺-лимфоцитов, вызванную антигенной стимуляцией, и способствуют элиминации активированных T-клеток *in vitro* и ингибируют аутоиммунную агрессию. M2c-макрофаги экспрессируют рецепторы фагоцитоза и многих провоспалительных хемокинов, которые, предположительно, служат не для возбуждения соответствующих сигналов, а являются ловушками провоспалительных медиаторов, блокируя их функции [5, 6].

Таким образом, систему мононуклеарных фагоцитов можно представить в виде континуума функциональных состояний, на одном из полюсов которого находятся макрофаги M1, активно стимулирующие воспаление (классически активированные), а на другом — макрофаги M2a, активно восстанавливающие ткань после подавления воспалительной реакции (альтернативно активированные). Нейтральное состояние, соответствующее здоровой неповрежденной ткани, будет находиться между этих 2 полюсов [2, 3, 5] (рис. 1, 2).

В связи с этим адекватное целенаправленное воздействие на дифференцировку макрофагов позволит в значительной степени повысить эффективность воздействия на патогенез и реализацию иммунных процессов при данной патологии.

Концептуальные основы

В основу разработки препаратов класса ЭРБИСОЛ® легли фундаментальные исследования процессов регенерации органов и тканей животных при различного рода повреждениях.

В ходе таких исследований было показано, что на поверхности большинства ядродержащих клеток животных наряду с антигенами гистосовместимости находятся особые белковые молекулы — «маркеры физиологического состояния клеток», которые являются мембранными гликопротеинами и указывают контролирующим системам, в частности иммунной системе, в каком состоянии находится клетка, «здоровая» она или «больная» [7-9] (рис. 3).

Если клетка животного или человека «здоровая», то «маркеры физиологического состояния клеток» синтезируются полноценными молекулами и воспринимаются иммунной системой как свои, имеют минимальную иммуногенность, т.е. не заметны. Однако при патологическом процессе эти молекулы синтезируются неполноценными, с нарушен-



Рис. 3. Схематическое изображение «маркера физиологического состояния клеток»

ной структурой, что сразу повышает их иммуногенность и вызывает реакцию со стороны иммунной системы. При этом степень иммуногенности молекулы зависит от степени тяжести заболевания [7].

«Маркеры физиологического состояния клеток» синтезируются в два этапа. На первом этапе внутри клетки на рибосомах синтезируется белковая часть, которая затем встраивается в клеточную мембрану. На втором этапе в межклеточной среде достраивается углеводная часть молекулы при помощи специфических ферментов гликозилтрансфераз, каждая из которых цепляет к белковой части свойственный только ей моноуглевод.

Очередность первого необходимого моноуглевода определяется триадой аминокислот терминального участка белка, второго моноуглевода — двумя аминокислотами терминального участка белка и первым моноуглеводом, третьего — последней аминокислотой, первым и вторым моноуглеводами и т.д. Каждая из гликозилтрансфераз работает в оптимальном режиме в своем диапазоне ионной силы, кислотности среды (pH), минерального состава и окружении органических соединений. В здоровой ткани эти параметры оптимальны для всех гликозилтрансфераз, однако при патологических процессах меняются параметры межклеточной среды. При этом часть гликозилтрансфераз попадает не в свой диапазон оптимальных условий и не может прицепить свой моноуглевод, что приводит к обрыву дальнейшего синтеза углеводной цепи. Чем выше степень патологических нарушений, тем в большей мере происходит изменение параметров межклеточной среды, а следовательно, больше гликозилтрансфераз находятся в нерабочем состоянии и больше оборванных углеводных участков. Так, pH межклеточной среды злокачественной опухоли может снижаться до 4,0, при котором ни одна из гликозилтрансфераз не работает и белковая часть остается «голой». Непол-

ноценно синтезируемые «маркеры» приобретают нарушенную структуру, при этом меняется иммуногенность молекулы, величина которой пропорциональна степени тяжести заболевания, в результате чего эти недостроенные «маркеры» становятся активными, подавая, таким образом, сигнал тревоги, на что немедленно реагирует иммунная система. «Маркеры» являются короткоживущими молекулами, время жизни которых составляет 20-40 минут, поэтому они постоянно обновляются, указывая на состояние клеток в течение этого промежутка времени [7].

Первыми со стороны иммунной системы на появление активных «маркеров физиологического со-

стояния клеток» с выраженными иммуногенными свойствами реагируют клетки моноцитарно-макрофагального ряда, которые курируют состояние каждой клетки, обладающей клеточным ядром. Макрофаги начинают восстанавливать, то есть репарировать поврежденную клетку, на которой появились активные «маркеры физиологического состояния клеток», или запускать более мощные процессы регенерации поврежденных органов и тканей уже через несколько минут (10-20 мин).

При регенерации печени крыс после частичной гепатэктомии 2/3 органа на поверхности гепатоцитов оставшейся части печени уже через 3-5 часов появляются «новые» антигены, отсутствующие в норме, — активные «маркеры физиологического состояния клеток» (**МФСК**) [8]. Это, в свою очередь, вызывает ответную реакцию со стороны иммунной системы организма [9].

Первая фаза регенерации печени сопровождается активацией макрофагов (в печени это купферовские клетки) **M1-фенотипа** (провоспалительного) на появление раневой зоны. Вторая фаза наступает при функциональной перегрузке оставшейся 1/3 части печени, выполняющей роль целого органа по очистке крови организма от токсинов, подачей сигнала «SOS» — появлением активных **МФСК**, которые активируют **M2b**-макрофаги, что сопровождается снижением воспаления и повышением необходимого титра естественных аутоантител [10], превышение которого не желательно и тормозится активацией **M2c**-макрофагов. Образовавшиеся комплименты естественных аутоантител с **МФСК** активируют **M2a**-макрофаги, которые непосредственно запускают процессы репарации и регенерации ткани. Превышение необходимого титра естественных аутоантител препятствует образованию эффективного комплекса: **M2a-макрофаги — естественные аутоантитела — МФСК**. Если перед операцией или в течение 5 часов после операции макрофаги нейтрализовать, введя

в кровеносное русло тушь, коллоидное железо или золото, то регенерации печени не происходит; если коллоидный раствор ввести через 6 и более часов после операции, то регенерация печени состоится. Это свидетельствует о том, что макрофаги инициируют (запускают) начальные фазы процесса регенерации печени, которая в дальнейшем протекает запрограммированно, но под контролем иммунной системы [11] (рис. 4). Аналогичные результаты были получены и при исследовании регенерации конечностей у аксолотлей [12]. При этом во время фазы инициации регенерации происходит трансформация активированных макрофагов из провоспалительного фенотипа M1 в фенотип M2 [13].

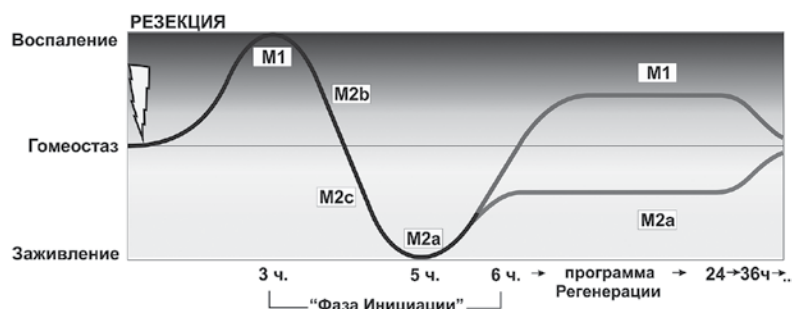


Рис. 4. Изменение фенотипа макрофагов в процессе регенерации печени крыс после частичной гепатэктомии 2/3 органа

Что же касается естественных аутоантител, то многие из них представлены характерными для процессов роста иммуноглобулинами G. Они всегда присутствуют в организме в низкой концентрации, а их повышенный уровень позволяет диагностировать процессы как нормального [14, 15], так и злокачественного [16] роста. Иммуноглобулины G, характерные для процессов роста, отличаются от стандартных IgG по многим параметрам: повышенной изоэлектрической точкой, способностью агрегировать с α -глобулином, молекулярной массой 120 кДа (в норме 150 кДа), а особенность строения Fc-фрагмента [15, 16] позволяет этим IgG прикрепляться к иммунокомпетентным клеткам и прежде всего к макрофагам, выполняя роль их рецепторов, для контакта с соответствующими антигенами, в нашем случае — для выявления активных «маркеров физиологического состояния клеток» с выраженными иммуногенными свойствами.

В подавляющем большинстве случаев на этапе репарации поврежденной клетки работа иммунной системы завершается, однако не все поврежденные клетки могут поддаваться репарации (ремонту) в связи с необратимыми изменениями (в результате мутации, атипического роста или поражения инфекционными агентами) или выявляются скрытые, а также спонтанно возникшие аномальные клетки. Поэтому по истечении фазы инициации репарации часть активированных макрофагов вновь диффе-

ренцируется в M1-фенотип с антигенпрезентирующей функцией [1]. Первыми для элиминации аномальных клеток привлекаются натуральные киллеры (NK), которые распознают «свои» и «чужие» клетки собственного организма благодаря поверхностным рецепторам. Кроме того, NK имеют множество рецепторов к стресс-индуцированным клеточным лигандам, свидетельствующим о повреждении клетки, и именно эти рецепторы активируют цитотоксические функции натуральных киллеров, которые способны уничтожить любые аномальные клетки. В дальнейшем к этой работе подключаются Т-киллеры специфического иммунитета, которых образно можно назвать «заказными

терминаторами», специализирующимися не только на лизисе особо опасных аномальных клеток, но и на подготовке их к самоуничтожению (запуску программы апоптоза). Следует отметить, что M2a-макрофаги, курируя процессы репарации-регенерации, могут запускать также развитие злокачественных новообразований, что жестко пресекается N- и Т-киллерами, в связи с чем в регенерирующей ткани аномальный рост практически не наблюдается. Киллерное звено иммунной системы играет определяющую роль в контроле чистоты прохождения регенерации ор-

ганов и тканей, осуществляя элиминацию аномальных «попутчиков» процесса (рис. 4). В этом заключается основное различие процесса регенерации от воспалительной реакции, где фенотипирование макрофагов чередуется последовательно (рис. 1).

Надо сказать, что именно репарация поврежденных и уничтожение аномальных клеток (поддержание гомеостаза) является главной задачей иммунной системы, а не, как считалось ранее, борьба с инфекционными заболеваниями, что можно считать частным случаем более глобальной ее функции. Сейчас мы уже говорим, что главное предназначение иммунной системы не борьба с инфекциями, а поддержание внутреннего постоянства организма. Переключаясь на идеологию сегодняшнего дня — искать зло не столько во вне, сколько прежде всего в себе.

Что имеется в виду? Дело в том, что ежедневно в организме возникают миллионы аномальных клеток. Неважно вследствие чего они возникают: то ли в результате воздействия канцерогенов, радиации или вируса. Вероятно, каждая из этих причин собирает свою долю жертв, соотношение которых зависит от экологической особенности данной среды. И все эти раковые, инфицированные и другие необратимо патологически измененные (аномальные) клетки должны беспощадно уничтожаться иммунной системой организма. Именно в этом и заложена основная ее задача.

Так вот, в норме иммунная система способна уничтожить весь этот негатив, но как только происходит в ней сбой, часть аномальных клеток ускользает от возмездия и накопление их критической массы приводит к трагедии. Онкологические заболевания — это следствие сбоя работы иммунной системы. При своевременной коррекции иммунной системы можно предотвратить и успешно бороться с онкозаболеваниями. В реализации этой задачи иммунной системы ключевую роль выполняют «маркеры физиологического состояния клеток».

Такие маркеры присутствуют на всех клетках (мы не выявили их только на эритроцитах, которые, как известно, не восстанавливаются и погибают при любом повреждении) и помогают иммунной системе выявлять патологические процессы. Более того, белковая часть таких «маркеров физиологического состояния клеток» иммунологически консервативна для многих классов животных, эволюционно далеких друг от друга. Это может свидетельствовать о том, что они активизируют естественные, эволюционно сформированные механизмы поиска и устранения патологических изменений в органах и тканях и способствуют более полной реализации генетического потенциала организма.

Если такие «маркеры физиологического состояния клеток» выделить из ткани, где протекают процессы, не свойственные для нормального состояния, и после соответствующей обработки, необходимой для устранения побочных эффектов, выделить «сигнальный» гликопептидный участок, то при внесении его в другой организм мы внесем сигнал тревоги, провоцирующий иммунную систему на поиск патологических изменений. При наличии патологии активированные вышеуказанные иммунокомпетентные клетки запускают сложную цепь механизма ее устранения.

Препараты класса ЭРБИСОЛ® содержат **небелковый** комплекс природных органических соединений **негормональной природы**, выделенных из эмбриональных клеток животной ткани, где протекают процессы, не свойственные для нормального состояния взрослого организма.

В своем составе содержат **низкомолекулярные** специфические «сигнальные» молекулы, выделенные из «маркеров физиологического состояния клеток». Особо следует подчеркнуть, что в разрабатываемых препаратах «сигнальные» молекулы в связи с низкой молекулярной массой (менее 10,0 кДа) не способны самостоятельно вызывать специфическую иммунную реакцию и проявляют выраженное действие естественного адъюванта. Поэтому такие препараты в полной мере проявляют свое действие только при наличии патологического процесса, сопровождающегося наличием специфического раздражителя (антиген,

инфекция, вакцина и т.п.), что позволяет более эффективно развивать специфический иммунитет и закрепить иммунологическую память. При отсутствии патологии и вызывающего ее антигена активность стимулированных иммунокомпетентных клеток нормализуется уже на 2-3-е сутки после введения препарата без каких-либо негативных последствий для организма.

Помимо активации неспецифического иммунитета (макрофагов, NK и NK/T) «сигнальные» молекулы, выделенные из «маркеров физиологического состояния клеток», **при наличии антигена** стимулируют специфический иммунитет — активизируют CD4⁺-клетки (Т-хелперы) и CD8⁺-клетки (Т-киллеры), совместная работа которых приводит к распознаванию и уничтожению как экзогенных, так и эндогенных антигенов [17]. При аутоиммунных и аллергических заболеваниях под влиянием препаратов усиливается супрессорная активность M2c-макрофагов и CD8⁺-лимфоцитов, подавляя активность CD4⁺-лимфоцитов, уменьшается выработка антител различных классов вследствие задержки пролиферации и дифференцировки В-лимфоцитов, что приводит к угнетению гуморального иммунитета. Кроме того, под влиянием препаратов в норме и онкопатологии происходит подавление дифференцировки Th2 и секреции ими ИЛ-4 и ИЛ-10 [18]. В то же время для пациентов с дефицитом гуморального иммунитета важна активация M2b-макрофагов, Th2-хелперов и В-лимфоцитов [19]. Таким образом, в зависимости от статуса пациента исправляются ошибки в иммунной системе.

В связи с этим, в отличие от других лекарственных средств, широко используемых в медицинской практике, особенностью разрабатываемых в НПЦ «ЭРБИС» препаратов является их способность:

- 1) воздействовать не столько на данное заболевание, сколько активизировать внутренние резервы организма в целом и системы, контролирующие постоянство внутренней среды. Одной из них является иммунная система, которая самостоятельно и точно находит очаг поражения и устраняет не только патологический процесс, но и сопутствующие ему заболевания;
- 2) воздействовать на целый комплекс различных патологий, контроль над которыми осуществляется в рамках компетенции иммунной системы, и прежде всего клеток макрофагального ряда, N- и Т-киллеров;
- 3) воздействовать только на больной орган и оставаться практически инертным в здоровом организме людей и животных, не вызывая побочных эффектов, т.е. препараты безвредны, не вызывают лекарственных отравлений при передозировках или длительном применении и могут применяться как профилактическое средство.

Возможно комплексное применение препаратов с антибиотиками, интерферонами и другими лекарственными средствами.

Препараты не токсичны, не проявляют кумулятивной токсичности, аллергенных, тератогенных, мутагенных и канцерогенных свойств.

Иными словами, препараты восстанавливают иммунитет для полноценной работы, что немедленно и благоприятным образом отражается на течении имеющихся заболеваний, состоянии обмена веществ и функции органов. Средства можно использовать в лечебных и профилактических целях.

Технические решения разработки и производства лекарственных препаратов класса ЭРБИСОЛ® запатентованы 2 патентами «Биологически активное средство, способ его изготовления и препараты на его основе» в 20 странах мира [20].

На сегодняшний день препараты класса **ЭРБИСОЛ®** представлены тремя позициями: **ЭРБИСОЛ®, ЭРБИСОЛ® Экстра, ЭРБИСОЛ® УЛЬТРАфарм**.

Наш первый препарат **ЭРБИСОЛ®** почти в одинаковой степени активирует как макрофагальное (восстановительное), так и киллерное звено, что позволяет универсально проводить терапию целого ряда заболеваний [21].

В то же время многие заболевания имеют свою специфику и акценты.

Так, сердечно-сосудистые заболевания, целый ряд болезней нервной системы, функциональная недостаточность органов и тканей, травматические поражения требуют активации восстановительных процессов. С этой целью мы разработали препарат **ЭРБИСОЛ® Экстра**, 65-85% иммуномодулирующей активности которого направлено на активацию макрофагального звена с первоначальной точкой приложения на **M2a**-макрофаги и 15-35% — на активацию киллерного [21].

Для лечения заболеваний вирусной, микробной этиологии, а также вызванных деятельностью аномальных клеток был разработан **ЭРБИСОЛ® УЛЬТРАфарм**, 65-80% иммуномодулирующей активности которого направлено на активацию киллерного звена и 20-35% — макрофагального и прежде всего **M1**-фенотипа [21].

Особо следует подчеркнуть, что содержащиеся в препаратах класса **ЭРБИСОЛ** сигнальные фрагменты «маркеров физиологического состояния клеток» активируют макрофаги по воспалительно-репаративному сценарию. Различия наблюдаются на втором этапе, когда **ЭРБИСОЛ® УЛЬТРАфарм** пролонгирует активность **M1**-макрофагов, а вместе с этим и активность киллерного звена системы иммунитета, **ЭРБИСОЛ® Экстра** — активность **M2a**-макрофагов, а вместе с этим и активность процессов репарации-регенерации, а **ЭРБИСОЛ®** активирует репаративное и киллерное звено, сочетая их в допустимых пропорциях универсального препарата (рис. 5).

В то же время активация макрофагов на этапах **M2b**- и **M2c**-стадии позволяет препаратам запускать адекватное решение при сложных клинических ситуациях. При наличии значительного количества аномальных клеток **M1**-макрофаги усиливают клеточный иммунитет и угнетают гуморальный. При вирусных инфекциях **M2b**-макрофаги активируют гуморальное звено иммунитета, защищают здоровые клетки от токсических продуктов жизнедеятельности возбудителя. При аутоиммунной агрессии и аллергических реакциях **M2c**-макрофаги снижают степень агрессии и повреждения здоровых клеток, активизируя **T**-супрессоры. Таким образом, специфическая целенаправленная активация макрофагального континуума приводит к надежной системе контроля самоидентичности организма.

Специфика воздействия каждого из этих препаратов позволяет комбинировать их применение на различных этапах при лечении патологического процесса. Так, при терапии вирусных заболеваний на первом этапе лечения применяют **ЭРБИСОЛ® УЛЬТРАфарм** для активации процессов, направленных на уничтожение возбудителя, а затем для регенерации пораженной ткани используют **ЭРБИСОЛ®**.

При терапии онкозаболеваний на первом этапе чаще всего применяют химио- или лучевую терапию, которую желательно проводить в сопровождении препарата **ЭРБИСОЛ®**, который способствует репарации (восстановлению) нор-

мальных клеток и тканей, поврежденных во время проведения химиотерапии. После курсов химиолучевой терапии применяют иммунотерапию препаратом **ЭРБИСОЛ® УЛЬТРАфарм**.

Комплексное применение препаратов класса **ЭРБИСОЛ®** — **ЭРБИСОЛ®, ЭРБИСОЛ® Экстра, ЭРБИСОЛ® УЛЬТРАфарм** — позволяет для каждого за-

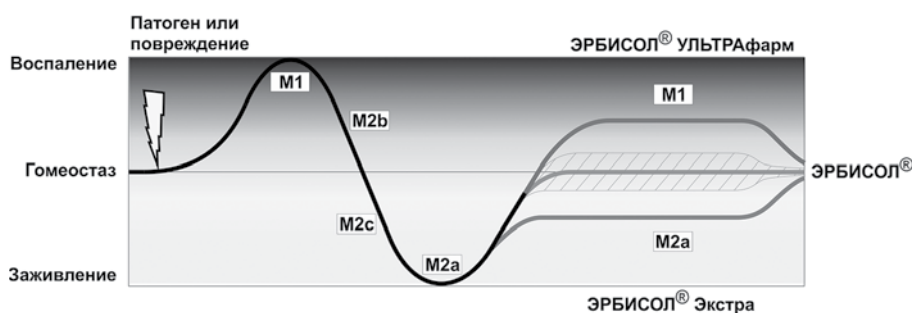


Рис. 5. Особенности специфики воздействия препаратов класса ЭРБИСОЛ® на континуум функциональных состояний макрофагов

болевания или каждой фазы одного заболевания сочетать необходимое соотношение активации репаративно-регенераторных процессов с элиминацией аномальных клеток и устранения негативных процессов.

В процессе клинической практики была разработана стратегия применения препаратов класса ЭРБИСОЛ® в комплексной терапии многих соматических заболеваний – Эрбисолотерапия, вершиной которой являются лечебно-восстановительная (комбинация препаратов ЭРБИСОЛ® УЛЬТРАфарм и ЭРБИСОЛ® Экстра), лечебно-оздоровительная (препарата ЭРБИСОЛ® УЛЬТРАфарм) и лечебно-профилактическая (комбинация препаратов ЭРБИСОЛ® и ЭРБИСОЛ® Экстра). Они подробно поданы в изложенных схемах для практического применения.

Полученные результаты позволили успешно решить проблему получения эффективного инструмента коррекции «физиологического состояния клетки». Биотехнологическая реализация этой идеи осуществлена на основании преемственности открытых Нобелевским лауреатом 1908 года И.И. Мечниковым фундаментальных закономерностей процесса фагоцитоза и клеточного иммунитета и сформированной им концепции сравнительной эволюционной эмбриологии.

Перспективность дальнейшей разработки препаратов класса ЭРБИСОЛ® вполне очевидна. Их применение для целевого программирования макрофагов в комплексной терапии широкого круга заболеваний — заманчивая перспектива современной клинической медицины.

Области применения препаратов класса ЭРБИСОЛ® с учетом их фармакологических особенностей

ЭРБИСОЛ® — иммуномодулятор, гепатопротектор, репарат, адаптоген. Может оказывать положительный эффект в терапии практически большинства заболеваний. Степень его эффективности зависит от степени воздействия на патологический процесс иммунной системы организма.

ЭРБИСОЛ® прекрасно зарекомендовал себя при лечении: гепатитов различной этиологии [22, 23], включая токсические, лекарственные (вызванные применением антибиотиков или химиотерапией) и вирусные гепатиты [24, 25], цирроза печени [26], гепатозов, эрозивно-язвенных заболеваний желудочно-кишечного тракта, в том числе гигантских язв (без хирургического вмешательства) и излечение сезонных язв, пародонтитов [27], в терапии сахарного диабета [28], бронхиальной астмы [29], неспецифических заболеваний легких (пневмоний, хронических бронхитов), воспаления легких [30], онкологических новообразований [31-33].

При вирусных гепатитах ЭРБИСОЛ® активирует цитотоксические Т-лимфоциты (CD8⁺) и Т-киллеры

(CD3⁺16⁺56⁺), ответственные за уничтожение клеток-вирусоносителей, а также индуцирует синтез α-, β- и γ-интерферона, что способствует ускорению элиминации вируса. В то же время, активизируя процессы регенерации печени, препарат способствует замещению погибших гепатоцитов здоровыми, что позволяет отнести ЭРБИСОЛ® к препаратам, снижающим степень тяжести инфекционного заболевания. Препарат обладает противовоспалительными свойствами, способствует нормализации функций гепатоцитов, проявляет четкий антиоксидантный и мембраностабилизирующий эффекты на уровне плазматических мембран, предотвращает развитие дистрофии, цитолиза и холестаза, а также атеросклероза при поражениях печени, способствует нормализации уровней билирубина и трансаминаз. Это приводит к более быстрому исчезновению астеновегетативного, диспептического и болевого синдромов. Активизируя функции печени, препарат способствует ускорению удаления из организма посторонних токсических агентов и вредных продуктов его жизнедеятельности.

В терапии онкозаболеваний ЭРБИСОЛ® не стимулирует разбалансированную иммунную систему больных, а способствует ее коррекции, нормализуя иммунный статус за счет активизации Т-лимфоцитов, Т-хелперов 1-го типа (Th1) и Т-киллеров и ингибируя активность Т-хелперов 2-го типа (Th2) и В-лимфоцитов, что способствует восстановлению специфического клеточного иммунитета и прежде всего активизации Т-киллеров. Препарат активизирует также макрофаги и натуральные киллеры (NK) неспецифического иммунитета, индуцирует синтез α- и γ-ИФН и ФНО-α [17-19]. Это приводит к ингибированию не только роста опухоли, но и ее метастазирования, а в комплексе с хирургическим вмешательством или с химио- и радиолучевой терапией способствует их эффективному уничтожению.

При хирургическом лечении ЭРБИСОЛ® применяют для быстрого заживления ран и профилактики метастазирования. При химиолучевой терапии ЭРБИСОЛ® применяют как препарат сопровождения в качестве гепато-, иммунопротектора и репаранта, а в реабилитационном и межкурсовом периодах — в качестве иммунокорректора и репаранта для активизации противоопухолевой защиты организма.

ЭРБИСОЛ® как препарат сопровождения при химиолучевой терапии значительно повышает эффективность лечения по двум направлениям. **Во-первых**, как репарат, гепато- и иммунопротектор защищает здоровые клетки и ткани от химического и лучевого поражения, восстанавливая поврежденные звенья. Это позволяет применять более интенсивные схемы с использованием сильнодействующих химиопрепаратов и доз об-

лучения без риска возникновения существенно негативных последствий на состояние больных, предотвращая выпадение волос; способствуя устранению или существенному снижению проявлений вегетативного, диспептического и болевого синдромов. **Во-вторых**, как иммунокорректор препарат восстанавливает противоопухолевые функции иммунной системы и, несмотря на повреждающее действие химиолучевой терапии, способствует нормализации иммунного статуса больных после лечения до параметров здоровых людей. Это позволяет, в отличие от стандартной химиолучевой терапии, мобилизовать защитные противоопухолевые функции организма как во время лечения, так и в межкурсовые периоды, что способствует в дальнейшем увеличению их роли и улучшению качества жизни больных, а также возможности замещения некоторых курсов химиолучевой терапии на курсы иммунотерапии и иммунокоррекции препаратом ЭРБИСОЛ®.

При клинических исследованиях с участием больных, применявших ЭРБИСОЛ®, отмечено уменьшение количества повторных интенсивных курсов химиолучевой терапии, которые необходимо проводить в ближайшие сроки, а также снижение частоты возникновения новых метастатических узлов в период между плановыми курсами лечения.

ЭРБИСОЛ® Экстра — иммуномодулятор, средство, действующее на метаболизм. Наибольшее применение получил в:

- **кардиологии:** ишемическая болезнь сердца [34]; инфаркт миокарда (уменьшение зоны некроза в миокарде); постинфарктный кардиосклероз (улучшение микроциркуляции в миокарде); кардиомиопатии; сердечная недостаточность (поддержание электрической стабильности и улучшение сократительной функции миокарда);
- **неврологии:** транзиторные ишемические атаки; ишемический инсульт [35]; неврологические состояния, связанные с нарушением мозгового кровообращения (постинсультные) [36]; дисциркуляторные энцефалопатии; последствия черепно-мозговой травмы (улучшение микроциркуляции в тканях мозга, сокращение зоны «ишемической» пенумбры при инсульте, редукция зоны пенумбры при черепно-мозговой травме); полиневриты различного генеза; демиелизирующие полиневропатии [37]; болезнь Паркинсона (способствует восстановлению неврологических функций, улучшению функционального состояния структур, генерирующих основные ритмы электроэнцефалограммы);
- **эндокринологии:** сахарный диабет; диабетические макро- и микроангиопатии; диабетическая нейропатия. Для эффективной терапии начальных стадий сахарного диабета I и II типа — снижения дозы вводимого инсулина при сахарном диабете I типа и уменьшения дозы сахароснижающих препаратов при сахарном диабете II типа; для сниже-

ния дозы вводимого инсулина в начальной фазе инсулинопотребной стадии сахарного диабета II типа; способствует повышению качества жизни больных сахарным диабетом на всех этапах заболевания.

При инсулинозависимом сахарном диабете ЭРБИСОЛ® Экстра, ингибируя активность Th2-лимфоцитов и В-лимфоцитов, уменьшает интенсивность аутоиммунного процесса, а активизируя макрофаги, способствует репарации поврежденных бета-клеток, что приводит к уменьшению суточной потребности в инъекционном инсулине, а также к стойкой компенсации углеводного и липидного обменов, уменьшению перекисного окисления липидов. Это способствует уменьшению или ликвидации клинических проявлений и улучшению функции печени, миокарда, сердечно-сосудистой системы. В комплексной терапии ЭРБИСОЛ® Экстра положительно влияет на лечение нейропатий, диабетических макро- и микроангиопатий, улучшает микроциркуляцию кровеносных сосудов, предотвращает развитие гангрены. При первично выявленном сахарном диабете способствует значительному уменьшению суточной дозы инсулина, стойкой и продолжительной ремиссии. У больных с инсулинонезависимым сахарным диабетом ЭРБИСОЛ® Экстра выравнивает показатели метаболического синдрома, улучшает сократительную способность миокарда. ЭРБИСОЛ® Экстра способствует улучшению качества жизни больных сахарным диабетом.

ЭРБИСОЛ® УЛЬТРАфарм — иммуномодулятор, противовирусное средство. Наибольшее применение получил в:

- **инфектологии:**
- заболевания **бактериальной этиологии** (неспецифические заболевания легких; туберкулез; урогенитальные инфекции);
- заболевания **вирусной этиологии** при лечении острого и хронического вирусного гепатита В; хронического вирусного гепатита С; острых и хронических форм заболеваний, вызванных вирусами семейства герпеса, в том числе *Herpes Simplex I* (лабиалис), *Herpes Simplex II* (генитальный), *Herpes zoster*;
- **онкология** — онкозаболевания желудочно-кишечного тракта, первичный рак печени и метастатическое поражение печени, опухоли головного мозга и легких.

Как иммунокорректор препарат восстанавливает противоопухолевый иммунитет. **ЭРБИСОЛ® УЛЬТРАфарм** как препарат, произведенный из эмбриональной ткани, проявляет также свойства **природного ингибитора роста опухолей**, который угнетает аномальный рост клеток и тканей. Активирует процесс **апоптоза** (запрограммированной, естественной гибели) аномальных клеток. Это позволяет, в отличие от стандартной химио- и радиолучевой терапии, мобилизовать защитные противоопухолевые функ-

ции организма как во время лечения, так и в межкурсовые периоды, что способствует в дальнейшем увеличению их роли и улучшению качества жизни больных, а также возможности замещения некоторых курсов химиолучевой терапии на курсы иммунотерапии и иммунокоррекции препаратом ЭРБИСОЛ® УЛЬТРАфарм [38].

В экспериментальных исследованиях ЭРБИСОЛ® УЛЬТРАфарм показал высокую эффективность при монотерапии рака Эрлиха, саркомы 37 [39], саркомы 45, саркомы 180, лимфосаркомы Плисса, эпидермоидной карциномы легких Льюиса, аденокарциномы молочной железы. Тормозит рост опухоли, не вызывая при этом побочных эффектов, улучшает качество и продолжительность жизни.

В клинической практике ЭРБИСОЛ® УЛЬТРАфарм показал высокую эффективность при комплексном лечении с химиолучевой терапией онкозаболеваний желудочно-кишечного тракта [40], первичного рака печени и метастатических поражений печени [41], опухоли легких и головного мозга [42].

Заключение

Поиск лекарственных средств с универсальным механизмом воздействия на организм человека приобрел в настоящее время особую актуальность. Клиницисты в своей практической деятельности давно испытывают потребность в лекарственных препаратах, способных обеспечить восстановление репаративно-регенеративного потенциала органов и тканей. При этом принципиально важны адекватность и согласованность такого восстановления с должной коррекцией иммунологических процессов.

Одним из направлений для решения поставленной задачи может служить исследование функционирования самого древнего звена системы иммунитета — макрофагов. Макрофаги возникли при появлении первых многоклеточных животных и являются основными и главными элементами иммунной системы всех беспозвоночных, у которых, несмотря на отсутствие лимфоцитов, она безукоризненно работает. Именно этот факт позволяет надеяться, что, уделяя должное внимание функционированию макрофагов, можно найти ответы для решения поставленного вопроса.

В медицинской практике для активации макрофагов применяют широкий спектр фармако-

логических препаратов. Однако у многих из них первоначальный положительный эффект на последующих фазах лечения сопровождается побочными негативными проявлениями и требует жесткого контроля схемы и дозы введения. Так, макрофаги, активированные препаратами на основе пептидогликанов клеточных стенок бактерий, в дальнейшем активируют фибробласты, повышенная активность которых неблагоприятно влияет на процессы регенерации поврежденной ткани. Экстренно заполняя пораженную часть коллагеном, они тем самым препятствуют прохождению полноценного замещения погибших клеток здоровыми из этой же ткани, что приводит к рубцеванию или циррозу ткани. Макрофаги, активированные провоспалительными средствами, например пирогеналом, при несоответствующей дозировке могут вызывать хронические воспалительные процессы.

В отличие от многих применяемых в клинической практике лечебных средств препараты класса ЭРБИСОЛ® дают возможность осуществлять в комплексной терапии соматических заболеваний надлежащую стратегию программирования континуума макрофагов с необходимой трансформацией на каждом из последующих этапов процесса устранения патологических изменений. Ключевую роль в этом процессе играют активные «маркеры физиологического состояния клеток».

Препараты класса ЭРБИСОЛ® в своем составе содержат сигнальные фрагменты «маркеров физиологического состояния клеток» и способны целенаправленно активировать макрофагальное звено, осуществлять контролируемое программирование фенотипа макрофагов, обеспечить их трансформирование и антигенпрезентирующую способность, детерминированную патологическим процессом, с поэтапным подключением необходимых звеньев неспецифического и специфического иммунитета.

Благодаря этому препараты класса ЭРБИСОЛ® способны адекватно осуществлять восстановление поврежденных и уничтожение аномальных клеток и тканей, выполняя функции ревизора и реставратора организма, повышать его адаптационные возможности — защитные и приспособительные функции, а при нарушениях иммунологического состояния — способствуют его коррекции, гармонизируя состояние клеточного и гуморального иммунитета, а также ингибируют протекание аутоиммунных и аллергических процессов.

Список использованной литературы

1. Лямина С.В., Малышев И.Ю. Поляризация макрофагов в современной концепции формирования иммунного ответа // *Фундаментальные исследования* — 2014. — № 10 (часть 5). — С. 930-935.
2. Монастырская Е.А., Лямина С.В., Малышев И.Ю. // M1 и M2 фенотипы активированных макрофагов и их роль в иммунном ответе и патологии // *Патогенез*. — 2008. — Т. 6, № 4. — С. 31-39.

3. Грачев А.Н. Гетерогенность и функциональная пластичность макрофагов второго типа активации: автореф. дис. д.б.н: 14.00.14 — Онкология. — М., 2008. — 40 с.
4. Душкин М.И. Макрофаг многоликий и вездесущий // Наука из первых рук. — 2012. — Т. 47, № 5 (47). — С. 26-33.
5. Malgorzata Kloc. Macrophages: Origin, Functions and Biointervention // Springer. — 2017 — С. 320.
6. Сарбаева Н.Н., Пономарева Ю.В., Милякова М.Н. // Макрофаги: разнообразие фенотипов и функций, взаимодействие с чужеродными материалами // Тены и клетки. — 2016. — Т. XI, № 1. — С. 9-17.
7. Николаенко А.Н. Концептуальные подходы в разработке высокоэффективных лекарственных препаратов нового поколения класса «ЭРБИСОЛ» // Фармакологічний вісник. — 1998. — № 6. — С. 68-74.
8. Николаенко А.Н. Анализ антигенов плазматических мембран гепатоцитов регенерирующей печени крыс // Укр. биохим. ж. — 1992. — Т. 64, № 1. — С. 29-35.
9. Николаенко А.Н. Основные направления в создании и внедрении нового лекарственного препарата Эрбисол // Новый украинский медицинский препарат Эрбисол. — К., 1994. — С. 4-9.
10. Бабаева А.Г. Регенерация и система иммуногенеза. — М.: Медицина, 1985. — С. 255.
11. Маянский Д.Н. Клетка Кулфера и система мононуклеарных фагоцитов. — Новосибирск: Наука, 1981. — С. 153.
12. Резник Н. Макрофаг — столп регенерации // Троицкий вариант. — 2013. — № 13 (132). — С. 11.
13. Лазарев К.Л., Сатаева Т.П. Перспективы применения иммуномодуляторов эмбрионального происхождения в качестве ингибиторов феномена эпителиально-мезенхимальной трансформации // Крымский ж. экспериментальной и клинической медицины. — 2012. — № 1-2. — С. 83-85.
14. Николаенко А.Н. Выявление иммуноглобулина G — маркера нормального роста в крови крыс // Укр. биохим. ж. — 1984. — Т. 56, № 2. — С. 128-133.
15. Николаенко А.Н. Физико-химические свойства IgG, характерного для нормального роста // Укр. биохим. ж. — 1984. — Т. 56, № 5. — С. 493-498.
16. Иванов А.П., Короткочурко В.П. Особенности конформации IgG, характерного для злокачественного роста // В кн: Молек. генетика и биофизика. — К.: Вища школа, 1980. — Вып. 5. — С. 92-97.
17. Базыка Д.А., Гладкий А.В., Корнилина Е.М., Николаенко А.Н. Особенности влияния препаратов класса ЭРБИСОЛ® на экспрессию поверхностных маркеров клеток крови здоровых доноров и больных с иммунодепрессией клеточного иммунитета *in vitro* и в динамике лечения // Вісник фармакології та фармації. — 2009. — № 1. — С. 39-47.
18. Дранник Г.Н., Курченко А.И., Фесенкова В.И. и др. Изучение влияния препаратов класса ЭРБИСОЛ® на продукцию цитокинов мононуклеарами периферической крови здоровых доноров и онкологических больных // Вісник фармакології та фармації. — 2006. — № 7.
19. Дранник Г.Н., Сви́дро Е.В., Курченко А.И. и др. Влияние Эрбисола® Ультрафарм при рецидивирующей герпетической инфекции на продукцию ИЛ-4, ИЛ-10 и экспрессию активационных молекул // Імунологія та алергологія. — 2006. — № 2. — С. 12-15.
20. Николаенко А.Н. Биологически активное средство, способ его производства и препараты на его основе. Патенты Украины № 2163, 2164; Европатенты № 0673652, № 0673653, Патенты США № 08/397287, № 08/397288, России № 2041715, 2041717, Белоруссии № 2039, № 2040, Польши № 173321, № 173302, Болгарии № 61679, № 61680.
21. Николаенко А.Н., Базыка Д.А., Дранник Г.Н. и др. Влияние препаратов класса Эрбисол на продукцию цитокинов и экспрессию поверхностных маркеров клеток крови у здоровых доноров и онкологических пациентов // Евразийский онкологический журнал. — 2016. — Т. 4, № 1. — С. 79-89.
22. Свинцицкий А.С., Дземан М.И., Козак Н.П. и др. Клинико-иммунологические аспекты применения препарата Эрбисол® в комплексной терапии больных гепатитом // Фармакологічний вісник. — 1999. — № 5 — С. 46-53.
23. Шипулин В.Н., Николаенко А.Н., Фомина А.А., Рейнгард Б.К. Оценка эффективности нового отечественного препарата Эрбисол у больных хроническим гепатитом // Врачебное дело. — 1995. — № 1-2. — С. 55-61.
24. Вовк А.Д., Татьянко Н.В. Опыт лечения Эрбисолом® больных вирусным гепатитом В // Фармакологічний вісник. — 1999. — № 5. — С. 54-57.
25. Дземан М.И. Препараты класса ЭРБИСОЛ® в терапии вирусных инфекций / М.И. Дземан, А.Н. Николаенко, Н.А. Дземан // Современная фармация. — 2012. — № 12. — С. 36-43.
26. Сусак Я.М., Слишко И.И., Петрова Г.В., Лобанов С.Н. Эффективность препарата Эрбисол® в комплексном лечении больных циррозом печени // Укр. ж. екстремальной медицины ім. Г.О. Можая. — 2010. — № 7.
27. Борисенко А.В., Данченко А.Н. Возможности і перспективи застосування препарату Ербісол в терапевтичній стоматології // Новый украинский медицинский препарат Эрбисол. — К., 1994. — С. 22-23.
28. Боднар П.М., Лопушенко Н.І., Ніфонтowa Л.В. Препарат Ербісол у терапії інсулінзалежного цукрового діабету // Фармакологічний вісник. — 1999. — № 2. — С. 23-27.
29. Козосова Л.С., Николаенко А.Н., Коваленко Н.Н. Клинико-иммунологическая эффективность Эрбисола в лечении больных с бронхиальной астмой // Укр. пульмонологический журнал. — 1996. — № 4. — С. 10-17.
30. Дзюблик А.Я., Козосова Л.С., Капитан Г.Б., Демченко Е.Р. Влияние эрбисола на состояние системного и местного иммунитета у больных хроническим обструктивным бронхитом // Провизор. — 1999. — № 2. — С. 44-46.
31. Шалимов С.А., Гладкий А.В., Литвиненко А.А. Метод комплексного лечения больных со злокачественными новообразованиями с применением Эрбисола // Информационное письмо 97-99 «О нововведениях в системе здравоохранения». — Вып. 2 по проблеме «Онкология», Решение ПК МЗ и АМН Украины «Онкология», Протокол № 1 от 05.07.99.
32. Гладкий А.В., Николаенко А.Н., Литвиненко А.А., Базыка Д.А. Эрбисол — препарат сопровождения при регионарной химиотерапии злокачественных опухолей печени // Фармакологічний вісник. — 1999. — № 1. — С. 23-26.
33. Шалимов С.А., Гладкий А.В., Литвиненко А.А. и др. Отдаленные результаты применения Эрбисола® в комплексном лечении злокачественных опухолей // Зб. наук. праць співроб. КМАПО ім. П.Л. Шупика. — К., 2002. — С. 768-781.
34. Карпенко Л.Н., Тутов Ю.А., Мельник У.И. Влияние Экстра Эрбисола® на дисфункцию миокарда и дисперсию интервала Q-T у больных с ишемической болезнью сердца // Зб. наук. праць співроб. КМАПО ім. П.Л. Шупика. — 2006. — Вып. 15, кн. 1.
35. Карпенко Л.Н., Николаенко А.Н., Каминский А.А., Ломако В.В. Эффективность комплексного воздействия Экстра Эрбисола® на функциональные показатели деятельности головного мозга у лиц пожилого возраста // Мир информационных технологий. — 2010. — № 3-4. — С. 58-60.
36. Карпенко Л.Н., Каминский А.А., Ломако В.В., Мельник У.И. Новый фармакотерапевтический подход к лечению и профилактике ишемического инсульта // Клінічна хірургія. — 2006. — № 8. — С. 37-39.
37. Уніч П.П., Вінчук С.М., Ніколаєнко О.М. Экстра Ербісол® у комплексній терапії хворих на розсіяний склероз // Журнал практичного лікаря. — 2003. — С. 38-46.
38. Максим'як Г.И., Чижикевич Ю.В., Смирнов Г.Ю. и др. Клинические аспекты использования препаратов класса «Эрбисол®» в комплексной терапии солидных опухолей // Онкология. — 2010. — Т. 12, № 3. — С. 287-291.
39. Николаенко А.Н., Черемшенко Н.Л., Диденко Г.В. и др. Противоопухолевая активность препаратов класса «Эрбисол®» *in vitro* и *in vivo* // Онкология. — 2011. — Т. 13, № 4. — С. 44-50.
40. Максим'як Г.И., Жильчук В.Е., Жильчук А.В. та ін. Ефективність застосування інфузій 5-фторурацилу в поєднанні із препаратами класу «ербісол» і інтерфероном-альфа у лікуванні хворих на дисемінований рак прямої кишки // Вісник наукових досліджень. — 2010. — № 3. — С. 75-77.
41. Максим'як Г.И., Жильчук В.Е., Жильчук А.В. и др. Эффективность препарата ЭРБИСОЛ® УЛЬТРАфарм в комплексном лечении пациентов с метастатическими поражениями печени // Евразийский онкологический журнал. — 2016. — Т. 4, № 3. — С. 696-709.
42. Главацкий О.Я., Данчук С.В., Ахмад Хассан та ін. ЕРБИСОЛ® УЛЬТРАфарм при лікуванні хворих із продовженим ростом гліальних пухлин мозку // Фармакологія та лікарська токсикологія. — 2010. — № 3 (16). — С. 5-70.

Надійшла до редакції 23.05.2018

Н.С. Бек, О.М. Радченко

Львівський національний
медичний університет ім. Данила
Галицького

РАДІАЦІЙНО-ІНДУКОВАНА КЛАПАННА ХВОРОБА СЕРЦЯ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ ТА КЛІНІЧНИЙ ВИПАДОК)

Резюме

У статті оцінено сучасний стан проблеми виникнення радіаційно-індукованої клапанної хвороби серця за даними літератури та власними клінічними спостереженнями. Проведено огляд літератури в базі Pubmed за ключовими словами (радіаційно-індукована клапанна хвороба серця, побічні ефекти радіаційної/променевої терапії, серцево-судинний ризик) й описано клінічний випадок такого ураження.

Результати та їх обговорення: проаналізовано дані літератури щодо частоти, механізмів, нозологічної спорідненості, особливостей клінічної картини, діагностики та лікування радіаційно-індукованої клапанної хвороби серця. Описано клінічний випадок уперше діагностованої комбінованої аортальної вади з перевагою стенозу IV ступеня, з малосимптомним перебігом та нормальними розмірами камер серця. **Висновок:** радіаційно-індуковані набуті вади серця мають безсимптомний перебіг і вимагають настороженості лікаря.

Ключові слова

Радіаційно-індуковані набуті вади серця, лімфома Годжкіна, аортальні вади з безсимптомним перебігом, наслідки променевої терапії пухлин середостіння.

Останнім часом увагу науковців привертає проблема подолання наслідків радіаційної терапії, оскільки променева терапія злоякісних пухлин грудної клітки зумовлює зростання ризику розвитку серцево-судинних хвороб [3, 13, 14, 20]. Пізнім наслідком променевої терапії пухлин середостіння є радіаційно-індукована клапанна хвороба серця, яка може діагностуватися через десятиліття після опромінення [7, 15, 18]. Тривалі спостереження за 59 915 пацієнтами (1940-2009 рр.), які отримували променеву терапію та пережили понад 5 років після перенесеної в дитинстві онкопатології, встановили, що вони мають вищий ризик серцевих подій [10, 25], до яких належать хвороби перикарда, ішемічна хвороба серця, клапанна хвороба серця, порушення провідності, кардіоміопатії, васкулопатії [3], серцева недостатність, аритмії [10], а також можливе погіршення перебігу наявних до лікування серцево-судинних хвороб [6]. Крім того, після променевої терапії збільшується вплив відомих чинників ризику серцево-судинної патології [15], що зумовлено синергізмом на тлі геномної нестабільності внаслідок радіаційного впливу [7]. Описано, що під впливом іонізуючого опромінення на тканині серця розвиваються мікро- та макросудинні зміни, асоційовані

з ушкодженням ендотелію та запаленням [7, 24] за участю опасистих клітин та ренін-ангіотензинової системи [2]. Унаслідок променевої терапії розвивається проліферація міофібробластів із ліпідами, що сприяє утворенню атеросклеротичних бляшок [3]. Виявлено також зменшення щільності капілярів, що призводить до хронічної ішемії та фіброзу [22]. Але механізми радіаційно-індукованої клапанної хвороби серця докладно не вивчені, що зумовило актуальність та доцільність нашого дослідження.

Мета роботи — оцінити сучасний стан проблеми виникнення радіаційно-індукованої клапанної хвороби серця за даними літератури та власним клінічним спостереженням. Проведено огляд літератури в базі Pubmed за ключовими словами (радіаційно-індукована клапанна хвороба серця, побічні ефекти радіаційної/променевої терапії, серцево-судинний ризик) та описано клінічний випадок такого ураження.

За даними літератури, розвитку радіаційно-індукованих клапанних ускладнень сприяють молодший вік пацієнта на момент опромінення, вищі дози променевої терапії, триваліший час від лікування, супутні традиційні чинники ризику серцево-судинних хвороб [3, 23]. Променева терапія може безпосередньо впливати на серцеві клапани і викликати їх ураження, що виявляєть-

ся у 81% пацієнтів [18, 20]. Цілком очікувано, що зростання дози опромінення супроводжується збільшенням частоти та ступеня пошкодження клапанів. Так, у 80-х роках минулого століття середня доза опромінення становила 35 Гр [3], але навіть невеликі дози опромінення усього серця чи високі дози, що впливали на частину серця, викликали серцеві ураження [2]. Оцінка ризику «доза–радіація» виявила, що при поділі хворих за отриманими дозами опромінення (до 30 Гр; 31-35 Гр; 36-40 Гр; вище від 40 Гр) кумулятивний 30-річний ризик зростав на 3,0%, 6,4%, 9,3%, 12,4% [23].

Цікаво, що описана певна нозологічна спорідненість. Так, ураження клапанів серця частіше виникали після променевого лікування лімфоми Годжкіна, причому ураження аортального клапана виявлялося частіше, ніж мітрального (63 випадки порівняно з 42) [23]. Обстеження 415 пацієнтів із лімфомою Годжкіна встановило клапанні ураження в 1% пацієнтів за 10 років, у 4% за 15 років, у 20% через 20 років після опромінення, причому найбільш часто розвивався аортальний стеноз [26]. Оцінка стану здоров'я 348 дітей, які прожили після опромінення понад 10 років і досягли 18 років, показала збільшення частоти інфаркту міокарда та вад серця, причому доза опромінення була вища чи дорівнювала 35 Гр. Прогнозовано, що після 50 років у них буде вдвічі більше хронічних серцево-судинних хвороб, із них важких більше в п'ять разів, ніж у осіб, які не зазнали опромінення [4]. На розвиток фіброзу аортальних та мітральних стулок у пацієнтів із лімфомою Годжкіна було вказано в роботі Brand M.D. [et al.] у 2001 році, що виступило предиктором високої смертності в довгостроковій перспективі та вищого передопераційного ризику [9].

Клапанні ураження внаслідок опромінення можуть варіюватись від незначного безсимптомного потовщення клапана до важкого ураження у вигляді стенозу чи недостатності з порушеннями гемодинаміки. За даними літератури, безсимптомний перебіг клапанних уражень спостерігався в 70% пацієнтів і тривав близько 11,5 років; явні клінічні симптоми клапанної дисфункції виникали через 16,5 років; тобто, прогресування в симптомний перебіг тривало близько 5 років [17, 24]. За іншими даними, клінічні прояви клапанного ураження розвиваються вже через 10 років після опромінення, і частота їх виявлення стрімко зростає з подовженням життя [3, 15]. Серед 112 пацієнтів із лімфомою Годжкіна, що отримували опромінення середостіння, ризик ураження клапанів через 30 років вже перевищував 60% [20]. Обстеження 263 пацієнтів, які вижили після променевої терапії, виявило порушення толерантності до фізичного навантажен-

ня за тредміл-тестом та дисфункцію автономної нервової системи, що зростали зі збільшенням дози та часу від опромінення. Крім того, у таких пацієнтів збільшувалась летальність від усіх причин [1].

Механізми радіаційного ураження серця продовжують вивчатись, однак провідним вважається надмірна неконтрольована активація процесів окиснення. Так, опромінення викликає транзиторне зростання оксидативного стресу з утворенням активних форм кисню, які стимулюють запальну відповідь з активацією ядерного фактора каппа В, зростанням експресії матричних металопротеїназ, молекул адгезії та прозапальних цитокінів, пригніченням вазопротекторної дії оксиду азоту [18]. Розвивається дифузний фіброз інтерстиційної тканини, звуження просвіту артерій, капілярів, фіброз міокарда та перикарда з відкладанням колагену. Радіаційний фіброз, у свою чергу, підтримує оксидативний стрес [15] як репаративна реакція на мікросудинне пошкодження [7, 27]. Крім того, під впливом опромінення на ізольовані людські інтерстиціальні тканини, отримані після трансплантації серця, у 2-3 рази зростає експресія остеогенних чинників — bone morphogenic protein-2, alkaline phosphatase, Runx-2, а продукція остеопонтину збільшується в 7 разів [19]. Відбувається зміна фенотипу клапанної інтерстиціальної клітини від міофібробластів до остеобластоподібних, що, на думку авторів, пояснює патогенез радіаційно-індукованих вад серця. Зменшення фіброзу спостерігалось лише за умов застосування нижчих доз опромінення [11, 18].

Діагностика радіаційно-індукованих клапанних уражень традиційна, поряд з об'єктивним обстеженням доступні чутливі методи візуалізації дозволяють визначити ранні стадії хвороби і стратегію лікування [15]. Тому до плану обстеження осіб, які вижили понад 5 років після променевого лікування, рекомендовано включати ехокардіографію (ЕхоКГ) [25]. Крім того, описано виявлення фіброзу лівого передсердя методом оцінки зон пізнього накопичення гадолінію за даними магнітно-резонансної томографії [5]. Перед будь-яким оперативним втручанням на серце таким пацієнтам рекомендовано проводити комп'ютерну томографію для виявлення фіброзу включно з ураженням перикарда [12].

Радіаційно-індукована клапанна хвороба серця може контролюватись медикаментозно чи вимагати хірургічного втручання [8]. Серед 173 пацієнтів, що включали 27% осіб із лімфомою Годжкіна, із середнім часом після опромінення 18 ± 12 років, у 23% випадків був діагностований важкий аортальний стеноз без ефекту від кардіопротекторів [9]. Однак радіаційно-індукований фіброз оточуючих структур зумов-

лює гірші результати оперативного втручання та може вказувати на пріоритет консервативного лікування [11, 18]. До того ж у пацієнтів із радіаційно-асоційованою хворобою серця, які перенесли кардіоторакальне оперативне втручання, посилюється легеневий фіброз, що асоціюється з підвищеною смертністю [16]. Суттєво гірше довготривале виживання визначено при спостереженні за 172 прооперованими хворими з радіаційно-асоційованим аортальним стенозом [11]. Останніми роками в лікуванні таких пацієнтів зростає роль черезшкірних втручань: заміна клапанів, використання стентів із покриттям [15] тощо.

Таким чином, у пацієнтів, які перенесли променеве лікування, доведено формування радіаційно-індукованих набутих вад серця з локалізацією частіше на аортальному клапані внаслідок активації оксидативного стресу з надмірно вираженим фіброзом, які мають тривалий безсимптомний перебіг та діагностуються через десятиріччя.

Це ілюструє власне **клінічне спостереження**. Пацієнтка С., 50 років, надійшла до терапевтичного відділення міської клінічної лікарні зі скаргами на задишку при помірному фізичному навантаженні, біль за грудниною з іррадіацією в ліву руку та під ліву лопатку, який зменшується в стані спокою; періодичне підвищення артеріального тиску (АТ) до 160/100 мм рт. ст., загальну слабкість. Задишку відмічає впродовж року; впродовж останніх 2 тижнів задишка посилюється, виник за груднинний біль, пов'язаний із фізичним навантаженням. Звернулася до сімейного лікаря та була скерована на стаціонарне обстеження та лікування. З анамнезу життя відомо, що росла та розвивалась у задовільних матеріально-побутових умовах, хворіла на дитячі інфекційні хвороби (вітряна віспа, краснуха). У віці 18 років захворіла на лімфому Годжкіна з ураженням шийних лімфатичних вузлів без інтоксикації (стадія ІА); отримувала променеву терапію з подальшим безрецидивним перебігом. Вірусні гепатити, туберкульоз, венеричні та психічні захворювання в себе та родині заперечує. На ревматичну гарячку не хворіла. Шкідливих звичок не має. У віці 32 років виникла менопауза. З того часу періодично відмічала підвищення АТ до 145-160/90 мм рт. ст., антигіпертензивні засоби регулярно не вживала. Під час планового обстеження 5 років тому виявлений вузловий зоб ІІ ст. на тлі автоімунного тиреоїдиту, еутиреоз; амбулаторно спостерігалась ендокринологом.

Результати об'єктивного обстеження: маса тіла — 72 кг, зріст — 1,62 м; індекс маси тіла — 27,4 кг/м² (надмірна маса тіла). Конституція нормостенічна. Слизові оболонки та шкіра бліді, чисті. Пастозність гомілок. Передня по-

верхня шиї не змінена. Пальпаторно щитоподібна залоза неbolюча, пальпується перешийок. Периферійні лімфатичні вузли не пальпуються. Частота дихання — 16/хв, грудна клітка неbolюча, еластична, голосове тремтіння проводиться однаково над симетричними ділянками. Перкуторний звук над легеньми ясний, легеневий, аускультативно — везикулярне дихання. Межі серця відповідають нормі, ліва — по середньоключичній лінії, судинний пучок не виходить за межі груднини. Тони серця гучні, ритмічні, систолічний шум над аортою в ІІ міжребер'ї справа, проводиться в яремну ямку, на сонні артерії; частота серцевих скорочень та пульс — 74/хв, АТ на правій руці — 150/90 мм рт. ст., на лівій — 150/85 мм рт. ст., на правій нозі — 160/90 мм рт. ст., на лівій — 165/90 мм рт. ст. Язик чистий, вологий. Живіт м'який, неbolючий; під час глибокої пальпації без особливостей, нижній край печінки на рівні реберної дуги; селезінка не пальпується. Симптом Пастернацького негативний з обох боків, сечовипускання до 8 разів на добу, неbolюче. Діурез близько 2,0 л/добу. Кістково-суглобова система без деформацій, активні та пасивні рухи в суглобах у повному обсязі, неbolючі.

Отже, у жінки 50 років впродовж останніх 2 тижнів виникли за груднинні болі з іррадіацією в ліву руку та лопатку, пов'язані з фізичним навантаженням, посилюються задишка, підвищився артеріальний тиск. Анамнез обтяжений перенесеною онкогематологічною патологією, що була лікована променевою терапією; ранньою менопаузою, патологією щитоподібної залози. При об'єктивному обстеженні виявлено систолічний шум над аортою, який проводиться в яремну ямку та на сонні артерії, що характерно для аортального стенозу, на тлі нормальних розмірів серця, а також підвищений рівень АТ.

Результати лабораторних обстежень. Загальний аналіз крові: гемоглобін — 135 г/л, лейкоцити — $6,7 \times 10^9$ /л (паличкоядерні — 4%, сегментоядерні — 65%, лімфоцити — 24%, моноцити — 6%, еозинофіли — 1%), еритроцити — $3,9 \times 10^{12}$ /л, кольоровий показник — 0,8, ШОЕ — 5 мм/год. Загальний аналіз сечі: питома вага — 1,017, білок (–), лейкоцити — 2-3 в п/з, клітини епітелію — 1-3 в п/з. Яйця глистів та простіші — не виявлено. Холестерин (ХС) — 9,39 ммоль/л, тригліцериди — 2,5 ммоль/л, ХС ЛПВЩ — 1,49 ммоль/л, ХС ЛПНЩ — 7,14 ммоль/л, ХС ЛПДНЩ — 0,76, коефіцієнт атерогенності — 5,3 од.; глюкоза крові — 4,3 ммоль/л. Коагулограма: протромбіновий час — 15 с, протромбіновий індекс — 75%, загальний фібриноген — 2,0 г/л. Тиреотропний гормон — 2,03 мМО/л (норма 0,4-4,0 мМО/л), антитіла до тиреопероксидази (АТПО) — 118,5 МО/мл (норма

<35 ммО/мл). Лужна фосфатаза — 94,1 Од/л (норма 35,0-104,0 Од/л). Таким чином, встановлено виражену дисліпідемію (гіперхолестеринемію, гіпертригліцеридемію, зростання рівня проатерогенного ХС ЛПНЩ та зниження рівня ХС ЛПВЩ зі збільшенням коефіцієнта атерогенності) та збільшення вмісту АТПО.

Результати інструментальних обстежень. ЕКГ: ритм синусовий, правильний, ЧСС 85/хв; вольтаж збережений; електрична вісь серця не відхилена; перехідна зона V3; PQ 0,12 с; QRS 0,08 с; QT 0,36 с; зубці Т у відведеннях V5-6 згладжені; депресії сегмента ST немає. Висновок: порушення реполяризації лівого шлуночка, ознак ішемії, порушення ритму та провідності не виявлено.

ЕхоКГ: правий шлуночок — 2,2 см, міжшлуночкова перетинка — 1,3 см, лівий шлуночок (діастола) — 5,2 см, стінка лівого шлуночка (діастола) — 0,9 см, ліве передсердя — 2,9 см, діаметр висхідної аорти — 2,3 см, фракція викиду лівого шлуночка — 57%. Мітральний клапан: кальцинат від основи задньої стулки. Аортальний клапан: недостатність +, виражений кальциноз, відкриття стулок обмежене, Др 66 mm Hg; Др сер. 39 mm Hg; T_{acc} 130 msec; легеневої гіпертензії немає; рідини в порожнині перикарда немає; сегментарна скоротливість лівого шлуночка не порушена. Розлади діастолічної функції: I-II тип. Стінки висхідної аорти значно ущільнені, гіперехогенні, потовщені. Висновок: аортальна вада з перевагою стенозу, з кальцинозом (масивним, із переходом на кільце, передню мітральну стулку), гіпертрофія лівого шлуночка не виражена, розміри камер у межах норми.

УЗД щитоподібної залози: права частка — 18,4×19×50 мм, ліва частка — 17,3×18×41 мм, об'єм — 6,7 мл, перешийок — 4,3 мм (норма 3 мм). Регіональні лімфатичні вузли не збільшені. Залоза збільшена до I-II ст., містить дрібні гіпоехогенні вузли, множинні справа, максимально до 12 мм, зліва максимально до 13 мм. Висновок: багатовузловий зоб. УЗД органів малого таза — патології не виявлено. Рентгенографія органів грудної клітки: легені без інфільтративних змін, корені структурні, синуси вільні, серце в нормі. ФГДС — еритематозна гастробульбопатія, дуоденогастральний рефлюкс.

Отже, інструментальне дослідження встановило, що в пацієнтки наявні виражені зміни аортального клапана, що проявились його ма-

сивним кальцинозом, аортальною вадою з перевагою стенозу, причому розміри камер серця не змінені. Також наявний кальциноз аорти. Систолична функція лівого шлуночка збережена, ознаки діастолічної дисфункції не виявлені.

Консультації спеціалістів: 1) ендокринолог: вузловий зоб II ст. на тлі автоімунного тиреоїдиту; 2) окуліст: факосклероз, ангіопатія сітківки обох очей; 3) ЛОР-лікар: патології не виявлено; 4) стоматолог: потребує санації. Консультація торакального хірурга. Діагноз: кальциноз аортального клапана, комбінована аортальна вада з перевагою стенозу IV ступеня, кальциноз аорти (висхідний відділ), ХНК 2А ст.; рекомендовано планове дообстеження (коронарографія), санація хронічних вогнищ інфекції; корекція рівня холестерину; планове протезування аортального клапана.

Особливостями даного клінічного випадку були вперше діагностована комбінована аортальна вада з перевагою стенозу IV ступеня з малосимптомним перебігом (задишка близько року, симптоматична стенокардія близько 2 тижнів) у жінки 50 років із нормальними розмірами камер серця на тлі автоімунного тиреоїдиту та ранньої менопаузи, які, ймовірно, спричинили виражену атерогенну дисліпідемію. Високий ступінь стенозу, виражений фіброз та кальциноз аортального клапана (з переходом на кільце та передню мітральну стулку), ущільнення висхідної аорти можна пояснити впливом перенесеної у 18-літньому віці променевої терапії з приводу лімфоми Годжкіна. Пацієнтка готується до планової операції. За даними літератури, у передопераційному обстеженні рекомендовано проведення комп'ютерної томографії для визначення ступеня фіброзу оточуючих структур та легень.

Висновки

На підставі наведеного вище можна зробити висновки про те, що в пацієнтів, які перенесли променеве лікування, розвиваються радіаційно-індуковані набуті вади серця з локалізацією частіше на аортальному клапані внаслідок активації оксидативного стресу з надмірно вираженим фіброзом та кальцинозом, які мають тривалий безсимптомний перебіг і діагностуються через десятки років, а це вимагає настороженості лікаря загальної практики — сімейної медицини, що проілюстровано власним клінічним спостереженням.

Список використаної літератури

1. Abnormal exercise response in long-term survivors of hodgkin lymphoma treated with thoracic irradiation: evidence of cardiac autonomic dysfunction and impact of outcomes / J.D. Groarke, V.K. Tanguturi, J. Hainer [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* — 2015. — Vol. 65, No 6. — P. 573-583.
2. Boerma M. Preclinical Research into Basic Mechanisms of Radiation-Induced Heart Disease / M. Boerma, M. Hauer-Jensen // *Cardiol. Res. Pract.* — 2011. — Access mode: <https://doi.org/10.4061/2011/858262>
3. Cardiovascular complications of radiation therapy for thoracic malignancies: the role of non-invasive imaging for detection of cardiovascular disease / J.D. Groarke, P.L. Nguyen, A. Nohria [et al.] // *Eur. Heart J.* — 2014. — Vol. 35, No 10. — P. 612-623.
4. Cumulative burden of cardiovascular morbidity in paediatric, adolescent, and young adult survivors of Hodgkin's lymphoma: an analysis from the St. Jude Lifetime Cohort Study / N. Bhakta, F. Liu, M. Baassiri [et al.] // *Lancet Oncol.* — 2016. — Vol. 17, No 9. — P. 1325-1334.
5. Detection of late radiation damage of left atrial fibrosis using cardiac late gadolinium enhancement magnetic resonance imaging / Y.J. Huang, A. Harrison, V. Sarkar [et al.] // *Advances in Radiation Oncology.* — 2016. — Vol. 1, No 2. — P. 106-114.
6. Ewer M.S. Cardiotoxicity of anticancer treatments / M.S. Ewer, S.M. Ewer // *Nature Reviews Cardiology.* — 2011. — Vol. 12. — P. 547-558.
7. Expert consensus for multi-modality imaging evaluation of cardiovascular complications of radiotherapy in adults: a report from the European Association of cardiovascular Imaging and the American Society of Echocardiography / P. Lancellotti, V.T. Nkomo, L.P. Badano [et al.] // *Eur. Heart J. — Cardiovasc. Imaging.* — 2013. — Vol. 14, No 8. — P. 721-740.
8. High Risk of Symptomatic Cardiac Events in Childhood Cancer Survivors / H.J. van der Pal, E.C. van Dalen, E. van Delden [et al.] // *J. Clin. Oncol.* — 2012. — Vol. 30, No 13. — P. 1429-1437.
9. Increased aorto-mitral curtain thickness independently predicts mortality in patients with radiation-associated cardiac disease undergoing cardiac surgery / M.Y. Desai, W. Wu, A. Masri [et al.] // *Ann. Thorac. Surg.* — 2014. — Vol. 97, No 4. — P. 1348-1355.
10. Late Cardiac Events after Childhood Cancer: Methodological Aspects of the Pan-European Study PanCareSurFup // E.A. M. Feijen, A. Font-Conzalez, E.C. van Dalen [et al.] // *Plos One.* — 2016. — Vol. 11, No 9. — Access mode: <http://10.1371/journal.pone.0162778>
11. Long-Term Outcomes of Patients With Mediastinal Radiation-Associated Severe Aortic Stenosis and Subsequent Surgical Aortic Valve Replacement: A Matched Cohort Study / E. Donnellan, A. Masry, G.B. Pettersson [et al.] // *J. Am. Heart Assoc.* — 2017. — Vol. 5, No 5. — Access mode: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5476874/>
12. Mack M.J. Risk scores for predicting outcomes in valvular heart disease: How useful? / M.J. Mack // *Curr. Cardiol. Rep.* — 2011. — Vol. 13, No 2. — P. 107-112.
13. Maraldo M.V. Minimizing Cardiac Risks with Contemporary Radiation Therapy for Hodgkin Lymphoma / M.V. Maraldo, A.K. Ng // *J. Clin. Oncol.* — 2016. — Vol. 34, No 3. — P. 208-210.
14. Minimizing late effects for patients with mediastinal Hodgkin lymphoma: deep inspiration breath -hold, IMRT, or both? / M.C. Aznar, M.V. Maraldo, D.A. Schut [et al.] // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* — 2015. — Vol. 92, No 1. — P. 169-174.
15. Novel concepts in radiation-induced cardiovascular disease / J.R. Cuomo, G.K. Sharma, R.D. Conger, N.L. Weintraub // *World J. Cardiol.* — 2016. — Vol. 8, No 9. — P. 504-519.
16. Pulmonary fibrosis on multidetector computed tomography and mortality in patients with radiation-associated cardiac disease undergoing cardiac surgery // M.Y. Desai, K. Karunakaravel, W. Wu, S. Agarwal [et al.] // *Thorac. Cardiovasc. Surg.* — 2016. — Vol. 148, No 2. — P. 475-481.
17. Radiation-associated valvular disease / R.G. Carlson, W.R. Mayfield, S. Norman, J.A. Alexander // *Chest.* — 1991. — Vol. 99. — P. 538-545.
18. Radiation-induced heart disease: A practical guide to diagnosis and management / E. Donnellan, D. Phelan, C.P. McCarthy [et al.] // *Cleveland Clinic. Journal of Medicine.* — 2016. — Vol. 83, No 12. — P. 914-922.
19. Radiation induces osteogenesis in human aortic valve interstitial cells / N.A. Nadlonek, M.J. Weyant, J.A. Yu [et al.] // *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* — 2012. — Vol. 144, No 6. — P. 1466-1470.
20. Radiation-induced valvular disease is the logical consequence of irradiation / A. Tamura, V. Takahara, K. Mogy, M. Katsumata // *Gen. Thorac. Cardiovasc. Surg.* — 2007. — Vol. 55, No 2. — P. 53-56.
21. Radiation-induced valvular heart disease in Hodgkin's disease is associated with characteristic thickening and fibrosis of aortic-mitral curtain / M.D. Brand, C.A. Abadi, G.P. Aurigemma [et al.] // *J. Heart Valve Dis.* — 2001. — Vol. 10. — P. 681-685.
22. Radiation-related heart disease: current knowledge and future prospects / S.C. Darby, D.J. Cutter, M. Boerma [et al.] // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* — 2010. — Vol. 76, No 3. — P. 656-665.
23. Risk of valvular heart disease after treatment for Hodgkin lymphoma / D.J. Cutter, M. Schaapveld, S.C. Darby [et al.] // *J. Natl. Cancer Inst.* — 2015. — Vol. 107, No 4. — Access mode: <https://10.1093/jnci/djv008>
24. Schultz-Hector S. Radiation-induced cardiovascular diseases: is the epidemiologic evidence compatible with the radiobiologic data? / S. Schultz-Hector, K.K. Trott // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* — 2007. — Vol. 67, No 1. — P. 10-18.
25. Valvular abnormalities detected by echocardiography in 5-year survivors of children cancer: a long-term follow-up study / H.J. Van der Pal, I.W. van Dijk, R.B. Geskus [et al.] // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* — 2015. — Vol. 91. — P. 213-222.
26. Valvular dysfunction and carotid, subclavian, and coronary artery disease in survivors of hodgkin lymphoma treated with radiation therapy / M.C. Hull, C.G. Morris, C.J. Pepine, N.P. Mendenhall // *JAMA.* — 2003. — Vol. 290, No 21. — P. 2831-2837.
27. Yusuf S.W. Radiation-induced heart disease: a clinical update / S.W. Yusuf, S. Sami, I.N. Dahner // *Cardiol. Res. Pract.* — 2011. — Access mode: <https://doi.org/10.4061/2011/317659>

Надійшла до редакції 22.05.2018

RADIATION-INDUCED CARDIAC VALVE DISEASE (LITERATURE REVIEW AND CLINICAL CASE)

N.S. Bek, O.M. Radchenko

Abstract

Radiation-induced cardiac valve disease is a delayed consequence of the radiation therapy for mediastinal tumours. It can run a long, asymptomatic course and be diagnosed decades after the exposure. Aim: The study aims at evaluating the contemporary status of the problem of radiation-induced cardiac valve disease based on the review of the literature and clinical observation. **Materials and methods:** The literature was reviewed in the PubMed engine, typing the key words that included radiation-induced cardiac valve disease, side effects of radiation/beam therapy, cardiovascular risk. The paper describes the clinical case of a 50-year-old female patient who received radiation treatment for Hodgkin's lymphoma at the age of 18. **Results and discussion:** The literature data was analysed with regard to the frequency, mechanisms, nosological relationship, features of the clinical picture, diagnosis and treatment for radiation-induced cardiac valve disease. A clinical case of low-symptomatic, first-diagnosed combined aortic defect with prevalent stenosis (degree 4) with normal-sized cardiac chambers was described. **Conclusion:** Radiation-induced acquired heart defects are asymptomatic and must be of medical concern.

Keywords: radiation-induced acquired heart defects, Hodgkin's lymphoma, asymptomatic aortic disease, consequences of radiation therapy for mediastinal tumours.

В.А. Гриб, М.Ю. Купновицька-
Сабадош, О.О. Дорошенко,
Л.Т. Максимчук

Івано-Франківський національний
медичний університет

ВИКОРИСТАННЯ СТАТИНОТЕРАПІЇ ДЛЯ ПЕРВИННОЇ ПРОФІЛАКТИКИ ІНСУЛЬТУ: АРГУМЕНТИ «ЗА» І «ПРОТИ»

Резюме

В оглядовій статті наведено аргументи «за» й «проти» використання статинотерапії для первинної профілактики інсульту. Зі збільшенням і поширенням сучасних інструментальних методів оцінки атеросклеротичного ураження судин наочно доведено зменшення в розмірі («стабілізація») атеросклеротичних бляшок під дією статинів. Чимало досліджень проведено й щодо визначення безпеки статинотерапії. Їхні результати свідчать про те, що користь статинотерапії в групах помірного й високого ризику виникнення ССЗ значно переважає шкоду при їх застосуванні. Дані багатьох досліджень свідчать, що застосування статинів для первинної профілактики серцево-судинних захворювань є необхідним компонентом і доведеним фактом.

Ключові слова

Інсульт, серцево-судинні чинники ризику, статинотерапія.

Щороку Американська асоціація серця (АНА) спільно із Центрами контролю й профілактики захворювань, Національними інститутами охорони здоров'я та іншими державними установами США об'єднує в єдиному документі [20] найсучасніші (2018) статистичні дані стосовно захворювання серця, інсульту й серцево-судинних чинників ризику, які включають основні поведінкові чинники (паління, фізичні навантаження, дієта, вага тіла), а також рівень холестеролу (ХС), артеріального тиску (АТ) й глюкози, що впливають на стан серцево-судинного здоров'я (ССЗ). Наводимо деякі положення документа:

- щороку в США приблизно 795 000 людей страждають на перший або повторний інсульт; приблизно 610 000 із них — це інсульт, який стався вперше, а 185 000 — повторні випадки;
- у США інсульт трапляється кожні 40 секунд;
- серед 19 смертей одна смерть припадає на інсульт;
- смерть від інсульту настає приблизно що 3 хвилини 45 секунд. Це майже 133 000 випадків на рік;
- із 2005 по 2015 рік коефіцієнт смертності від інсульту зменшився на 21,7%, а фактична кількість смертей від інсульту скоротилася на 2,3% смертей у всьому світі;
- інсульт є провідною причиною тривалої втрати працездатності в США;

- 21% молодих людей віком від 6 до 19 років мають принаймні 1 відхилення від норми серед показників ліпідограми.

Метою програми «Здорові люди 2010» за показником загального ХС усього населення (чоловіки, жінки, расові та етнічні підгрупи, а також люди різної сексуальної орієнтації) було досягнення його рівня ≤ 200 мг/дл (5,17 ммоль/л).

Однак мета цільової програми «Здорові люди 2020», яка полягає в досягненні середнього загального рівня ХС у крові ≤ 178 мг/дл (4,6 ммоль/л) для дорослих, ще не виконана для будь-якої з підгруп популяції.

Люди в США, яким за 40 (56,0 млн), що беруть участь у терапії статинами, дотримуються рекомендацій АСА/АНА 2013 року. Проте використання статинів і середнє значення рівня холестерину ліпопротеїнів низької щільності (ХЛНЩ) залишилися незмінними. Це свідчить про те, що необхідні більші зусилля для розуміння та впровадження цих рекомендацій.

Упродовж життя людини кількість чинників виникнення ССЗ та інсульту, зокрема, зростає. Одні з причин неминуче супроводжують кожного — це чинники, що не модифікуються: вік, стать, расова приналежність, мала маса тіла при народженні (< 2500 г), генетична схильність. Проте значно більше чинників зумовлено способом життя людини, а тому є модифікованими. Основні чинники ССЗ — це артеріальна гіпертензія, цукровий діабет, надлишкова маса тіла/ожиріння, дисліпідемія, гіподинамія, серцева недостатність, паління,

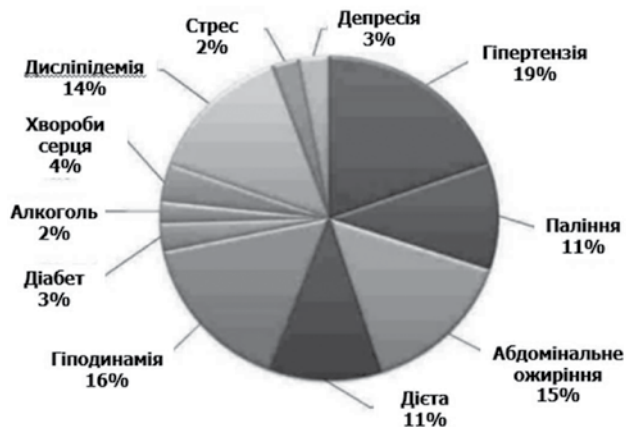


Рис. Розподіл чинників ризику серцево-судинних захворювань

надмірне вживання алкоголю, стрес, депресія (рис.). За даними проведених досліджень, серед здорового населення виявляють 55% безсимптомних чинників ризику інсульту (GCKSS, FHS, ARIC, NHLBI). Із часом усе приховане стає явним і може завершитися інсультом і/або інфарктом.

За результатами Оксфордського судинного дослідження (Oxford Vascular Study, UK from 1981 to 2004) було встановлено, що при зниженні рівня ХС, досягненні цільових цифр артеріального тиску, уникненні паління та вживанні ацетилсаліцилової кислоти ризик виникнення першої цереброваскулярної події (ЦВП) зменшується на 30% [30]. Згідно з даними дослідження MONICA (Multinational Monitoring of Trends and Determinants in Cardiovascular Diseases — Багатонаціональний моніторинг тенденцій та чинників, що зумовлюють розвиток серцево-судинної патології), зниження смертності від ССЗ на 2/3 в європейських країнах зумовлено корекцією загальновідомих чинників ризику і лише на 1/3 — удосконаленням терапевтичних підходів [9]. За більше ніж 20-річний період спостереження відмітили зниження частоти інсульту на 40% завдяки впровадженню превентивної терапії й популяційному зниженню впливу чинників ризику.

Інсульт — катастрофа, але їй можна запобігти. Повторюючись, констатуємо, що головним напрямком є первинна профілактика, яка ґрунтується на результатах масштабних клінічних досліджень. *Насамперед вона передбачає підвищення обізнаності населення щодо здорового способу життя й контроль чинників ризику ССЗ. Тут важливу роль відіграє позиція керівників вищих інстанцій охорони здоров'я з організації соціальної реклами засобами масової інформації та діяльність первинної ланки, завданням якої є скринінг пацієнтів на наявність чинників ризику та вміння переконати пацієнта їх модифікувати: помірна фізична активність, контроль артеріального тиску, дисліпідемії з визначенням стану судин шиї та голови, діагностика гіперглікемії тощо.*

На сьогодні існують чіткі настанови з первинної профілактики інсульту, запропоновані Американською асоціацією серця (АНА) та Американською асоціацією інсульту (АІА, перегляд 2014 р.), що базуються на серцево-судинній епідеміології й доказовій медицині [27]. У вітчизняній літературі ці настанови розписані у вигляді огляду [2, 4].

У настановах надаються рекомендації для практикуючого лікаря щодо чинників ризику інсульту, які вже є відомими, детально розписаними та які можна модифікувати: артеріальна гіпертензія, паління, ЦД, дисліпідемія, захворювання серцево-судинної системи, фібриляція передсердь, безсимптомний стеноз сонних артерій, серпоподібноклітинна анемія, гормональна терапія в постменопаузі, оральні контрацептиви, неправильне харчування, недостатня фізична активність, ожиріння. Крім того, у настановах приділяється увага й тим чинникам інсульту, які детально поки що не характеризуються: мігрень, метаболічний синдром, зловживання алкоголем, наркоманія, апное уві сні, гіпергомоцистеїнемія, гіперкоагуляція, запалення та інфекції.

Визначальною в рекомендаціях є оцінка ризику виникнення первинного інсульту за допомогою CV Risk Calculator. Пропонується використання інструменту з оцінки ризику, як, наприклад, калькулятора ризику ССЗ АНА/АІА (<http://my.americanheart.org/cvriskscalculator>). On-line вводяться такі дані пацієнта:

- Вік
- Гендер
- Расова приналежність
- Рівень загального ХС
- Рівень холестеролу ліпопротеїнів високої щільності (ХС ЛПВЩ)
- Систолічний АТ
- Діастолічний АТ
- Застосування гіпотензивних препаратів
- Дані про цукровий діабет (ЦД)
- Чи пацієнт є курцем

Калькулятор розраховує 10-річний ризик виникнення цереброваскулярної події — інфаркту чи інсульту. Визначає потребу в застосуванні: аспірину, статинів (помірно- чи високоінтенсивної терапії), а також у необхідності гіпотензивної терапії.

Дані калькулятора корисні, оскільки попереджають клініцистів і пацієнтів про можливий ризик, а також рекомендується лікування, яке все ж таки повинно розглядатися в контексті загального профілю ризиків пацієнта (ІІА, В).

Пропонуємо застосування CV Risk Calculator на прикладах:

І. Чоловік білої раси віком 51 рік, у якого показник рівня загального ХС становить 4,8 ммоль/л ($4,8 \times 38,7 = 186$ мг/дл), рівень ХС ЛПВЩ — 1,1 ммоль/л ($1,1 \times 38,7 = 43$ мг/дл), його систолічний АТ — 130 мм рт. ст., діастолічний

АТ — 90 мм рт. ст.; не застосовує гіпотензивні препарати, не має ЦД, палить.

Результати наведеної калькуляції такі: 10-річний ризик виникнення ЦВП для даного респондента становить 8,8%. Аспірин цьому хворому не рекомендують. Враховуючи вік (понад 40 років), високий ризик ЦВП (>7,5%), рекомендовано помірно- або високоінтенсивну статинотерапію, незважаючи на нормальні показники рівня загального ХС. Зроблено висновок про те, що АТ — погано контрольований. Тому бажано розпочати застосування гіпотензивних засобів, починаючи з тіазидних діуретиків або іАПФ/БРА (блокатори рецепторів ангіотензину II) або антагоністів кальцію.

Необхідно зазначити, що пацієнтам віком 50-59 років із високим ризиком за CV Risk Calculator ($\geq 10\%$) рекомендована АСК у дозі 81 мг/добу (I, B).

Відзначимо й те, що на сьогодні профілактика інсультів базується на принципово новій стратегії — відмові від цільових значень ліпідограми. У США принцип застосування статинів ґрунтується на виборі інтенсивності статинотерапії, яка визначається середнім очікуваним зниженням ХС ЛПНЩ порівняно з початковим значенням.

Значення ХС ЛПНЩ, що визначають тактику статинотерапії в первинній профілактиці інсультів:

- 1) ≥ 190 мг/дл (4,9 ммоль/л);
- 2) 70-190 мг/дл (1,8-4,9 ммоль/л);
- 3) < 70 мг/дл (1,8 ммоль/л).

У настановах із лікування холестеролемії для зниження атеросклеротичного кардіоваскулярного ризику в дорослих [42] виділено три режими статинотерапії (високо-, помірно- та низькоінтенсивний режим) залежно від здатності знижувати рівень ХС ЛПНЩ.

Високоінтенсивна терапія: щоденне застосування статину знижує рівень ХС ЛПНЩ $\geq 50\%$ (аторвастатин — 40-80 мг, розувастатин — 20-40 мг).

Помірноінтенсивна терапія: щоденне застосування статину знижує рівень ХС ЛПНЩ на 30-50%: аторвастатин — 10-20 мг, розувастатин — 5-10 мг, симвастатин — 20-40 мг, пітавастатин — 2-4 мг, правастатин — 40-80 мг, ловастатин — 40 мг, флувастатин — 40 мг.

Низькоінтенсивна терапія: щоденне застосування статину знижує рівень ХС ЛПНЩ $< 30\%$: симвастатин — 10 мг, пітавастатин — 1 мг, правастатин — 10-20 мг, ловастатин — 20 мг, флувастатин — 20-40 мг.

За неможливості визначення ХС ЛПНЩ слід використовувати такі цільові рівні загального ХС згідно з Європейськими рекомендаціями (2007): < 195 мг/дл (5 ммоль/л) — для загальної популяції; < 175 мг/дл (4,5 ммоль/л) — для пацієнтів із високим ризиком і < 155 мг/дл (4,0 ммоль/л) — для пацієнтів із дуже високим ризиком за шкалою SCORE (Systematic COronary Risk Evaluation).

II. Жінка білої раси віком 45 років, у якої по-

казник рівня загального ХС становить 4,2 ммоль/л ($4,8 \times 38,7 = 163$ мг/дл), рівень ХС ЛПВЩ — 1,3 ммоль/л ($1,3 \times 38,7 = 50$ мг/дл), її систолічний АТ — 120 мм рт. ст., діастолічний АТ — 80 мм рт. ст.; не застосовує гіпотензивні препарати, має ЦД 1-го типу, не палить.

Отримуємо результати підрахунку: 10-річний ризик виникнення інсульту для даного респондента дуже низький — 1,1%. Аспірин і гіпотензивні середники не рекомендовані. Але, враховуючи наявність ЦД, рекомендовано помірноінтенсивну статинотерапію.

III. Чоловік білої раси віком 26 років, у якого показник рівня загального ХС становить 6,9 ммоль/л ($6,9 \times 38,7 = 270$ мг/дл), ХС ЛПВЩ — 0,8 ммоль/л ($0,8 \times 38,7 = 32$ мг/дл), його систолічний АТ — 130 мм рт. ст., діастолічний АТ — 90 мм рт. ст.; не застосовує гіпотензивні препарати, не має ЦД, палить.

Результати комп'ютерного підрахунку: 10-річний ризик виникнення інсульту для даного респондента становить 6,2%. Аспірин та статини не рекомендовані (незважаючи на дисліпідемію!!!), пояснюючи низьким рівнем ризику ЦВЗ ($< 7,5\%$). І для попередження ЦВП пропонують застосування гіпотензивної терапії (тіазидні діуретики, іАПФ/БРА або антагоністи кальцію).

Американською колегією кардіологів запропоновано аналог представленого вище калькулятора — ASCVD Risk Estimator для оцінки ризику розвитку первинного атеротромботичного інсульту (IIA, B) [42]. Калькулятор наочно демонструє клініцисту і пацієнту, у скільки разів можна зменшити ризик виникнення інсульту, скоригувавши спосіб життя та дисліпідемію статинами (<http://tools.acc.org/ASCVD-Risk-Estimator/>). До уваги беруться:

- Вік
- Гендер
- Раса
- Показники загального ХС
- ХС ЛПВЩ
- Рівень систолічного АТ
- Факт застосування гіпотензивних середників
- Наявність ЦД
- Чи хворий палить

Продемонструємо застосування ASCVD Risk Estimator на прикладі:

Хворий П. віком 56 років білої раси, показник рівня загального ХС становить 6,9 ммоль/л ($6,9 \times 38,7 = 270$ мг/дл), рівень ХС ЛПВЩ — 0,7 ммоль/л ($0,7 \times 38,7 = 27$ мг/дл), його систолічний АТ — 140 мм рт. ст., він не застосовує гіпотензивні препарати, не має ЦД, не палить.

Калькуляція така: 10-річний ризик виникнення атеротромботичної події, у тому числі інсульту, становить 16,2%, упродовж життя цей ризик — 50%. При корекції чинників ризику, які рекомендуються (представлено нижче), 10-річний ризик знижується до 3,9%, а впродовж життя — до 5%.

Рекомендації: пацієнту пропонується помірно- або високоінтенсивна статинотерапія. Дано роз'яснення: дорослим особам від 40 до 75 років із ХС ЛПНЩ = 70-189 мг/дл (1,8-4,9 ммоль/л), без діабету і приблизним 10-річним ASCVD ризиком $\geq 7,5\%$ слід починати помірно- або й високоінтенсивну терапію статинами (I, A).

Якщо все ж таки пацієнт П. не може прийняти рішення з рекомендованої терапії, слід розглянути додаткові чинники для його переконання в лікуванні. Ці чинники можуть включати: ХС ЛПНЩ ≥ 160 мг/дл (4,1 ммоль/л), інші докази генетичних гіперліпідемії, сімейної історії атеротромботичного інсульту або ж інфаркту міокарда з початком до 55 років у родича чоловічої статі першого ступеня або до 65 років жіночої статі першого ступеня спорідненості, рівень С-реактивного білка ≥ 2 мг/л. Враховується ступінь кальцинозу коронарних артерій за даними мультиспіральної КТ (≥ 300 Агатстон або ≥ 75 процентиль за віком, статтю та етнічною приналежністю), гомілково-плечовий індекс $< 0,9$ або ж при підвищенні ризику атеротромботичної події впродовж життя, що простежується в динаміці (IIb, C).

Настанови з лікування дисліпідемії [42] залежно від отриманих результатів калькуляції 10-річного ASCVD ризику рекомендують пацієнтам, у яких рівень ХС ЛПНЩ становить 1,8-4,8 ммоль/л, таке:

- якщо 10-річний ASCVD ризик становить 0-4,9%, статини не призначаються, але, якщо у хворого є ЦД, рекомендується помірноінтенсивна статинотерапія (I, A);
- якщо ризик 5,0-7,4% — помірноінтенсивна статинотерапія (IIa, B);
- у разі ризику $\geq 7,5\%$ — високоінтенсивна статинотерапія (I, A).

Тобто, усе просто: після підрахунку ризику виникнення інсульту рекомендовано застосування 3 опцій (залежно від результатів — гіпотензивні, статини, антитромботичні засоби), ходити пішки на роботу, менше їсти і їсти якісно, і в 30-40% випадків людині вдається уникнути інсульту. Чому ж кількість інсультів зростає?

Це низька інформованість населення й *неоднозначне ставлення лікарів до медикаментозного втручання, особливо щодо статинотерапії, що насамперед зумовлено неможливістю швидкої оцінки позитивного впливу препарату, а також існуючим міфом про гепатотоксичність статинів та інші побічні впливи.*

У наш час ця концепція мусить категорично змінитися. Зі збільшенням і поширенням сучасних інструментальних методів оцінки атеросклеротичного ураження судин наочно доведено зменшення в розмірі («стабілізація») атеросклеротичних бляшок під дією статинів. За результатами дослідження захисту серця (Heart Protection Study, HPS), при застосуванні симвастатину в дозі

40 мг/добу впродовж 5 років було отримано вірогідне зниження серцево-судинної смертності (на 24%), загальної смертності (на 13%), кількості інсультів (на 25%) у осіб із високим ризиком ССЗ, розрахованим за шкалою SCORE.

Чимало досліджень проведено й щодо визначення безпеки статинотерапії. Їхні результати свідчать, що користь статинотерапії в групах помірного та високого ризику виникнення ССЗ значно переважає шкоду при їх застосуванні.

Відомо, що впродовж року близько 50% хворих припиняють приймання призначених статинів [1]. За результатами одного з опитувань, проведеного в США поміж тих, хто припинив лікування, більшість пацієнтів не були впевнені в користі цих лікарських засобів (81,7%) і не усвідомлювали їх значення для прогнозу (72,5%), а також не знали про необхідність їх тривалого застосування (97,7%) [26]. Дані цього анкетування свідчать про потребу більш тісної та ефективної взаємодії між лікарем і пацієнтом для поширення знань та усвідомлення необхідності застосування статинів.

За даними проведеного дослідження в рамках науково-дослідної роботи кафедри неврології, психіатрії, наркології та медичної психології Тернопільського державного медичного університету ім. І.Я. Горбачевського [3] при ретроспективному аналізі профілактики інсульту у хворих, які надійшли до неврологічного стаціонару з кардіоемболічним інсультом, виявили, що лише 44,8% отримували антиагреганти постійно, 28,8% — епізодично, 5,6% — приймали антикоагулянти, 32,8% — постійно приймали гіпотензивні середники, а 20,8% — епізодично. Щодо хворих з атеротромботичним інсультом: до інсульту 55,7% пацієнтів отримували антиагреганти постійно, 19,7% — епізодично, 41,8% — постійно приймали гіпотензивні середники, 12,3% — епізодично. І тільки 14,8% (!!!) приймали статини.

Подібне дослідження було проведено на базі відділення судинної неврології Івано-Франківської обласної клінічної лікарні з вересня 2015 по червень 2016 року. Матеріали даних ретроспективного аналізу 25 карт стаціонарних хворих із діагнозом «атеротромботичний ішемічний інсульт» дали можливість охарактеризувати якість первинної профілактики інсульту. Ураховуючи дані дослідження пацієнтів, зокрема дуплексного дослідження судин шиї, ліпідограми, визначений тип інсульту за критеріями TOAST, було зазначено, що всі хворі до інсульту мали б отримувати високоінтенсивну статинотерапію, і це б дало можливість уникнути цієї мозкової катастрофи у 21% пацієнтів, тобто в 5 хворих із 25 досліджених. Ефективність високоінтенсивної терапії у хворих із ризиком атеротромботичного інсульту було доведено в таких масштабних дослідженнях, як ASCOT-LLA, ALLHAT-LLT,

PROSPER, HPS, GREACE, MIRACL, LIPID, CARE, WOSCOPS, 4S, і в низці дрібніших проєктів усього за участю 90 000 пацієнтів. А, крім того, зниження концентрації ХС ЛПНЩ на кожні 10% асоціюється зі зниженням ризику розвитку первинних інсультів на 15,6% [5]. Виявилося, що до інсульту помірноінтенсивну (не високоінтенсивну!!!) статинотерапію отримували тільки 3 (12%) пацієнти, у яких був інфаркт міокарда в анамнезі.

Тобто, у цій статті хотілося б зробити акценти і змінити пріоритети щодо статинотерапії.

Отже, ХС був уперше виділений із жовчних каменів у 1784 році, з того часу зачарував учених, які не розуміли, як і чому нормальний продукт метаболізму печінки може викликати так багато проблем. Пошук відповіді на ці питання завершувався у свій час Нобелівською премією, яких усього було тринадцять і які були вручені вченим, що присвятили основну частину своєї кар'єри дослідженню ХС [24].

Перші повідомлення про гіполіпідемічну дію статинів з'явилися у 1976 р., і почалося все з вивчення впливу одного з продуктів життєдіяльності грибів *Penicillium citrinum* — ML-236B або мевастатину — з дослідження, яке довело ефективність мевастатину щодо зниження рівня ХС ЛПНЩ. Подальші клінічні дослідження прискорили науковий пошук і стали підґрунтям для вивчення синтезу нових препаратів.

А випробування інгібіторів 3-гідрокси-3-метилглутарил коензим А (ГМГ КоА) редуктази, званих статинами, почалося на початку 1990-х років. Були опубліковані огляди використання статинотерапії, де підкреслювалися переваги її використання.

Скандинавське дослідження 4S із вторинної профілактики ІХС [43] було першим масштабним дослідженням (опубліковані дані в 1994 році), яке радикально змінило ставлення клініцистів до терапії дисліпідемій. У ньому взяли участь 4444 пацієнти з ІХС та гіперхолестеролемією. Пацієнти були рандомізовані у 2 групи: плацебо та групу симвастатину. Початкова доза препарату становила 20 мг на добу, під контролем показників ліпідного обміну в частини хворих її підвищували до 40 мг. Спостереження за хворими тривало в середньому до 5,4 року. Основним результатом дослідження стало зниження під впливом терапії симвастатином показника загальної смертності на 30% і серцево-судинної — на 42%. **Сприятливий ефект лікування спостерігався незалежно від початкового рівня ХС, статі й віку хворих.** Таких переконливих доказів ефективності гіполіпідемічної терапії не вдавалося досягти раніше жодним із методів впливу на атеросклероз.

Великий інтерес мають дані дослідження 4S про вплив симвастатину на хворих із поєднанням ІХС та ЦД 2-го типу (n=202). Позитивний ефект лікування симвастатином у цієї групи хворих був більш вираженим, ніж у хворих на ІХС без діабету:

загальна смертність знизилася на 43%, смертність від ІХС — на 36%, ризик основних коронарних подій — на 55% (p=0,002), інсульту — на 54%.

Через 10 років після завершення Скандинавського дослідження було представлено віддалені результати спостереження за хворими, що брали участь у 4S [31]. За 2 роки додаткового періоду спостереження після завершення основного дослідження виявилось, що 82,2% хворих, які почали приймання симвастатину під час 4S, у подальшому його продовжили, а понад 70% пацієнтів із групи плацебо після завершення основного дослідження почали приймати симвастатин. Водночас показник смертності в основній групі за період після завершення дослідження виявився вірогідно нижчим, ніж у контрольній: 3,6% проти 4,9% відповідно (p<0,001).

Пізніше було доведено, що статини ефективні в зниженні ризику серцево-судинних подій у людей без попередніх доказів ССЗ [15]. Далі продемонстровано зниження відносного ризику основних серцево-судинних подій на 20% при застосуванні статинів і зниженні при цьому ХС ЛПНЩ на 1 ммоль/л незалежно від вихідного ризику та наявності ССЗ, статі, віку. Результати цих 27 рандомізованих досліджень підтверджують ефективність статинів для первинної профілактики.

Фактичні дані про ефективність статинів сприяли використанню їх у глобальному масштабі, особливо в розвинених країнах світу [11]. Наприклад, у європейських країнах призначення статинів збільшилося з 11,12 добових доз/1000 в 1997 році до 41,80/1000 у 2002 році; а це приріст у середньому на 31% на рік [44]. Витрати на статини в Англії в 1993 році були 20 млн £, у 1997 році — 113 млн £ і зросли до більш ніж 500 млн £ у 2006 році [29].

Навряд чи дієтою можна відкоригувати рівень ХС у крові, адже приблизно три чверті холестеролу організм синтезує сам, переважно в печінці й стінці кишківника, а чверть надходить з їжею.

У науковій літературі є досить контрверсійні заяви щодо потреби застосування статинів через їх побічні дії, але все ж таки результати досліджень останніх років переконливо довели переваги від застосування статинів у профілактиці інсульту.

Наводимо основні побічні ефекти статинотерапії.

1. Насамперед вплив на функцію печінки. У статті Bays H. et al. (2014) з оцінки безпеки функціонального стану печінки [7] вказано 122 причини асимптомного підвищення АСТ/АЛТ. Застосування статинів посідає 69-е місце, а серед основних причин зазначені кардіоміопатія, гіпота гіпертиреоз, вживання алкоголю, гемахроматоз тощо. Наступні висновки метааналізу: не існує яких-небудь серйозних обґрунтувань для моніторингу АСТ/АЛТ після початку терапії статинами, але потрібно аналізувати рівень АСТ/АЛТ перед їх призначенням. Статини є безпечними у хворих

із неалкогольною жирковою хворобою печінки та з автоімунним гепатитом, навіть можуть використовуватися хворими з пересадженою печінкою. Хоча є упередження щодо ризику лікарської взаємодії з препаратами для лікування вірусних та інших інфекцій (гепатити В, С), що потребує зміни дози або режиму антивірусної терапії.

Існує така інформація щодо моніторингу рівня АСТ/АЛТ у хворих із статинотерапією: слід проводити його через 8 тижнів після початку лікування або підвищення дози статинів, а потім 1 раз на рік, якщо ферменти перевищують верхню межу норми в 3 рази. Якщо ж ферменти підвищилися менше ніж у 3 рази, треба продовжити лікування, а повторний аналіз провести через 4-6 тижнів. Якщо ферменти підвищилися більше ніж у 3 рази, слід відмінити статини або ж знизити дозу з їх контролем через 4-6 тижнів [18].

2. Рамбдоміоліз — остання стадія міопатії, що може бути серйозним ускладненням статинотерапії, якщо вчасно не виявити і не лікувати на ранній стадії. Трапляється дуже рідко [8]. Міозит є більш поширеним при агресивному підвищенні рівня ХС, наприклад при подвоєнні звичайних доз статинів [12].

3. Геморагічний інсульт реєструвався при застосуванні статинів із річним ризиком 0,5 випадку на 1000 пацієнтів, які отримували статини впродовж п'яти років. Але в них відмічені переваги від використання статинів щодо зниження ризику розвитку ішемічного інсульту [13]. А за даними метааналізу рандомізованих досліджень, у групі статинотерапії не відмічали збільшення частоти геморагічного інсульту (OR — 1,08 (95%: 0,88-1,32)) [25].

4. Одним із можливих побічних ефектів, асоційованих із прийманням статинів, вважали розвиток онкологічних захворювань. Taylor F. et al. (2013) провели аналіз ризику розвитку раку при первинній профілактиці в дослідженнях і виявили, що не було вірогідної різниці між групами статинів та плацебо. Ризик розвитку побічних ефектів також не відрізнявся між групами [41].

5. Останнім часом широко обговорюється зростання ризику ЦД при тривалому застосуванні статинів, яке, згідно з даними метааналізу N. Sattar та співавт. (2010), становить 9% [35], а Priess D. et al. (2011) — 12% [33]. Проте експерти одностайно переконані, що користь від застосування статинів, що полягає в суттєвому зменшенні серцево-судинних ускладнень (зниження рівня ХС ЛПНЩ на 3 ммоль/л асоціюється зі зниженням ризику серцево-судинної смерті на 50%), значно перевершує їх потенційний діабетогенний ефект. І щоб виник 1 випадок ЦД 2-го типу, необхідно пролікувати 498 хворих високими дозами статинів протягом 5 років [33]. Механізм, за допомогою якого статини збільшують ризик діабету, поки що невідомий.

6. Широко обговорюється питання еректильної дисфункції у хворих, яким застосовують статини.

Причому обговорення ведеться не в науковій літературі, а серед лікарів, які мають острах призначати ці середники у зв'язку з побічними ефектами. Звертаємося до доказової бази: MEDLINE, Web of Knowledge, the Cochrane Database, ClinicalTrials.gov [23]. За даними метааналізу 11 рандомізованих досліджень визначено, що Міжнародний індекс еректильної функції (IIEF) збільшився на 3,4 пункту (95% ДІ 1,7-5,0, $p=0,0001$) у групі хворих, яким застосовували статини, порівняно з контролем. Вік учасників і ступінь зниження ХС не впливали на IIEF.

Систематичний огляд п'яти досліджень із застосування статинів ($n=30\,817$) не виявив жодних доказів того, що статини підвищують ризик смерті від нещасних випадків або суїциду [28], що заперечує вплив статинотерапії на психічний стан пацієнтів.

Не доведено факту, що лікування статинами було пов'язано з підвищеним ризиком розвитку хвороби Паркінсона, ревматоїдного артриту, венозної тромбоемболії, деменції, остеопорозу або інфекції [21].

Результати більшості досліджень ефективності й безпечності статинотерапії переконливо свідчать про те, що вигоди від застосування статинів переважають будь-які можливі серйозні негативні наслідки, навіть при дуже низькій частоті подій ССЗ [10, 13].

Опубліковані дані дослідження [14] продемонстрували відсутність відмінностей між хрономодульованим лікуванням статинами в людей із гіперліпемією, тобто вживання статинів у вечірній час не впливає на поліпшення рівня ліпідів порівняно з ранковим вживанням препарату.

На сьогодні відомі плейотропні властивості статинів [17, 32, 34, 38, 45], які можна згрупувати таким чином:

- антиоксидантні властивості;
- антитромботична дія: знижують рівень інгібітору активатора плазміногену 1 (PAI-1), який, як відомо, негативно впливає на фібриноліз і перешкоджає розчиненню тромбів; окрім того, статини пригнічують агрегацію тромбоцитів, знижуючи продукцію тромбоксану A_2 і збільшуючи продукцію простагліцину [19], а також зміцнюють структуру фібринового «покрива» атеросклеротичної бляшки;
- мають судинні протективні властивості: підвищуючи рівень оксиду нітрогену, сприяють вазодилатації; пригнічують взаємодію лейкоцитів з ендотелієм; підвищують трансмембранний транспорт оксиду нітрогену [37];
- покращують ангіогенез: сприяють утворенню колатеральних судин у відповідь на формування зони ішемії в мозку.

Статини настільки зацікавили науковців, що, враховуючи їх потенційну можливість імунної регуляції, було проведено 4 дослідження, у двох

з яких застосували аторвастатин, у двох — симвастатин, причому у всіх роботах як аддитивну терапію до інтерферону бета-1α із залученням 458 пацієнтів із рецидивуючо-ремітуючим розсіяним склерозом. Дослідження тривали 1 та 2 роки відповідно. Бажаного ефекту із зниження числа загострень або сповільнення прогресування досягнути не вдалося в жодному з них. Але було встановлено, що статинотерапія виявилася безпечною, без виражених побічних ефектів [39]. Існує доказ того, що статини, призначені наприкінці життя людини, схильної до ризику судинних захворювань, все ж не перешкоджають зниженню когнітивних функцій та виникненню в них деменції [40].

На відміну від переконання, що зниження ХС статинами зменшує прояви атеросклерозу, низка авторів із Каліфорнійського університету (Сан-Дієго) [36] висловлюють точку зору, що статини, пригнічуючи синтез вітаміну K_2 , що є кофактором для активації матриці GLA-білка, який, у свою чергу, захищає артерії від кальцифікації, можуть бути етіологічними кальцифікації коронарних артерій. До того ж можуть функціонувати як мітохондріальні токсини через виснаження коензиму Q_{10} і гему та, таким чином, зменшувати енергетичний потенціал клітини. Статини пригнічують біосинтез селеномісних білків, один з яких є глутатіонпероксидаза — відомий антиоксидант. Порушення біосинтезу селенопротеїнів може бути чинником застійної серцевої недостатності. Таким чином, епідемія серцевої недостатності й атеросклерозу, які отруюють сучасний світ, як це не парадоксально, може посилюватися з використанням статинів. Автори вважають, що на сьогодні рекомендації з лікування статинами мусять бути критично перевірені ще раз [16].

Щодо аналізу економічної ефективності застосування медикаментозних превентивних заходів, звичайно, культурі харчування, фізичній активності, відмові від паління надавалося б перше місце і було б у пріоритеті з урахуванням останніх даних великого проспективного когортного дослідження [22]. Автори вказують на виражений ефект при поєднанні статинотерапії та занять фітнесом щодо зниження смертності серед осіб із дисліпідемією.

Вивчення досвіду пацієнтів і їх поглядів на довгострокове використання статинів також є необхідним для поліпшення прихильності до лікування.

Незважаючи на наявність переконливих доказів того, що профілактичні заходи, спрямовані на корекцію чинників ризику розвитку ССЗ, сприяють зміцненню здоров'я, зниженню смертності й інвалідності, в Україні не існує загальнодержавної політики щодо них. Проведене нами дослідження тільки підтверджує цей невтішний факт. Проте ситуація має рішення! Профілактика інсульту вимагає значно більше організаційних зусиль, ніж фінансових затрат. Тому просвітницька робота, мотивація населення до здорового способу життя, контроль та адекватна корекція чинників ризику ССЗ, у тому числі й медикаментозна, дадуть змогу суттєво знизити рівень виникнення інсульту в майбутньому.

Наведені дані багатьох досліджень свідчать, що застосування статинів для первинної профілактики серцево-судинних захворювань є необхідним компонентом і доведеним фактом, хоча лікарі надають перевагу призначенню «менш» шкідливих засобів, переконливо вірячи в їх ефективність, зокрема препарату омега-3. Метааналіз результатів 10 досліджень із залученням 77 917 осіб із високим ступенем ризику серцево-судинних захворювань, що тривали приблизно 4,5 роки, не підтримують рекомендацій щодо застосування 1 г/д омега-3-поліненасичених жирних кислот в осіб з анамнезом ІХС для профілактики фатального, нефатального інфаркту міокарда або будь-яких інших судинних подій. І, можливо, необхідно проводити подальші дослідження із застосуванням вищих доз омега-3 (3-4 г/добу) для оцінки впливу омега-3 на ризик серйозних судинних подій [6].

На цей час дуже важливим є питання про тривалість лікування статинами, оскільки часто при повторному огляді після виписки зі стаціонару з'ясовується те, що пацієнт приймав препарат курсом у 2-3 місяці. Лікарі повинні знати, що **не існує поняття про курсове призначення цих середників**. Використовуючи результати досліджень, відомості про успіхи лікування в інших країнах, необхідно пояснювати пацієнтам, що мета тривалого (ні! пожиттєвого) лікування — попередження інфарктів, інсультів, інших серйозних ускладнень атеросклерозу. *«Найбільший побічний ефект при застосуванні статинів — продовження життя»* (Alan Mitchell, АНА, 2007), до того ж якісного життя!

Список використаної літератури

1. Міщенко Л.А. Ефективність розувастатину (Клівас) у пацієнтів з ішемічною хворобою серця (результати відкритого проспективного дослідження «Чисті судини») // Український медичний часопис. — 3 (13). — 2016.
2. Рекомендації по первинній профілактиці інсульту. Краткий обзор // Газета «Новини медицини та фармації». Неврологія. Нейрохірургія. Психіатрія. (Тематичний номер). — 2015. — № 12.
3. Сохор Н.Р. Клініко-патогенетична характеристика підтипів ішемічного інсульту у гострому періоді [Текст]: дис... д-ра мед. наук, спец.: 14.01.15 — нервові хвороби / Н.Р. Сохор. — К.: Нац. мед. акад. післядиплом. освіти ім. П.Л. Шупика, 2016.
4. Стандартизовані підходи до призначення статинів (за матеріалами клінічних настанов) / І.М. Гідзінська, Г.З. Мороз, Т.С. Ласиця, О.О. Дзізінська // Therapia. Український медичний вісник. — 2016. — № 9 (112). — С. 21-26.

5. Amarenco P, Labreuche J, Lavalley P, Touboul P. — J. Statin in stroke prevention and carotid atherosclerosis: systematic review and meta-analysis // *Stroke*. — 2004. — Vol. 35. — P. 2902-2909.
6. Associations of Omega-3 Fatty Acid Supplement Use With Cardiovascular Disease Risks / T. Aung, J. Halsey, D. Kromhout, H.C. Gerstein et al. // *JAMA Cardiol.* — 2018, Mar 1. — Vol. 3 (3). — P. 225-234.
7. Bays H., Cohen D.E., Chalasani N., Harrison S.A. An assessment by the Statin Liver Safety Task Force: 2014 update / *J. Clin. Lipidol.* — 2014, May — June. — Vol. 8 (3 Suppl.). — P. 47-57.
8. Beers M.H., Berkow R. et al. *The Merck manual of diagnosis and therapy*. — 2013. Режим доступу: www.merck.com
9. Bonita R. The MONICA project comes of age // *BMJ*. — 2004. — Vol. 309. — P. 684-685.
10. Bruckert E., Ferrieres J. Evidence supporting primary prevention of cardiovascular diseases with statins: Gaps between updated clinical results and actual practice // *Arch. Cardiovasc. Dis.* — 2014, Mar. — Vol. 107 (3). — P. 188-200.
11. Canadian Cardiovascular Society/Canadian guidelines for the diagnosis and treatment of dyslipidemia and prevention of cardiovascular disease in the adult — 2009 recommendations / J. Genest, R. McPherson, J. Frohlich, T. Anderson, N. Campbell, A. Carpentier, et al. // *Canadian Journal of Cardiology*. — 2009. — Vol. 25 (10). — P. 567-79.
12. Cheung B.M.Y., Lam K.S.L. Is intensive LDL — cholesterol lowering beneficial and safe? // *Lancet*. — 2010. — Vol. 376. — P. 1622-24.
13. Cholesterol Treatment Trialists (CTT) Collaboration. The effects of lowering LDL cholesterol with statin therapy in people at low risk of vascular disease: meta — analysis of individual data from 27 randomised trials // *Lancet*. — 2012. — Vol. 378.
14. Chronotherapy versus conventional statins therapy for the treatment of hyperlipidaemia / J.M. Izquierdo-Palomares, J.M. Fernandez-Tabera, M.N. Plana, A.A. Alba et al. // *The Cochrane database of systematic reviews*. — 2016. — Vol. 11. — P. Cd009462.
15. CTT Collaboration. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomized trials // *Lancet*. — 2010. — Vol. 376. — P. 1670-81.
16. Effects of Statins on Energy and Fatigue With Exertion: Results From a Randomized Controlled Trial / B.A. Golomb, M.A. Evans, J.E. Dimsdale, H.L. White // *ARCH INTERN MED*. — Vol. 172. — P. 1180-1182.
17. Effect of atorvastatin versus rosuvastatin on levels of serum lipids, inflammatory markers and adiponectin in patients with hypercholesterolemia / H.Y. Qu, Y.W. Xiao, G.H. Jiang et al. // *Pharmaceutical Research*. — 2009. — Vol. 26 (4). — P. 958-964.
18. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias // *European Heart Journal*. — 2011. — Vol. 32. — P. 1769-1818.
19. Inhibition of thromboxane biosynthesis and platelet function by simvastatin in type IIa hypercholesterolemia / A. Notarbartolo, G. Davi, M. Aversa, et al. // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* — 1995. — Vol. 15. — P. 247-51.
20. Heart Disease and Stroke Statistics — 2018 Update. A Report from the American Heart Association / E.J. Benjamin, C.S.S. Virani, C.W. Callaway, A.M. Chamberlain et al. // *Circulation*. — 2018. — Vol. 137. — P. e67-e492.
21. Hippisley-Cox J., Coupland C. Unintended effects of statins in men and women in England and Wales: population based cohort study using the QResearch database // *BMJ*. — 2010. — Vol. 340. — P. c2197.
22. Kokkinos P.F., Faselis C., Myers J., Panagiotakos D., Daumas M. Interactive effects of fitness and statin treatment on mortality risk in veterans with dyslipidaemia: a cohort study // *Lancet*. — 2012: Online publication: 28 November 2012. [DOI: 10.1016/S0140-6736(12)61426-3].
23. Kostin J.B., Dobrynski J.M. The Effect of Statins on Erectile Dysfunction: A Meta-Analysis of Randomized Trials // *J. Sexual Medicine*. — 2014. — Vol. 11 (7). — P. 1626-1635
24. Lefer A.M., Scalia R., Lefer D.J. Vascular effects of HMG CoA-reductase inhibitors (statins) unrelated to cholesterol lowering: new concepts for cardiovascular disease // *Cardiovasc. Res.* — 2001. — Vol. 49. — P. 281-287.
25. McKinney J.S., Kostis W.J. Statin therapy and the risk of intracerebral hemorrhage a meta-analysis of 31 randomized controlled trials // *Stroke*. — 2012. — Vol. 43. — P. 2149-56.
26. McGinnis B., Olson K.L., Magid D. et al. Factors related to adherence to statin therapy // *Ann. Pharmacother.* — 2007. — Vol. 41 (11). — P. 1805-1811.
27. Meschia J.F., Bushnell C., Boden-Albala B., Braun L.T. et al. On behalf of the American Heart Association Stroke Council, Council on Cardiovascular and Stroke Nursing, Council on Clinical Cardiology, Council on Functional Genomics and Translational Biology, and Council on Hypertension. Guidelines for the primary prevention of stroke: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association // *Stroke*. — 2014. — Vol. 45. — P. 3754-3832.
28. Muldoon M.F., Manuck S.B., Mendelsohn A.B., Kaplan J.R., Belle S.H. Cholesterol reduction and nonillness mortality: metaanalysis of randomised clinical trials // *BMJ*. — 2001. — Vol. 322. — P. 11-15.
29. National Institute for Health and Clinical Excellence. Technology Appraisal TA94: Statins for the prevention of cardiovascular events in patients at increased risk of developing cardiovascular disease or those with established cardiovascular disease. — 2006. Режим доступу: <http://www.nice.org.uk/TA094> [accessed 10.10.2010]
30. Oxford Vascular Study. Change in stroke incidence, mortality, case — fatality and risk factors in Oxfordshire, UK from 1981 to 2004 / P.W. Rothwell et al. // *Lancet*. — 2004. — Vol. 363. — P. 1925-33.
31. Pedersen T.R., Berg K. Safety and tolerability of cholesterol lowering with simvastatin during years in the Scandinavian simvastatin survival study // *Arch. Int. Med.* — 2000. — Vol. 176. — P. 1976-1984.
32. Prospective, randomized, single-blind comparison of effects of 6 months' treatment with atorvastatin versus pravastatin on leptin and angiogenic factors in patients with coronary artery disease / Y. Takahashi, M. Satoh, T. Tabuchi [et al.] // *Heart and Vessels*. — 2012. — Vol. 27 (4). — P. 337-343.
33. Risk of incident diabetes with intensive-dose compared with moderate-dose statin therapy: a meta-analysis / D. Priess, S.R. Seshasai, P. Welsh et al. // *JAMA*. — 2011. — Vol. 305 (24). — P. 2556-2564.
34. Sadowitz B., Maier K.G., Gahtan V. Basic science review: Statin therapy — Part I: The pleiotropic effects of statins in cardiovascular disease // *Vasc. Endovascular. Surg.* — 2010, May. — Vol. 44 (4). — P. 241-51.
35. Statins and risk of incident diabetes: a collaborative meta-analysis of randomised statin trials / N. Sattar, D. Preiss, H.M. Murray et al. // *Lancet*. — 2010. — Vol. 375 (9716). — P. 735-742.
36. Statins stimulate atherosclerosis and heart failure: pharmacological mechanisms / H. Okuyama, P.H. Langsjoen, T. Hamazaki, Y. Ogushi et al. // *Expert. Rev. Clin. Pharmacol.* — 2015, Mar. — Vol. 8 (2). — P. 189-99.
37. Statins suppress interleukin-6-induced monocyte chemo-attractant protein-1 by inhibiting Janus kinase/signal transducers and activators of transcription pathways in human vascular endothelial cells / M. Jougasaki, T. Ichiki, Y. Takenoshita, M. Setoguchi // *Br. J. Pharmacol.* — 2010. — Vol. 159 (6). — P. 1294-303.
38. Statin therapy, part II: Clinical considerations for cardiovascular disease / B. Sadowitz, K. Sevmour, M.J. Costanza, V. Gahtan // *Vasc. Endovascular. Surg.* — 2010, Aug. — Vol. 44 (6). — P. 421-33.
39. Statins for multiple sclerosis / J. Wang, Y. Xiao, M. Luo, H. Luo // *Cochrane Database of Systemic Reviews*. — 2011.
40. Statins for the prevention of dementia / B. McGuinness, D. Craig, R. Bullock, P. Passmore // *Cochrane Database of Systemic Reviews*. — 2016.
41. Statins for the primary prevention of cardiovascular disease / F. Taylor, K. Ward, T.H. Moore, M. Burke et al. // *Cochrane Database Syst. Rev.* — 2013. — Vol. 1. — P. CD004816.
42. Stone N.J., Robinson J.G., Lichtenstein A.H., Merz C.N.B. et al. 2013 ACC/AHA Guideline on the Treatment of Blood Cholesterol to Reduce Atherosclerotic Cardiovascular Risk in Adults // *Journal of the American College of Cardiology*. — 2013. — Vol. 63, Issue 25. — P. 2889-2934.
43. The Scandinavian Simvastatin Survival Study group. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S) // *Lancet*. — 1994. — Vol. 344. — P. 1383-1389.
44. Walley T., Folino-Gallo P., Schwabe U., Van Ganse E. Variations and increase in use of statins across Europe // *BMJ*. — 2004. — Vol. 328. — P. 385-86.
45. Wang C.Y. Pleiotropic effects of statin therapy: molecular mechanisms and clinical results / C.Y. Wang, P.Y. Liu, J.K. Liao // *Trends in Molecular Medicine*. — 2008. — Vol. 14. — P. 37-44.

Надійшла до редакції 12.05.2018

О.В. Раков, В.А. Музь

ГУ «Институт эндокринологии
и обмена веществ
им. В.П. Комиссаренко НАМН
Украины», г. Киев

ГИНЕКОМАСТИЯ: ЭТИОЛОГИЯ, ПАТОГЕНЕЗ, ЛЕЧЕНИЕ

Резюме

В обзорной статье рассматривается эмбриогенез развития молочной железы, факторы, которые могут влиять на увеличение желез у мужчин; дифференциальная диагностика и лечение гинекомастии. Гинекомастия — патология молочных желез у мужчин, которая проявляется одно- или двухсторонним увеличением их размера за счет гипертрофии железистой или жировой ткани. Мальчики-подростки и мужчины с такой патологией имеют множество неприятных ощущений и переживаний, что проявляется психосоциальным дискомфортом и может влиять на качество их жизни. Основным механизмом возникновения данной патологии является нарушение равновесия половых гормонов: эстрогенов и тестостерона. Несмотря на то, что эстрогены относятся к женским гормонам, они играют немаловажную роль в мужской репродуктивной системе. Большое количество внешних факторов, таких как загрязнение окружающей среды, недостаточное питание и гиподинамия, ряд лекарственных препаратов и продуктов питания, которые содержат высокие уровни эстрогенов, могут способствовать возникновению гинекомастии. Она может являться причиной патологии многих органов и систем.

Описаны особенности развития молочной железы, ее гормональной регуляции, а также причины, симптомы, методы диагностики и лечения заболевания, чтобы избежать ошибок в практической работе каждого врача.

Ключевые слова

Гинекомастия, эмбриология, этиология, патогенез.

Гинекомастия — увеличение молочных желез у мужчин — в настоящее время является довольно распространенным заболеванием. Заболевание может быть физиологическим и патологическим, двухсторонним (симметричным) и односторонним (асимметричным). Наблюдается примерно у 70% подростков в пубертатном периоде и у 30% мужчин старше 40 лет [1].

Псевдогинекомастией называют увеличение молочных желез, обусловленное разрастанием жировой клетчатки в молочных железах или опухолью [2]. От 60 до 90% младенцев имеют транзиторную гинекомастию из-за высокого уровня эстрогенов при беременности [3].

В период с 2010 по 2017 год отмечено значительное увеличение обращаемости в консультативную поликлинику нашего института мужчин различных возрастных категорий (возраст от 17 до 70 лет) с жалобами на увеличение молочных желез. При этом большую часть пациентов составили лица молодого и среднего возраста. Гинекомастия вызывает психосоциальный дискомфорт и страх развития рака молочной железы, что заставляет мужчин обращаться к эндокринологу с целью диагностики причин заболевания и выбора оптимального метода лечения. Нельзя не отметить рост псевдогинекомастии из-за значи-

тельного повышения заболеваемости ожирением [4]. В последнее время все чаще обращаются за помощью молодые мужчины, которые используют анаболические стероиды для наращивания мышечной массы с эстетической целью или как способ достичь хороших результатов в спортивной карьере [5]. Еще одной из причин развития гинекомастии, очевидно, является загрязнение окружающей среды, значительное ухудшение качества потребляемых продуктов в пищу [6].

Сообщается, что чрезмерное употребление в пищу продуктов, богатых соей, которая содержит фитоэстрогены (в дозе свыше 300 мг в сутки), может привести к развитию гинекомастии [7].

К каждому из этих пациентов требуется индивидуальный подход и рекомендации, начиная от простых советов по диетическому питанию до назначения консервативного и/или хирургического вмешательства.

В статье рассматривается эмбриогенез развития молочной железы, факторы, которые могут влиять на увеличение желез у мужчин; дифференциальная диагностика и лечение гинекомастии.

Эмбриогенез молочных желез. Молочные железы — структуры, которые являются производным поверхностного эктодерма, дериватами зачатков апокринных потовых желез. На четвертой неделе эмбриональной жизни (длина эмбриона

~2,5 мм) в направлении от аксиллярной к крестцовой области туловища эмбриона разрастаются парные примитивные млечные полоски. Затем, к пятой неделе каждая млечная полоска превращается в млечный валик (млечный гребень). У эмбриона человека в процессе развития млечные валики дегенерируют на всем протяжении, за исключением небольших участков в областях сосков будущих грудных желез [8].

Эмбриогенез молочной железы начинается у шестинедельного эмбриона. Пролиферация млечных зачатков продолжается у плода до его рождения. При этом происходит деление, ветвление внутренних эпителиальных структур, образование будущих млечных альвеол, долек, протоков железы. В процессе специализации клеток образуются наружные структуры [9].

В течение третьего месяца беременности из млечных зачатков от соска вглубь мезенхимы прорастают четыре или пять первичных эпителиальных клеточных тяжей, соответствующих будущим главным долям молочной железы. В последующем они разветвляются на 16-24 вторичных клеточных тяжа, соответствующих млечным протокам. Секреторные части млечных желез, млечные альвеолы развиваются из почковидных окончаний млечных протоков. К концу фетального этапа внутренние слои эпителия центральной области соска задерживают свое развитие. В результате опережающего развития остальных областей эпителия сосок как бы выворачивается и в его центре образуется ямка соска. В нее открывается каждый из 16-24 млечных протоков [1, 8].

Эмбриогенез и фетогенез млечных желез управляется посредством гормонов плаценты. Эти половые гормоны в интервале между 28-й и 32-й неделями развития зародыша стимулируют формирование млечных протоков. В интервале между 32-й и 40-й неделями развития зародыша плацентарные гормоны стимулируют развитие альвеоларно-дольковых структур, а также синтез и резервирование в них молозива. В это время млечные железы плода увеличиваются в размерах приблизительно в четыре раза. Признаком развития околососкового кружка и соска является их пигментация. Млечные железы новорожденного имеют диаметр от 0,4 до 2,5 см. В связи с влиянием половых гормонов матери на организм плода эпителий трубочек пролиферирует, трубочки местами кистозно расширены и наполнены секретом (молочком) [10]. Обычно в млечных железах новорожденного отмечается картина мастита, характеризующаяся значительной реакцией соединительной ткани. Вокруг желез располагается широкая зона рыхлой отечной ткани с обилием разнообразных клеток и расширенными кровеносными и лимфатическими сосудами. Явления мастита постепенно стихают. Млечные

железы новорожденных мальчиков и девочек выглядят одинаково. Дальнейшее развитие млечных желез у девочек стимулируется эстрогенами и прогестероном. У мальчиков рост млечных желез в норме тормозится андрогенами и поэтому зависит от соотношения эстрогенов и андрогенов в сыворотке крови [1, 11].

С началом полового созревания главным средством управления развитием женских млечных желез становятся эстрогены. Под их влиянием первичные и вторичные млечные протоки на своих концах делятся и образуют новые ветви. Из конечных ветвей позже образуются млечные альвеолы, характерные для зрелой молочной железы. Полное структурно-функциональное развитие млечных желез происходит только при беременности [1, 3]. В детском возрасте как у девочек, так и у мальчиков отмечается очень медленное разрастание млечных ходов и соединительной ткани. Резкие половые различия в строении млечных желез можно наблюдать лишь с наступлением половой зрелости. В этот период у мальчиков происходящее и до этого чрезвычайно медленное ветвление млечных ходов прекращается, а ко времени полового созревания в грудных железах юношей наступает инволюция [3, 9, 11].

Гормональная регуляция развития молочной железы. Физиологические процессы, происходящие в молочной железе, находятся под постоянным гормональным влиянием. Молочная железа является органом-мишенью, так как содержит рецепторы ко многим гормонам [12].

В первой фазе пубертатного периода, доменархе, на развитие млечных желез влияют эстрогены, во второй — эстрогены и прогестерон [13].

Для основной массы заболеваний, которые вызывают гинекомастию, характерно увеличенное отношение **эстрадиол/тестостерон** в сыворотке крови. Второй причиной развития гинекомастии является развитие резистентности к андрогенам, при которой нарушается тормозящее действие андрогенов на развитие млечных желез [14].

Эстрогены, гормон роста, инсулиноподобный фактор роста, пролактин, прогестерон, ароматаза, андрогены. Эстрогены — группа женских гормонов, в небольшом количестве содержащихся и в мужском организме.

Существуют три физиологически значимых эстрогена: эстрон, имеющий кетогруппу в положении С-17; эстрадиол (Е2), обладающий гидроксильными группами в положениях С-3 и С-17; и эстриол (Е3) с гидроксильными группами в положениях С-3, С-16 и С-17. Эти эстрогены часто обозначаются как Е1, Е2 и Е3 соответственно, с подписями, обозначающими номера гидроксильных групп, связанных со стероидным кольцом [11].

Непосредственными предшественниками эстрогена и эстрадиола являются андрогены андро-

стендион и тестостерон. Следовательно, путь синтеза эстрогенов аналогичен, в сущности, пути синтеза тестикулярных андрогенов. Синтез начинается с расщепления боковой цепи холестерина с образованием прегненолона в митохондриях.

Первичным источником холестерина являются, по-видимому, циркулирующие липопротеины, нежели синтез *de novo* из ацетата. Как и во всех стероид-синтезирующих тканях, расщепление боковой цепи холестерина является лимитирующей стадией в синтезе гормона, находящейся под гормональным контролем. Образовавшийся в митохондриях прегненолон мигрирует в эндоплазматический ретикулум, где преобразуется в андрогены согласно механизму дельта-4 или дельта-5. Решающей стадией в синтезе эстрогена является ароматизация А-кольца с одновременным удалением метильной группы положения С-19. Это превращение катализируется ферментом ароматазой, для него необходимы НАДФН и O_2 , происходит же оно в гладком эндоплазматическом ретикулуме. Активность ароматазы находится под гормональным контролем. Таким образом, как первая, так и последняя стадии синтеза эстрогена регулируются [15].

Эстрогены ответственны за рост и развитие протоков и соединительной ткани молочной железы, феминизацию организма и т.д. Кроме того, они участвуют в ферментации жиров, повышают уровень «хорошего холестерина» (липопротеиды высокой плотности) и снижают уровень «плохого» (липопротеиды низкой плотности), защищают сосуды от образования холестериновых бляшек [16, 17].

Считают, что действие эстрогенов обусловлено только циркулирующими гормонами в крови, однако большое значение может иметь и их локальное образование [3].

Например, эстрогены могут синтезироваться из андрогенов под действием ароматазы или за счет гидролиза конъюгатов эстрогенов. Локальный синтез эстрогенов играет важную роль в патогенезе некоторых болезней, например рака молочной железы, поскольку эти опухоли содержат ароматазу и гидролитические ферменты. Кроме того, эстрогены образуются из андрогенов при участии ароматазы в ЦНС и других тканях, оказывая местное воздействие: в яичках — на сперматогенез, в костях — на их плотность [18].

Прогестерон — эндогенный стероид и прогестогенный половой гормон, оказывающий влияние на менструальный цикл, беременность и эмбриональное развитие у человека и других видов. Он принадлежит к группе стероидных гормонов, называемых прогестогенами, и является главным прогестогеном в организме. Прогестерон также ключевое метаболическое промежуточное звено в производстве других эндогенных стероидов, включая половые гормоны и кортикостерои-

ды, и играет ключевую роль в функционировании мозга как нейростероид [19].

Гормон обладает рядом физиологических эффектов, которые усиливаются в присутствии эстрогенов. Эстрогены через эстрогенные рецепторы стимулируют или активируют выработку прогестероновых рецепторов. Одним из примеров является ткань молочных желез, где эстроген позволяет прогестерону посредничать в лабуаль-веолярном развитии [20].

Прогестерон влияет на развитие протоков молочных желез в гораздо меньшей степени, чем эстроген, который является медиатором развития протоков молочных желез. Он опосредует развитие протоков, в основном, через индукцию выработки амфирегулина, тот же самый фактор роста, которым эстроген в первую очередь стимулирует выработку медиатора развития протоков [21].

Результаты исследования на животных показывают, что прогестерон играет усиливающую и ускоряющую роль в опосредованном эстрогеном развитии молочных протоков, а именно стимулирует развитие секреторных отделов в молочных железах [22].

Имеется мнение о возможном влиянии прогестерона на секрецию гормона роста GH [23].

В центральной нервной системе прогестерон снижает чувствительность к серотонину и гистамину — нейромедиатору воспаления. Прогестерон оказывает влияние на аппетит и может приводить к увеличению веса — как у мужчин, так и у женщин. В мужском организме прогестерон участвует в сперматогенезе [24, 25].

Ни эстроген, ни прогестерон не могут самостоятельно способствовать развитию молочной железы без наличия других посредников, таких как GH и инсулиноподобный фактор роста 1 (IGF-1) [26, 27].

Гормон роста, выделяемый из гипофиза, является важным регулятором развития молочной железы. Имеются данные, что его действие на молочную железу опосредуется в значительной степени через IGF-1, продукция которого стимулирует строму [28]. Однако его присутствие не является достаточным для развития молочных желез или лактации. В плаценте человека образуется плацентарный лактоген человека, который действует подобно GH [11].

IGF-1 — анаболический гормон, образующийся в печени и в различных периферических тканях с помощью стимулирования гормона роста. IGF-1 имеет значение не только для детей, он способствует анаболическому эффекту у взрослых. В состав IGF-1 входит 70 аминокислот, которые образуют цепочку с тремя внутримолекулярными связями-мостиками. IGF-1 образует связь с рецептором-мишенью IGF-1, который находится почти на всех клетках в живом организме. За счет этого

осуществляется главный его анаболический эффект [29]. Эта связь с рецептором IGF-1R порождает возникновение внутриклеточной сигнализации — на основе роста клеток и их деления. Кроме этого, выступает в качестве сильного ингибитора распада клеток (влияет на жизненный цикл клеток). По факту IGF-1 — основной связующий медиатор гормона роста [30], который, попадая в печень из крови, превращается в IGF-1, стимулирующий появление главных анаболических эффектов в организме [14, 31].

О роли IGF-I в развитии пубертатной гинекомастии указывают M.G. Mieritz и соавт. При исследовании группы подростков было отмечено достоверное увеличение уровня IGF-1 у мальчиков с пубертатной гинекомастией по сравнению с мальчиками без гинекомастии, тогда как уровни половых стероидов у обеих исследуемых групп существенно не отличались. Это дало возможность авторам предположить об участии GH-IGF-1 в развитии пубертатной гинекомастии [32]. Эти же авторы опубликовали результаты ретроспективного исследования 106 здоровых датских подростков в возрасте от 5 до 16 лет, которых наблюдали в течение 8 лет; среднее количество посещений в медицинское учреждение составило 10. При каждом обращении у подростков проверялись антропометрические показатели, а также проводился контроль уровня половых гормонов, секс-связывающих глобулинов, GH и IGF. У 52 из 106 исследуемых подростков (49%) была выявлена гинекомастия, 10 (19%) из которых имели периодически возникающую гинекомастию. Авторы отмечают, что мальчики с пубертатной гинекомастией опережали в росте и физическом развитии своих сверстников без гинекомастии и у них были более высокие уровни IGF-1, эстрадиола, свободного тестостерона в сыворотке крови во время пубертатного периода. Однако не было обнаружено различий в содержании лютеинизирующего гормона и в соотношении эстрадиол/тестостерон в сыворотке крови обследуемых. Сделан вывод, что раннее пубертатное развитие связано с повышенным уровнем IGF-1, тогда как изменения в отношении эстроген/тестостерон являются незначительными [33].

GH воспроизводит многие из эффектов пролактина и эффективен как пролактин в индукции развития протоков молочной железы [14].

Пролактин — пептидный гормон передней доли гипофиза, существующий в организме в олигомерной, фосфорилированной, гликозилированной формах, способствует пролиферации эпителиальных клеток, вызывая их рост. Под его влиянием увеличивается количество рецепторов эстрадиола и прогестерона в ткани молочной железы. При взаимном действии пролактина и прогестерона выявляется синергизм воздействия

на молочную железу — усиление роста клеток в 3-17 раз. Гормон является активным стимулятором лактации, а также влияет на содержание в молоке белков, жиров и углеводов. Очень редко гинекомастия может наблюдаться при гиперпролактинемии [3, 11]. Возникновение гинекомастии при гиперпролактинемии, по всей видимости, объясняется тем, что избыточная секреция пролактина тормозит выработку гонадолиберина, из-за чего снижаются уровни лютеинизирующего и фолликулостимулирующего гормонов. В результате этого изменяется соотношение эстрадиол/тестостерон [34-36].

Внешность мужчины, его либидо, мышечная сила и даже обмен веществ зависят от баланса в организме половых гормонов (андрогенов и эстрогенов). На уровень этих гормонов в организме влияет множество факторов, включая наследственность, возраст, физические нагрузки, наличие вредных привычек, лишнего веса и т.д. Концентрация андрогенов зависит не только от объемов их синтеза в яичках и сетчатом слое коры надпочечников. Во многом баланс определяется еще и работой ферментных систем организма. Наибольшая роль в этом вопросе принадлежит энзиму ароматазе.

Ароматаза — цитохром P450-содержащий фермент (изофермент CYP 19), трансформирующий андрогены в эстрогены. Она присутствует во многих тканях, включая гонады [37, 38], мозг, жировую ткань [39], кровеносные сосуды, кожу, волосяные фолликулы, кости, эндометрий и т.д. [40].

Энзим является гистоспецифичным. Так, например, ароматаза в печени обладает свойством трансформировать в эстрогены не только андрогены, но и другие стероиды.

Фермент повышает уровень женских стероидов в организме, одновременно уменьшая концентрацию андрогенов. Ароматаза действует необратимо, превращая тестостерон и андростендион в эстрогены. У мужчин с помощью этого энзима образуется большая часть эстрогенов (около 75%) [41].

В норме уровень эстрона и эстрадиола должен оставаться в пределах референтных значений во избежание феминизации. В то же время крайне низкие показатели эстрогенов также неблагоприятны для мужского организма. Именно активность ароматазы влияет на баланс мужских и женских стероидов. Чрезмерный синтез ароматазы встречается при генетических мутациях и при других заболеваниях, в механизме развития которых принимает участие этот фермент. Значительный избыток ароматазы наблюдается при гепатоцеллюлярной злокачественной опухоли печени [14]. Кроме того, энзим активируется при повышении уровня андрогенов в крови [42]. Действие фермента ароматазы повышается под влиянием: интерлейкина-В, фактора некроза опу-

холей, альфа-соединений, влияющих на цАМФ, простагландина E_2 [43].

Активность ароматазы ассоциируется с рядом хронических заболеваний. Длительные нарушения обмена веществ, наблюдаемые при этих состояниях, приводят к оксидативному стрессу, гиперкортицизму, вегетативной дисфункции и т.д. Все эти факторы играют роль в активации ароматазы [44].

Наиболее явно повышают экспрессию ароматазы: сахарный диабет, гиперинсулинизм, гипертоническая болезнь, гепатит и гепатоз, атеросклероз, хронические воспалительные заболевания, алкоголизм, длительный стаж курения, ожирение у мужчин и т.д. [45].

Недостаточная активность ароматазы может быть вызвана наследственностью или другими факторами. При дефектах гена, кодирующего фермент, организм лишается эффектов эстрогенов, поскольку без ароматазы трансформация андрогенов в женские стероиды прекращается [43, 46].

У людей особенно чувствительными к недостатку этих биологически активных веществ являются аденогипофиз, яички, печень, почки, костная ткань, хрящи, центральная нервная система, щитовидная железа, пищеварительный тракт, простата, мочевого пузыря, кожа [43].

Недостаток женских стероидов у мужчин приводит к нарушениям маскулинизации в период внутриутробного развития, низкорослости (отсутствует пубертатный скачок роста), снижению либидо и сексуальной активности, бесплодию, развитию тяжелого остеопороза, дислипидемии [46].

Андрогены — мужские половые гормоны, производные андростана, синтезирующиеся в основном в яичках; некоторое количество андрогенов образуется в коре надпочечников и яичниках. Наиболее активный андроген тестостерон по своей химической структуре является стероидом [47].

Хотя андрогены не участвуют в непосредственном процессе развития молочной железы, но в некоторых случаях через взаимодействие с эстрогенами, особенно у пациентов с повышенной деятельностью фермента ароматазы [48].

Для большинства фаз развития молочной железы также необходимы тиреоидные гормоны, инсулин и глюкокортикоиды.

Тиреоидные гормоны оказывают опосредованное действие за счет влияния на секрецию пролактина и повышают пролактин-связывающую способность альвеолярных клеток молочной железы [49].

Кортикостероиды индуцируют образование рецепторов пролактина в ткани молочной железы и в синергизме с пролактином участвуют в стимуляции роста эпителиальных клеток, а также в процессе их дифференцировки [50].

Инсулин может играть роль посредника в процессах стимуляции роста клеток, вызванного прогестероном, пролактином и глюкокортикоидами [51].

Таким образом, регуляция роста и развития молочной железы происходит под сложным гормональным воздействием. Основную роль в регуляции всех процессов в железе играют эстрогены, прогестерон и пролактин. К сожалению, в настоящее время молочная железа остается пока одним из самых загадочных органов-мишеней человеческого организма из-за отсутствия представления о полном гормональном влиянии на нее [1].

Гинекомастия является многофакторным заболеванием, с которым могут быть связаны многие состояния. По данным G.D. Braunstein, почти у двух третей пациентов имеется физиологическая гинекомастия (примерно 25%), не выявлено аномалий (идиопатическая, около 25%), гинекомастия, вызванная приемом лекарственных препаратов (до 20%). Частота встречаемости других причин следующая: цирроз — 8%, первичный гипогонадизм — 8%, опухоли яичек — 3%, вторичный гипогонадизм — 2%, гипертиреоз — 1,5% и почечная недостаточность — 1% [3].

Физиологическая гинекомастия имеет трехфазное распределение по возрасту, причем заболеваемость достигает максимума у новорожденных, подростков и мужчин старше 50 лет [50, 51]. Возникновение гинекомастии новорожденных объясняется действием материнских и плацентарных эстрогенов. Она исчезает через несколько недель после рождения. Пубертатная гинекомастия развивается у 50-70% мальчиков в период полового развития с типичным началом в 13-15 лет и обычно проходит через 1-2 года. Возможной причиной возникновения у подростков гинекомастии является увеличение концентрации эстрадиола, отсутствие свободного тестостерона и, соответственно, увеличение соотношения эстрогены/андрогены в сыворотке крови [3, 51].

Некоторые подростки могут иметь нефизиологическую гинекомастию по ряду причин: прием лекарственных препаратов, различных пищевых добавок, курение или случайно выявленные генетические заболевания, которые сопровождаются задержкой полового развития [51].

В возрасте 50 лет у мужчин начинается третья фаза развития физиологической гинекомастии, что в большинстве случаев связано со снижением свободного тестостерона в сыворотке крови [52]. В некоторых работах показано, что около 65% мужчин в возрасте от 50 до 80 лет имеют гинекомастию разной степени выраженности. Она часто наблюдается у пожилых мужчин с избыточным весом, поскольку в жировой ткани происходит превращение андрогенов в эстрогены [10].

Согласно классификации, предложенной Frantz F.G., Wilson J.D. (1998), в зависимости от причин, вызвавших гинекомастию, различают:

1. Патологическую гинекомастию:
 - дефицит тестостерона;

- врожденные дефекты;
- врожденная анорхия (отсутствие яичек и недоразвитие половых органов);
- синдром Клайнфельтера;
- резистентность к андрогенам (синдром Морриса, тестикулярная феминизация, и синдром Рейфенштейна);
- эффекты в синтезе тестостерона;
- вторичная тестикулярная недостаточность (вирусный орхит, травма, кастрация, неврологические и гранулематозные заболевания, почечная недостаточность);
- повышенная продукция эстрогенов;
- повышенная тестикулярная продукция эстрогенов;
- опухоли яичек;
- бронхогенный рак и другие опухоли, продуцирующие хорионический гонадотропный гормон (ХГ);
- истинный гермафродитизм;
- увеличение субстрата для экстрагландулярной ароматазы;
- заболевания надпочечников;
- заболевания печени;
- голодание;
- тиреотоксикоз;
- увеличение экстрагландулярной ароматазы.

2. Гинекомастию, обусловленную приемом препаратов:

- эстрогены и препараты, действующие подобно эстрогену (диэтилстильбэстрол, эстрогенсодержащая косметика, контрацептивы, эстрогенсодержащая пища, фитоэстрогены);
- препараты, усиливающие эндогенное образование эстрогенов (гонадотропин хорионический, кломифен);
- препараты, угнетающие синтез тестостерона или его действие (кетоканазол, метронидазол, циметидин, эзомидат, алкилирующие препараты, флутамид, спиронолактон);
- препараты с неустановленным в отношении гинекомастии механизмом действия (изониазид, метилдопа, блокаторы кальциевых каналов, каптоприл, трициклические антидепрессанты, пеницилламин, диазепам, а также марихуана, героин и др.).

3. Идиопатическую гинекомастию, — когда установить причину гинекомастии не представляется возможным, говорят об идиопатической (неизвестной) гинекомастии [53].

Гинекомастия, связанная с патологией. Эндокринные опухоли. Как уже указывалось выше, в развитии ткани молочной железы у мужчин участвуют такие же гормоны, что и у женщин. Основная часть эстрогенов у лиц мужского пола образуется в результате экстрагландулярной ароматизации тестостерона в эстрадиол и эстрон, и лишь небольшую часть эстрогенов выделяют семен-

ники (15% эстрадиола и 5% эстрона) [3]. Поэтому любая избыточная секреция эстрогенов может инициировать каскад реакций, направленных на увеличение молочной железы.

Опухоли клеток Лейдига являются наиболее распространенными опухолями стромы полового тяжа и составляют от 0,5 до 3% опухолей яичек [54]. По данным австрийского исследования, у пациентов, перенесших хирургическую операцию по поводу опухоли яичек в период 1999-2008 гг., опухоль клеток Лейдига составила 14,7% от всех опухолей яичек [55].

Этиология опухолей клеток Лейдига остается неизвестной. Опухоли наиболее распространены в пубертатном периоде у мальчиков в возрасте 5-10 лет и у взрослых в возрасте 30-60 лет [56, 57].

Примерно 15-30% опухолей из клеток Лейдига сопровождаются гинекомастией [56].

Опухоли из клеток Лейдига обычно ассоциируются с избыточной продукцией стероидных гормонов, главным образом тестостерона, но также могут избыточно вырабатывать эстрогены [56]. У детей с опухолью, секретирующей повышенное количество андрогенов, имеет место раннее половое развитие, может развиваться макрогениетосомия с увеличением полового члена, оволосение на лобке, мутация голоса, гирсутизм, преждевременное развитие костной и мышечной систем, частые эрекции.

Если лечение не начинают до пубертатного периода, отмечается преждевременное закрытие эпифизов костей, что приводит к карликовости. При этом, как правило, отмечается повышение концентрации тестостерона сыворотки крови и увеличение экскреции 17-кетостероидов с мочой [58].

Опухоли из клеток Сертоли. Опухоли клеток Сертоли составляют от 0,4 до 1,5% опухолей яичек у взрослых и до 4% у детей [59]. Данный тип опухоли обычно появляется в детстве и редко развивается у мужчин старше 50 лет [57]. Патогенез развития гинекомастии у пациентов с опухолями клеток Сертоли обусловлен увеличением соотношения эстрогены/андрогены путем увеличения ароматизации предшественников эстрогенов в опухолевых клетках [60].

Гинекомастия обнаруживается в 25% случаев из-за гормональных аномалий, таких как гиперсекреция эстрогенов, или при различных хромосомных нарушениях [61, 62].

Опухоли, секретирующие хориогонин. Гинекомастия может долгое время оставаться единственным симптомом эктопической ХГЧ-секретирующей опухоли. ХГЧ содержит α - и β -субъединицы и является продуктом синцитиотрофобласта плаценты [63]. Хориокарцинома и другие опухоли зародышевых клеток продуцируют ХГЧ и стимулируют тестикулярные клетки (Лейдига), увеличивая секрецию эстрадиола,

и, кроме того, часто вызывают гинекомастию. К развитию гинекомастии могут привести и другие ХГЧ-секретирующие опухоли эктопического происхождения, такие как карцинома легких, печени, желудка и почек, мочевого пузыря [3, 6], хориокарцинома почек [64].

Адренокортикальные опухоли, как правило, являются крупными злокачественными типами неоплазии, причем преобладают у мужчин молодого и среднего возраста. Это феминизирующие опухоли с прямой секрецией эстрогенов и предшественников стероидов, таких как андростендион. Повышение уровня эстрогенов в сыворотке также подавляет образование тестостерона, опосредованного лютеинизирующим гормоном [65]. Известно, что некоторые адренокортикальные карциномы являются частью различных семейных синдромов, таких как множественная эндокринная неоплазия, комплекс Карни, синдром Беквит — Видеманн и синдром Ли Фраумени и др. 98% мужчин, имеющих феминизирующую опухоль надпочечников, страдали гинекомастией [66, 67].

Аденомы гипофиза, продуцирующие пролактин (пролактиномы), также могут индуцировать гинекомастию [50]. Несмотря на то, что рецепторы пролактина присутствуют в ткани молочной железы у мужчин, гиперпролактинемия может приводить к развитию гинекомастии в результате воздействия на гипоталамус, вызывая центральный гипогонадизм [41]. Гинекомастия также может возникать при других аденомах гипофиза: соматотропной, кортикотропной и даже при гормонально неактивных аденомах. Во-первых, внутричерепная гипертензия любого генеза способствует гиперсекреции пролактина, во-вторых, при кортикотропной аденоме надпочечники секретируют в избытке стероидные гормоны, нарушая баланс эстрогенов и андрогенов в организме [2].

Рак молочной железы. Активация рецепторов пролактина также приводит к уменьшению количества андрогенов и увеличению количества рецепторов эстрогенов и прогестерона в раковых клетках молочной железы. Если вышеуказанные события происходят в тканях молочной железы у мужчин, это может привести к развитию гинекомастии [14].

Эндокринные дисфункции. *Тиреотоксикоз.* Гинекомастия при тиреотоксикозе, по данным различных авторов, встречается в 2-40% случаев [68, 69]. Тиреоидные гормоны повышают соотношение эстрогены/андрогены двумя основными патогенетическими механизмами, а именно усилением действия периферической ароматазы и, соответственно, эстрогенов. Гинекомастия, как полагают, развивается при тиреотоксикозе в результате повышения уровня свободных эстрогенов по отношению к андрогенам. Гипертиреоз вызывает повышенное производство SHBG (глобу-

лин, связывающий половые гормоны) из-за прямой стимуляции печени гормонами щитовидной железы, что приводит к снижению уровня свободного биологически активного тестостерона [70].

Поскольку тестостерон связывается с SHBG с более стойкой аффинностью, чем с эстрогенами, уровень свободного тестостерона начинает снижаться, несмотря на более высокую концентрацию общего тестостерона в организме, что увеличивает свободный (активный) уровень эстрогенов в крови, являющегося ответственным за пролиферацию железистой ткани молочной железы, и приводит к развитию клинической гинекомастии [71, 72].

В гипофизе же увеличивается секреция лютеинизирующего гормона, стимулирующего клетки Лейдига для выработки тестостерона и эстрадиола до нормализации уровня общего (несвязанного) тестостерона [73]. Также увеличивается периферическая тканевая ароматизация андрогенов при гипертиреозе, которая может способствовать развитию высокого уровня свободного эстрогена в крови [74]. При нормализации уровня тиреоидных гормонов гинекомастия проходит самостоятельно [75].

Гипотиреоз. Гипотиреоз также может сопровождаться гинекомастией, обусловленной гиперстимуляцией аденогипофиза под влиянием избыточного образования тиреотропин-релизинг гормона (ТРГ), который усиливает образование не только тиреотропного гормона гипофиза, но и пролактина [75].

Сахарный диабет. У мужчин, длительное время страдающих сахарным диабетом 1-го типа, может развиваться диабетическая мастопатия. Исследования *in vitro* показывают, что инсулин может циклически повышать активность ароматазы в жире и груди, тем самым вызывая гинекомастию [76].

При макроскопическом исследовании обнаружено также воспалительное поражение, характеризующееся лимфоцитарной инфильтрацией молочных протоков и долек [77].

Имеются работы, указывающие, что отягощенная наследственность по сахарному диабету может являться одной из причин развития гинекомастии у подростков [76].

Другие причины гинекомастии. *Цирроз печени* часто упоминают как причину гинекомастии. Это происходит главным образом потому, что печень ответственна за очищение избыточных гормонов из системы. При нарушении функции печень не может правильно метаболизировать гормоны, такие как эстрогены. По данным J. Cavanaugh и соавт., распространенность гинекомастии у больных циррозом печени составляет 8%. Точные причины развития гинекомастии при циррозе и других заболеваниях печени до настоящего времени остаются малоизученными [78, 79].

Известно, что различные проявления нарушения эндокринной системы наблюдаются у больных, страдающих хронической почечной недостаточностью [80, 81].

Некоторые лекарства, такие как циклоспорины, назначаемые после трансплантации почки, могут вызывать развитие гинекомастии у мужчин [82].

Гинекомастия наблюдается у 50% пациентов, которые проходят диализ. Перед диализом пациенты имеют ограничение в диете, заставляющие их на какое-то время перейти в режим голодания. Гинекомастия исчезает, когда они возвращаются к обычной диете [36].

Генетические заболевания и гинекомастия.
Синдром Клайнфельтера. Каждый из 500 новорожденных мальчиков поражен синдромом Клайнфельтера. Обычно такие пациенты имеют кариотип 47, ХХУ и преимущественно мужской фенотип [83]. Перед половым созреванием больные характеризуются маленькими семенниками и пониженным количеством сперматогоний, но во всем остальном они имеют нормальный мужской фенотип. После наступления периода половой зрелости у больных часто проявляется неполная вирилизация и гинекомастия [84].

Синдром Далласа Рейфенштейна. Семья Далласа Рейфенштейна, впервые описанная в 1965 году, включает 14 известных членов с частичным синдромом нечувствительности к андрогенам. Однако основной молекулярный дефект не был идентифицирован. Кариотип у всех больных — ХУ [103]. AR-мутации различаются по степени тяжести от полного синдрома нечувствительности андрогенов (мужчины с женскими фенотипами) до частичного синдрома нечувствительности к андрогенам (мужчины с переменными особенностями, такие как гинекомастия, гипоспадия, бесплодие и/или незначительные дефекты в вирилизации) [85].

Болезнь Кеннеди — наследственное заболевание, которое проявляется на 4-5-м десятилетии жизни нарастающей слабостью, потерей в весе, слабостью мимической мускулатуры, дисфагией, атрофией и фасцикуляциями в языке и периральной мускулатуре. Эти проявления довольно часто сопровождаются гинекомастией, дрожанием в конечностях, гипогонадизмом, импотенцией, сахарным диабетом. Наследуется по сцепленному с Х-хромосомой рецессивному типу [86].

Первые признаки заболевания обнаруживаются, как правило, в возрасте 40-50 лет с характерным медленным прогрессированием симптомов, само течение болезни почти не сказывается на качестве жизни [87].

Синдром Пютца — Джеггерса — аутосомно-доминантное заболевание с неполной пенетрантностью и вариабельной экспрессией, вызванной мутацией зародышевой линии серин-треонин-

киназы 11/киназы печени В1; он характеризуется гамартоматозными полипами в желудочно-кишечном тракте, мукокутанной пигментацией меланина и повышенной предрасположенностью к новообразованиям. В синдроме Пютца — Джеггерса двусторонние опухоли Сертоли яичек вызывают эндокринные проявления, включая гинекомастию и феминизацию [88].

Синдром Лоренса — Муна — Барде — Бидля — редкое нейроэндокринное наследственное заболевание. Семейный характер заболевания установлен примерно в 40% случаев [89, 90]. Ожирение встречается более чем у 70% и имеет свои особенности. Чаще ожирение адипозогенитального типа (округлое, лунообразное лицо, отложение жира на груди, животе, в области ягодиц и бедер) [91, 92]. Гипогонадизм является также частым симптомом как у мужчин, так и у женщин [93, 94].

Синдром Паскуалини — редкая форма гипогонадотропного (вторичного) гипогонадизма [95]. У таких пациентов определяется пониженный уровень лютеинизирующего гормона и тестостерона при нормальном или субнормальном уровне фолликулостимулирующего гормона; экскреция 17-кортикостероидов снижена; при исследовании спермы — малый объем эякулята. Пациенты способны иметь детей, хотя иногда обращаются к врачу в связи с бесплодием [94].

Сообщается об интересном открытии случая «семейной гинекомастии» в семье фараона Тутанхмона при исследовании его гробницы. Тутанхмон и его непосредственные предшественники, в том числе отец Эхнатон, умерли молодыми и отличались четким женоподобным телосложением [96].

Предполагается, что сам Тутанхмон, его брат Семенкаре, его отец Эхнатон и его дед Аменафис страдали наследственной формой височно-долевой эпилепсии, которая объясняет как их ненормально большую грудь, так и причины, по которым их иногда посещали религиозные видения [97].

Врожденная дисфункция коры надпочечников (ВДКН) генетически обусловлена, выражается в недостаточности ферментных систем, обеспечивающих синтез глюкокортикоидов; вызывает повышенное выделение аденогипофизом адренокортикотропного гормона, который стимулирует кору надпочечников, секретирующую при этом заболевании в основном андрогены [98].

В настоящее время описано 7 форм ВДКН: липоидная гиперплазия коры надпочечников (дефицит StAR-протеина), дефицит 20,22-десмолазы, дефицит 17 α -гидроксилазы/17,20-лиазы, дефицит 3 β -гидроксистероиддегидрогеназы, дефицит 21-гидроксилазы, дефицит 11 β -гидроксилазы, дефицит оксидоредуктазы. Наиболее часто встречающаяся форма ВДКН более чем в 90% случаев обусловлена дефицитом фермента 21-гидроксилазы. От уровня ферментативного нарушения

зависит клиническая картина. Остальные формы описаны лишь в виде отдельных клинических наблюдений [99-102].

Недостаточное питание. Длительные периоды голодания могут вызывать развитие гинекомастии. У мужчин с ограниченным питанием в крови определяется низкий уровень тестостерона и гонадотропина при нормальном содержании эстрогенов, вырабатываемых в надпочечниках. Когда человек возвращается к обычному режиму питания, наблюдается временное увеличение груди [14, 103].

Лекарственные препараты. Медикаментами, с которыми связывают развитие гинекомастии, являются блокаторы кальциевых каналов (верапамил, амлодипин, нифедипин и дилтиазем), ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (каптопрес, эналаприл), дигоксин, β -блокаторы, амиодарон, метилдопа, нитраты, нейролептики, диазепам, фенитоин, трициклические антидепрессанты, индинавир, гризеофульвин, амфетамин, теofilлин, циметидин, омепразол, спиронолактон, тестостерон, домперидон, гепарин, антиандрогены, кетоконазол, метронидазол, метотрексат, противотуберкулезные препараты, алкирующие агенты и эстрогены окружающей среды и т.д. [101, 104, 105].

В исследованиях указывается, что антиретровирусная терапия у больных ВИЧ довольно часто ассоциировалась с гинекомастией [106].

После отмены лекарственных препаратов, как правило, гинекомастия проходит самостоятельно.

Загрязнение окружающей среды. Одним из факторов, повышающих случаи гинекомастий, может быть также загрязнение окружающей среды: использование ксеноэстрогенов, увеличение концентрации различных химических веществ в воде, почве, ухудшение качества пищи (в частности, добавление эстрогенов или эстрогенподобных веществ в мясной промышленности для быстрого выращивания птицы, свиней и т.д.) [18, 107-109].

Необходимо особенно подчеркнуть влияние эстрогенов на окружающую среду. С момента возникновения глобальной индустриализации эстрогены стали серьезной проблемой, представляя серьезную угрозу почве, растениям, водным ресурсам и людям. Высказана озабоченность в связи с введением эстрогенов в пищевую цепь человека, что, в свою очередь, связано с тем, что растения всасывают и метаболизируют эстрогены. Одним словом, эстрогены стали являться неотъемлемыми компонентами пищи человека [18].

Все продукты животного происхождения, употребляемые в пищу, содержат эстрадиол и его метаболиты [18]. Высказано обоснованное беспокойство относительно возможного присутствия эстрогенов в питьевой воде и их последующего воздействия на здоровье человека [109].

Фитоэстрогены. Одной из причин развития гинекомастии у детей может быть регулярное использование косметических средств по уходу за кожей, которые содержат в своем составе масло чайного дерева и масло лаванды. Эти масла содержат растительные эстрогены, которые могут влиять на гормональный баланс организма. Как правило, после отказа от этих косметических средств гинекомастия разрешается самостоятельно [110].

Таким образом, принимая во внимание все вышеизложенное, можно сделать вывод, что при оценке гинекомастии необходимо учитывать многочисленные факторы: подробный анамнез болезни и жизни, целый ряд специфических анализов крови, исключение патологии различных органов и систем.

Диагностика. Иногда пациенту достаточно посмотреть на себя в зеркало, чтобы увидеть увеличение молочных желез.

При длительно существующей гинекомастии (если больной не предъявляет жалоб) лечение не требуется, необходимо только наблюдение [1].

Если же гинекомастия возникла недавно, беспокоит пациента как физически, так и психологически, необходимо попытаться установить ее причину и исключить ряд заболеваний внутренних органов.

1. Прежде всего, исключают рак молочной железы. Если в молочной железе пальпируются асимметричные уплотнения неоднородной консистенции, характерные для ранней стадии рака, показана биопсия. На поздних стадиях развивается эстроген подобных веществ, и диагноз не представляет трудностей [67].
2. Собирают подробный «лекарственный анамнез». Поскольку пациенты могут принимать один или несколько лекарственных препаратов (которые могут вызывать гинекомастию) ввиду ряда сопутствующих заболеваний со стороны сердца, желудочно-кишечного тракта и т.д.
3. Гинекомастия может быть первым симптомом эстроген-секретирующей опухоли яичка или надпочечников. Новообразование яичка выявляется при пальпации. При ХГ-секретирующей опухоли яичка в сыворотке выявляется бета-субъединица ХГ; при раке надпочечников — дегидроэпиандростерона сульфат.

Лабораторная диагностика:

- тестостерон, ЛГ и ФСГ в сыворотке (для подтверждения и дифференциального диагноза гипогонадизма);
- эстрадиол в сыворотке;
- SHBG;
- T_4 и ТТГ в сыворотке;
- ХГ в сыворотке;
- пролактин в сыворотке (для исключения пролактиномы или гиперпролактинемии другой этиологии).

Лечение. При увеличении молочных желез необходимо сначала обратиться к терапевту или педиатру, в зависимости от возраста пациента. Врач сможет отличить физиологическую гинекомастию, псевдогинекомастию, назначить первоначальное исследование. В зависимости от его результатов пациент обычно направляется к эндокринологу. Реже требуется лечение у невролога или нейрохирурга. Больным может быть показана консультация уролога, генетика, онколога, инфекциониста, офтальмолога, нефролога, кардиолога, хирурга [75].

Предположительный диагноз устанавливается эндокринологом на основании жалоб, опроса и пальпации груди, подмышечных лимфоузлов. Для подтверждения гинекомастии проводится УЗИ молочных желез и лимфоузлов.

Физиологическая гинекомастия новорожденных проходит самостоятельно. При пубертатной форме этой патологии медикаментозное лечение, как правило, не назначается. Подросток наблюдается у врача, а при отсутствии положительной динамики на протяжении полугода и значительном повышении уровня эстрогенов ему можно назначать гормональную коррекцию. Для этого применяются такие препараты, как даназол, кломифен, тестолактон, дигидротестостерон, тамоксифен [111, 112].

Также проводится психологическая работа с подростком, которая направлена на устранение комплексов и неврозов. Пациенты с физиологической или идиопатической гинекомастией повторно обследуются через 6 месяцев.

Лечение патологической гинекомастии может назначаться только врачом после установления причины ее появления. Вначале больному назначается консервативная терапия, направленная на лечение основного заболевания, вызвавшего гормональный дисбаланс. При пониженном уровне тестостерона пациенты принимают препараты на основе этого гормона. Такая терапия бывает эффективной в течение первых 4 месяцев. Прием тестостерона не оказывает эффекта у пожилых мужчин и пациентов с нормальным уровнем андрогенов, поэтому им назначается коррекция других гормонов [3].

Гинекомастия, которая вызывается приемом лекарственных препаратов, лечится путем замены фармакологического средства или снижением его дозировки.

При отсутствии положительной динамики от консервативной терапии, длительно протекающей гинекомастии с фиброзными изменениями или выявлении злокачественного процесса в тканях молочной железы, а также при желании пациента, ввиду наличия психологических моментов, больному назначается хирургическое лечение.

Список использованной литературы

1. Park S.H., Kilm J.H., Choi H.J., Lee Y.M., Choi Y.A. Idiopathic unilateral gynecomastia in an adolescent male: a case report young man leand // Arch. Aesthetic. Plast. Surg. — 2017, Jun. — Vol. 23 (2). — P. 101-103.
2. Barros A.C., Sampaio M.C. Gynecomastia: Physiopathology, evaluation and treatment // Sao Paulo Med. J. — 2012. — Vol. 130 (3). — P. 187-97.
3. Braunstein G.D. Gynecomastia // N. Engl. J. Med. — 2007, Sep. 20. — Vol. 357 (12). — P. 1229-37.
4. Czajka-Oraniec I., Zgliczynski W., Kurylowicz A., Mikula M., Ostrowski J. Association between gynecomastia and aromatase (CYP19) polymorphisms // Eur. J. Endocrinol. — 2008, May. — Vol. 158 (5). — P. 721-7.
5. Nieschlag E., Vorona E. Mechanisms in endocrinology: Medical consequences of doping with anabolic androgenic steroids: effects on reproductive functions // Eur. J. Endocrinol. — 2015, Aug. — Vol. 173 (2). — P. R47-58.
6. Johnson R.E., Murad M.H. Gynecomastia: pathophysiology, evaluation, and management // Mayo Clin. Proc. — 2009, Nov. — Vol. 84 (11). — P. 1010-5.
7. Eckman A., Dobs A. Drug-induced gynecomastia // Expert Opin Drug Saf. — 2008, Nov. — Vol. 7 (6). — P. 691-702.
8. Cowin P., Wysolmerski J. Molecular mechanisms guiding embryonic mammary gland development // Cold Spring Harb. Perspect. Biol. — 2010, Jun. — Vol. 2 (6). — P. a003251.
9. Macias H., Hinck L. Mammary gland development // Wiley Interdiscip Rev. Dev. Biol. — 2012, Jul. — Aug. — Vol. 1 (4). — P. 533-57.
10. Frantz A.G., Wilson J.D. Endocrine disorders of the breast. In: Wilson J.D., Foster D.W., Kronenberg H.M., Larsen P.R., eds. Williams Textbook of Endocrinology. 9th edition. — Philadelphia: WB Saunders Co, 1998. — P. 877-900.
11. Физиология эндокринной системы / Под ред. Д.Е. Гриффина, С.Р. Охеды. — М.: Лаборатория знаний, 2008. — P. 163-276.
12. Javed A., Lteif A. Development of the human breast. Semin Plast Surg. — 2013, Feb. — Vol. 27 (1). — P. 5-12.
13. Briskin C., Ataca D. Endocrine hormones and local signals during the development of the mouse mammary gland // Wiley Interdiscip Rev. Dev. Biol. — 2015, May-Jun. — Vol. 4 (3). — P. 181-95.
14. Cuhaci N., Polat S.B., Evranos B., Ersoy R., Cakir B. Gynecomastia: clinical evaluation and management // Indian J. Endocrinol. Metab. — 2014, Mar. — Vol. 18 (2). — P. 150-8.
15. База знаний по молекулярной и общей биологии человека (HUMBIO). Руководитель коллектива создателей Базы Знаний А.А. Александров. Режим доступа: <http://humbio.ru/humbio/bioinformatica>
16. Rokutanda N., Iwasaki T., Odawara H., Nagaoka R., Miyazaki W., Takeshita A, https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Koibuchi%20Y%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=19011999 et al. Augmentation of estrogen receptor-mediated transcription by steroid and xenobiotic receptor // Endocrine. — 2008, Jun. — Vol. 33 (3). — P. 305-16.
17. Shrestha S.L., Casey F.X., Hakk H., Smith D.J., Padmanabhan G. Fate and transformation of an estrogen conjugate and its metabolites in agricultural soils // Environ Sci. Technol. — 2012, Oct. 16. — Vol. 46 (20). — P. 11047-53.
18. Adeel M., Song X., Wang Y., Francis D., Yang Y. Environmental impact of strogens on human, animal and plant life: A critical review // Environ Int. — 2017, Feb. — Vol. 99. — P. 107-19.
19. Sheikh I.A., Abu-Elmagd M., Turki R.F., Damanhoury G.A., Beg M.A., Al-Qahtani M. Endocrine disruption: In silico perspectives of interactions of di-(2-ethylhexyl) phthalate and its five major metabolites with progesterone receptor // BMC Struct. Biol. — 2016, Sep. 30. — Vol. 16 (Suppl. 1). — P. 16.

Полный список использованной литературы — в редакции.

Надійшла до редакції 21.05.2018

Н.В. Коновалова, Н.И. Храменко,
Т.М. Серебряна, А.В. Рыбалко

ГУ «Институт глазных
болезней и тканевой терапии
им. В.П. Филатова АМН
Украины», г. Одесса

ВЛИЯНИЕ МЕТАБОЛИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ НА СОСТОЯНИЕ БОЛЬНЫХ ДЕГЕНЕРАЦИЕЙ МАКУЛЫ И ЗАДНЕГО ПОЛЮСА

Резюме

У статті наведено результати визначення ефективності впливу комплексної метаболічної терапії на стан хворих із дегенерацією макули й заднього полюса. 36 (72 ока) пацієнтів, які хворіли на дегенерацію макули та заднього полюса («суха» форма), отримували електрофорез препаратом Нікомекс, ін'єкції Мілдрокарду та каротиноїдів протягом 12 діб. Контрольну групу становили 15 репрезентативних хворих, які отримували каротиноїди. Пропонований курс лікування сприяв підвищенню гостроти зору без корекції від $0,51 \pm 0,05$ до $0,66 \pm 0,05$ (9,2%) і з корекцією від $0,71 \pm 0,03$ до $0,98 \pm 0,07$ (28,3%) та позитивно впливав на стабілізацію фотопічної аферентної системи, що проявлялось зменшенням варіабельності показників: 15,1% — на перших хвилинах і 14,5% — наприкінці дослідження. Комплексний курс електрофорезу препаратом Нікомекс та ін'єкцій Мілдрокарду є обґрунтованим методом метаболічної терапії й має позитивний вплив на стан хворих на дегенерацію макули та заднього полюса.

Ключові слова

Дегенерація макули та заднього полюса, Нікомекс, Мілдрокард, електрофорез.

Дегенерация макулы и заднего полюса — распространенное, прогрессирующее мультифокальное заболевание, поражающее центральную фотоактивную зону сетчатки, необратимо ведущее к слепоте и наиболее часто вызывающее потерю зрения среди населения развитых стран мира [14]. В связи с ростом продолжительности жизни людей в экономически развитых странах мира растет и количество пациентов с дегенерацией макулы, и эта частота возрастает параллельно с увеличением возраста больных. В структуре возрастной дегенерации макулы (ВМД) 85-90% приходится на неэкссудативную («сухую») форму. По данным ВОЗ, доля населения старшей возрастной группы составляет около 20%, а к 2050 году возрастет, вероятно, до 33% [14]. Среди больных преобладают женщины, у пациенток старше 75 лет ВМД встречается в 2 раза чаще, чем среди мужчин того же возраста [1-3, 8, 14]. В связи с увеличением продолжительности жизни, неуклонным ростом распространенности атеросклероза, болезней, связанных с нарушением обменных процессов в организме, проблема ВМД остается наиболее актуальной. Кроме того, в последние годы наметилась отчетливая тенденция

к «омоложению» данного заболевания, что связано с экологией, повышением нагрузки на орган зрения в связи с компьютеризацией и стрессами организма. Социально-медицинская значимость этой патологии обусловлена быстрой потерей центрального зрения и утратой общей работоспособности [5-7]. Патогенез дегенерации сетчатки сложен, многогранен и остается не вполне изученным. Немаловажное значение среди пусковых механизмов имеет дисбаланс процессов свободнорадикального окисления как в сетчатке, так и в целом организме [4, 8, 9, 13]. Существенное значение в развитии ВМД имеет снижение транспортировки кислорода в крови, изменение реологических свойств крови и склонность к микротромбированию сосудов, нарушения белкового, липидного обмена, иммунологические нарушения организма. С возрастом увеличивается толщина мембраны Бруха, снижается ее проницаемость для белков сыворотки крови, плотность хориокапиллярной сети уменьшается на 45%. Ряд изменений в макулярной области относится к процессам нормального старения, одно из начальных проявлений заболевания — накопление в пигментном эпителии сетчатки (ПЭС) липофусцина («пигмента старости») [11-13, 15]. Основную

© Н.В. Коновалова, Н.И. Храменко, Т.М. Серебряна, А.В. Рыбалко

роль в прогрессирующем повреждении клеток сетчатки играет активация апоптоза за счет ишемического фактора, свободнорадикального стресса и цитотоксического воздействия. Учитывая, что основные патологические процессы происходят в ПЭС, ганглиозных, биполярных, мюллеровских клетках, основные лечебные и профилактические мероприятия должны быть направлены на поддержание жизнедеятельности именно этих структур [4, 9, 15].

Наше внимание привлёк препарат Никомекс, который является ингибитором свободнорадикальных процессов, мембранопротектором, оказывает антигипоксическое, стресс-протекторное, ноотропное действие. Препарат повышает резистентность организма к воздействию различных повреждающих факторов, к кислородозависимым патологическим состояниям (гипоксия и ишемия, нарушения мозгового кровообращения). Никомекс улучшает мозговой метаболизм и кровоснабжение головного мозга, микроциркуляцию и реологические свойства крови, снижает агрегацию тромбоцитов, стабилизирует мембранные структуры клеток крови. Механизм действия обусловлен его антиоксидантным и мембранопротекторным действием и способствует улучшению синаптической передачи. Никомекс способствует сохранению ганглиозных клеток сетчатки и волокон зрительного нерва при прогрессирующей нейропатии, причинами которой является хроническая ишемия и гипоксия, а также функциональной активности сетчатки и зрительного нерва, повышая остроту зрения.

В сравнении с иными способами лечения у электрофореза существуют следующие преимущества:

1. Лекарственные вещества сохраняют в организме специфические влияния и не оказывают общих токсических действий.
2. В процессе электрофореза в толще кожного покрова лекарственные вещества задерживаются в человеческом организме значительно дольше.
3. Из организма лекарственные ионы выводятся медленно.
4. Отсутствуют нарушения нормальной жизнедеятельности ткани в период электрофореза.
5. Количество вводимых лекарственных веществ дозируют изменением размера электрода, силой тока, изменением концентрации инъекций, продолжительностью воздействия.
6. Использование метода электрофореза позволяет вводить несколько или один лекарственный препарат.
7. Существует возможность вывода лекарственного вещества из организма при помощи ги-

дрофильной прокладки, изменяя полярность постоянного тока.

8. Существует возможность введения лекарственного препарата в ткань очага поражения.

9. Процедура введения лекарственного препарата не вызывает болезненного ощущения.

Использование Никомекса при помощи трансорбитального и/или эндоназального электрофореза в доступной нам литературе мы не встречали.

Вторым препаратом выбора стал Милдрокард, обладающий цитопротекторным, антиангинальным, ангиопротекторным и антигипоксическим действием. Милдрокард регулирует биосинтез карнитина, увеличивает уровень гамма-бутиробетаина и уменьшает уровень карнитина в клетках, вследствие чего отмечается индукция синтеза оксида азота и снижение транспорта длинноцепочечных жирных кислот в митохондрии. Препарат способствует увеличению уровня жирных кислот в цитоплазме, снижает накопление активированных форм жирных кислот, приводит к нормализации доставки и использования кислорода в условиях гипоксии (за счет активации гликолиза без дополнительного потребления кислорода). Кроме того, Милдрокард нормализует метаболический обмен, предупреждает развитие ацидоза, снижает интенсивность свободнорадикальных реакций и повышает синтез аденозинтрифосфорной кислоты. Милдрокард положительно влияет на тонус сосудистой стенки, улучшает реологические свойства крови и способствует перераспределению кровотока в ишемизированной зоне. Данные о применении мощной антиоксидантной терапии при дегенеративном процессе в сетчатке требуют дальнейшего изучения. Мало изучены возможности комплексной антиоксидантной терапии и метаболических препаратов ингибиторов апоптоза [6, 8, 13].

Исходя из вышеизложенного, **цель** нашего исследования — определение эффективности влияния комплексной метаболической терапии на состояние больных с дегенерацией макулы и заднего полюса.

Материалы и методы

Обследование и лечение проходили 36 (72 глаза) пациентов с дегенерацией макулы и заднего полюса, ВМД, «сухая» форма, получавших комплексную метаболическую терапию, включающую электрофорез препаратом Никомекс и инъекции Милдрокарда (0,5 парабульбарно и 4,0 внутривенно № 10), и каротиноиды ежедневно на протяжении 12 дней на базе отделения воспалительной патологии глаз. Из обследованных пациентов было 63,8%

(23) женщин и 36,1% (13) мужчин. Показатели переднезадней оси глаза были в пределах 22,5-24,5 мм. Контрольную группу составили 15 пациентов в возрасте от 51 до 70 лет, которые получали каротиноиды. Все больные проходили стандартное обследование: визометрия, биомикроскопия, периметрия, офтальмоскопия, флюоресцентная ангиография, фоторегистрация глазного дна, световая чувствительность, оптическая когерентная томография. Исследование проводили в начале наблюдения и через месяц после окончания курса лечения. Эндоназальный электрофорез — активный электрод — в виде носовой турунды. Анод положительный, 1 мл Никофлекса и 1 мл хлористого кальция, сила тока увеличивается ступенчато от 0,3-0,5-0,8 до 1 мА, продолжительность процедуры — 3-5 — 10 мин.

Статистическая обработка данных проводилась с помощью определения нормальности распределения, критерия парного сравнения Стьюдента, Вилкоксона.

Результаты и их обсуждение

Критериями непосредственно результатов лечения мы считали повышение остроты зрения, улучшение поля зрения, световой чувствительности и офтальмоскопической картины. Исследование остроты зрения в основной и контрольной группе представлено в табл. 1.

У пациентов из основной группы произошло достоверное повышение остроты зрения без коррекции от $0,51 \pm 0,05$ до $0,66 \pm 0,05$ (9,2%) и с коррекцией от $0,71 \pm 0,03$ до $0,98 \pm 0,07$ (28,3%). В контрольной группе острота зрения оставалась неизменной. Субъективно пациенты отмечали улучшение зрения, повышение четкости и контрастности изображения.

Изменения суммарного поля зрения по четырем меридианам представлены в табл. 2.

Таблица 1. Динамика зрительных функций у исследуемых пациентов

Группа	Острота зрения без коррекции		Острота зрения с коррекцией	
	начало	через 1 месяц	начало	через 1 месяц
Контроль	$0,48 \pm 0,06$	$0,48 \pm 0,11$	$0,80 \pm 0,05$	$0,81^* \pm 0,08$
Основная группа	$0,51^* \pm 0,05$	$0,66^* \pm 0,05$	$0,71 \pm 0,03$	$0,98 \pm 0,07$

Примечание: * — $p < 0,05$ по критерию Вилкоксона.

Таблица 2. Изменение суммарного поля зрения в процессе лечения

Группа	Периметрия до лечения	Периметрия после лечения
Контроль	$450 \pm 2,5$	$460 \pm 2,3^*$
Основная группа	$440 \pm 2,4^*$	$480 \pm 2,7^*$

Примечание: * — $p < 0,02$ по критерию Вилкоксона.

Из данных таблицы видно, что исходные поля зрения достоверно не отличались в обеих группах, однако после окончания курса лечения достоверное расширение поля зрения произошло в основной группе и составило 9%.

По данным ОКТ на наличие друз и «сухих» дистрофических очагов указывает волнообразный контур слоя пигментного эпителия. При этом эпителий сохраняет свою толщину, изменений фоторецепторов не выявлено. Сетчатка истончена. После курса лечения данные ОКТ у всех пациентов были те же.

Исходные показатели световой чувствительности у пациентов 1-й и 2-й группы характеризовались низкими величинами (в 3-4 раза отклоняясь от нормы) и крайне высокой вариабельностью (от 325% на первых минутах исследования и 80% — в конце). Данная вариабельность указывает на существенную дисрегуляцию и разбалансировку фотопической афферентной системы.

После курса лечения в 1-й группе отмечалось повышение показателей световой чувствительности, однако на первых 4 минутах характеризовалась лишь тенденцией к улучшению, а на 6-й минуте — на 76,8% ($p = 0,05$), на 7-й минуте — на 85,9% ($p = 0,02$). Во 2-й группе после курса увеличилась на последних минутах адаптации — на 19,4-80% ($p < 0,05$).

Курс лечения способствовал стабилизации фотопической афферентной системы: было выявлено уменьшение вариабельности показателей — 15,1% на первых минутах и 14,5% — в конце исследования. Следует отметить, что, несмотря на существенное улучшение данной зрительной функции, ее показатели все-таки не достигли нормальных величин и были снижены от 55% на первых минутах до 36% в конце исследования в сравнении с нормой.

Таким образом, при «сухой» форме возрастной дегенерации макулы значительным изменениям подвержены функции фовеолярной и фотопической афферентной систем, степень изменения которых зависит от тяжести поражения структуры сетчатки и нарушения ее трофики.

Стратегия лечения и профилактики дегенерации макулы и заднего полюса при помощи эндоназального электрофореза препарата Никофлекс и инъекций препарата Милдрокард заключается в том, что основную роль играют антиоксидантные, нейропротекторные и противоишемические процессы. Следовательно, включение в комплексное лечение больных с дегенерацией макулы и заднего полюса препаратов трофического и антиишемического действия является патогенетически направленным и оказывает положительное влияние на функциональное состояние органа зрения.

Выводы

На основании вышеизложенного можно сделать такие выводы:

1. При «сухой» форме возрастной дегенерации макулы значительным изменениям подвержены функции фовеолярной и фотопической афферентной систем, степень изменения которых зависит от тяжести поражения структуры сетчатки и нарушения ее трофики.
2. Включение в курс лечения эндоназального электрофореза препарата Никомекс и инъек-

ций препарата Милдрокард способствует повышению остроты зрения без коррекции от $0,51 \pm 0,05$ до $0,66 \pm 0,05$ (9,2%) и с коррекцией от $0,71 \pm 0,03$ до $0,98 \pm 0,07$ (28,3%) и расширению поля зрения.

3. Предложенный курс лечения способствовал стабилизации фотопической афферентной системы, что выражалось в уменьшении вариабельности показателей — 151% на первых минутах и 14,5% — в конце исследования.

Список использованной литературы

1. Аліфанова Т.А. Епідеміологічні аспекти інвалідності внаслідок патології органу зору на Україні / Т.А. Аліфанова, Т.С. Аліфанова, Я.О. Зосимова // Сучасні аспекти клініки, діагностики та лікування очних хвороб: Міжнар. наук. конф., присвячена 100-річчю з дня народження академіка Н.О. Пучківської, 29-30 травня 2008 року, матеріали. — Одеса, 2008. — С. 5.
2. Будзинская М.В. Современные подходы к лечению и профилактика возрастной макулярной дегенерации / М.В. Будзинская, Т.Н. Киселева, Г.С. Полуни // Клиническая офтальмология. — 2007. — Т. 8, № 2. — С. 78-82.
3. Гуртова О.В. Ефективність нового комбінованого способу лікування ультразвуком та імпульсним електро-магнітним полем сухої форми вікової макулодистрофії: автореф. дис. канд. мед. наук: спец. 14.01.18 / О.В. Гуртова. — Одеса, 2007. — 19 с.
4. Евсюкова О.А. Изменение местного иммунитета у пациентов с сухой формой возрастной макулярной дегенерации / О.А. Евсюкова // Офтальмология. Восточная Европа. — 2014. — № 2 (21) — С. 41-47.
5. Евсюкова О.О. Оптимізація медикаментозної терапії хворих сухою формою вікової макулярної дегенерації: автор. дис. канд. мед. наук: спец. 14.01.18 / О.О. Евсюкова. — Одеса, 2015. — 20 с.
6. Киселева Т.Н. Роль вазоактивных препаратов в терапии неэкссудативной возрастной макулярной дегенерации / Т.Н. Киселева // Рефракционная хирургия и офтальмология. — 2006. — Т. 6, № 2. — С. 41-45.
7. Король А.Р., Храменко Н.И., Задорожный О.С., Кустрин Т.Б. Взаимосвязь морфометрических показателей сосудистой оболочки глаза и кровенаполнения глаза у больных возрастной дегенерацией макулы // Офтальм. журн. — 2013. — № 3. — С. 23-27.
8. Морозов В.И. Фармакотерапия глазных болезней. Справочник / В.И. Морозов, А.А. Яковлев. — М.: Медицина, 2001. — С. 239-241.
9. Недельна В.И. Особенности изменения гемодинамики глаза у больных с центральными хориоретинальными дистрофиями атеросклеротического генеза при различных методах лечения / В.И. Недельна // Офтальмол. журн. — 1997. — № 5. — С. 313-315.
10. Онищенко А.А. Эффективность комбинированного лечения возрастной дегенерации макулы / А.А. Онищенко // Офтальм. журн. — 2013. — № 1. — С. 53-56.
11. Пасечникова Н.В. Клиническая классификация и тактика лечения пациентов с возрастной макулярной дегенерацией / Н.В. Пасечникова, А.Р. Король // Офтальмол. журн. — 2010. — № 2. — С. 38-41.
12. Петруня А.М. Влияние иммуномодулирующих препаратов на иммунные показатели слезной жидкости и сыворотки крови у пациентов с сухой формой ВМД / А.М. Петруня, О.А. Евсюкова // Офтальмол. журн. — 2009. — № 1. — С. 61-67.
13. Черепенко Г.О. Оптимізація медикаментозного лікування вікової дегенерації макули: автореф. дис. канд. мед. наук: спец. 14.01.18 / Г.О. Черепенко. — Одеса, 2013. — 18 с.
14. Wong W.L. Global prevalence of age-related macular degeneration and disease burden projection for 2020 and 2040: a systematic review and meta-analysis // Lancet Glob. Health. — 2014. — № 2 (2). — P. 106-108.
15. Seddon J.M., McLeod D.S. Histopathological insights into choroidal vascular loss in clinically documented cases of age-related macular degeneration // JAMA Ophthalmol. — 2016. — № 134 (11). — P. 1272-1280.

Надійшла до редакції 04.06.2018

THE INFLUENCE OF METABOLIC THERAPY ON THE CONDITION OF PATIENTS WITH DEGENERATION OF THE MACULA

N.V. Kononova, N.I. Khramenko, T.M. Serebrina, A.V. Rybalko

Abstract

The strategy of treatment and prevention of degeneration of the macula by means of endonasal electrophoresis of the Nikomex and injections of the Mildrocard is that the main role is played by antioxidant, neuroprotective and anti-ischemic processes. It helps to improve visual acuity, expand the field of vision and stabilize the state of the retina.

Keywords: degeneration of the macula, Nikomex, ethylmethylhydroxypyridine succinate, Mildrocard, electrophoresis.

ПЛАН РЕЄСТРОВИХ КОНФЕРЕНЦІЙ НА 2018 РІК

Березень
м. Київ



Науково-практична конференція з міжнародною участю
«Інфекційні захворювання у дітей. Сучасний погляд на діагностику, лікування та профілактику»
Національний медичний університет імені О. О. Богомольця

Квітень
м. Київ



Міжнародна науково-практична конференція
«Впровадження сучасного європейського досвіду лікування захворювань нервової системи»
ГО "Всеукраїнська асоціація по неврології та рефлексотерапії"
ГО "Паблік хелс"

Травень
м. Київ



Науково-практична конференція
«Актуальні питання дитячої гепатології»
Національна академія медичних наук України
ДУ "Інститут педіатрії, акушерства і гінекології НАМН України"
Національний медичний університет імені О. О. Богомольця
Асоціація педіатрів України

Травень
м. Київ



Науково-практична конференція з міжнародною участю
«Актуальні питання діагностики та лікування туберкульозу»
Національний медичний університет імені О. О. Богомольця

Травень
м. Київ



Науково-практична конференція з міжнародною участю
«Жіноче здоров'я ХХІ століття. Стратегія та тактика рішень міждисциплінарних проблем естетичної гінекології»
Національний медичний університет імені О. О. Богомольця

Жовтень
м. Київ



Міжнародна науково-практична конференція
«Актуальні питання діагностики і лікування захворювань нервової системи»
Національний медичний університет імені О. О. Богомольця

Листопад
м. Київ



Науково-практична конференція з міжнародною участю
«Актуальні питання загальної та невідкладної хірургії»
Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика

Листопад
м. Київ



Науково-практична конференція з міжнародною участю
«Інновації в лікуванні неврологічного болю»
ГО "Всеукраїнська асоціація по неврології та рефлексотерапії"

Конференції внесені до Реєстру з'їздів, конгресів, симпозіумів, науково-практичних конференцій, наукових семінарів і пленумів на 2018 рік МОЗ і НАМН України

Докладніше про програму науково-практичних конференцій, місце проведення та реєстрацію відвідувачів - на офіційному сайті співорганізатора конференцій

ТОВ «МЕДІАМЕД» mediamed.com.ua

Витрати на проїзд та проживання здійснюються за кошти учасників

Media.med

Реєстрацію на Конференції буде відкрито у лютому 2018 року

+38 (044) 374-50-65; info@mediamed.com.ua; mediamed.com.ua

www.iem.net.ua/association
www.fb.com/EndoSchool
www.lavconsult.com.ua
e-mail: endschool@ukr.net
+38 044 33 77 951

Науково-освітній проект **ШКОЛА ЕНДОКРИНОЛОГА**

2018

Щорічний цикл регіональних заходів

НАУКОВІ ОРГАНІЗАТОРИ ПРОЕКТУ:

Асоціація ендокринологів України

ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин
ім. В.П.Комісаренка НАМН України» (м.Київ)

Кафедра ендокринології НМАПО ім. П.Л.Шупика

ТЕХНІЧНИЙ ОРГАНІЗАЦІЙНИЙ ПАРТНЕР:

«LAV CONSULT»

ФОРМАТ:

інтерактивні лекції, розгляд
клінічних випадків, майстер-класи

ФАХ УЧАСНИКІВ:

ендокринологи, сімейні лікарі,
неврологи, хірурги

ШКОЛА ЕНДОКРИНОЛОГА-2018:

- лютий м. Київ
- квітень м. Ужгород
- червень м. Вінниця
- вересень м. Львів
- листопад м. Одеса

EndoSchool

Л.В. Журавльова, Ю.О. Шеховцова

Харківський національний
медичний університет

ПАТОГЕНЕТИЧНЕ ОБҐРУНТУВАННЯ ВИКОРИСТАННЯ УРСОДЕЗОКСИХОЛЕВОЇ КИСЛОТИ В КЛІНІЧНІЙ ПРАКТИЦІ

Резюме

В оглядовій статті наведено сучасні уявлення про застосування урсодезоксихолевої кислоти в клінічній практиці. TGR5 та G-протеїнові рецептори мембрани, які активуються жовчаними кислотами, дуже поширені в тканинах організму як тварин, так і людей. Переважно тканинна локалізація TGR5 зумовлює біологічні ефекти активації цих рецепторів. Представлений огляд сфокусований на ролі TGR5 як нового фармакологічного напрямку лікування хворих на метаболічний синдром, цукровий діабет, ожиріння, атеросклероз, захворювання печінки та онкологічні процеси.

Ключові слова

Урсодезоксихолева кислота, TGR5, лікування захворювань печінки, метаболічний синдром.

Історія використання жовчних кислот (ЖК) із лікувальною метою налічує не одне століття. Завдовго до ери доказової медицини ці речовини знайшли широке застосування в китайській медицині, де жовч ведмедів і панд використовувалася як жарознижувальний, протизапальний і літотичний засоби.

Тривалий час ЖК розглядались лише як речовини, які регулюють процес травлення, беручи участь у перетравлюванні й абсорбції харчових жирів і жиророзчинних вітамінів. Але згодом з'ясувалось, що структурна і функціональна різноманітність ЖК у тваринному організмі дозволяє їм також проявляти гормоноподібні ефекти, пов'язані з активацією мембранних і ядерних рецепторів.

Роль ЖК вийшла далеко за рамки поверхнево-активних речовин травного тракту після відкриття в 1999 році ядерних фарнезоїдних X-рецепторів (FXR), природними лігандами яких є ЖК. Подальше вивчення ролі ЖК дозволило отримати більш ніж неочікувані результати. Так, було встановлено, що ЖК, зв'язуючись із FXR, відіграють роль «метаболічних інтеграторів» у контролі рівня жирів і глюкози, а також регулюють енергетичний метаболізм, модулюючи експресію генів. Через три роки після відкриття FXR Maruyama та співавт. описали G-білковий рецептор клітинної мембрани (GPCR), який також активується за допомогою ЖК. Цей рецеп-

тор отримав назву мембранного рецептора жовчних кислот (M-BAR) [26], або TGR5 [20], він же GP-BAR1 [29, 39].

Низка дослідників [26] клонували TGR5 у людських ембріональних ниркових клітинах і охарактеризували різну афінність окремих ЖК до цих рецепторів [20].

У декількох дослідженнях визначили послідовність амінокислот, що кодують ген TGR5 [20, 26]. У людини ген TGR5 локалізується на хромосомі 2q35, і послідовність комплементарної ДНК практично повністю гомологічна (>80%) багатьом гризунам, що показує високу структурну консервативність цих генів [20]. Рецептор включає сім трансмембранних спіралей, три позаклітинні петлі, які сприяють зв'язуванню ліганда, і три внутрішньоклітинні петлі, які беруть участь в опосередкованій передачі сигналу всередину клітини за допомогою сигнальних молекул [18]. Було доведено широкий розподіл рецепторів у тканинах тварин і людини, у тому числі у вісцеральних органах [27, 39], головному і спинному мозку [4, 21, 27, 39], клітинах ендокринних залоз, адипоцитах, а також імунних органах, таких як селезінка і лімфатичні вузли [20]. Як згадувалось раніше, ЖК є лігандами для TGR5, але мають далеко не однакову спорідненість до даного виду рецепторів. Так, кон'югація ЖК із гліцином має низький вплив на їх TGR5 — агоністичну активність, а кон'югація з таурином істотно її підвищує. Ґрунтуючись на визначенні

© Л.В. Журавльова, Ю.О. Шеховцова

внутрішньоклітинного рівня цАМФ, встановлено послідовність ЖК відповідно до їх потенціалу афінності до TGR5: літохолева кислота > дезоксихолева кислота > хенодезоксихолева кислота > холева кислота [20, 26]. А ось даних про наявність селективних антагоністів TGR5 поки що немає.

Внутрішньоклітинний каскад реакцій, що запускається активацією TGR5, коротко можна описати таким чином: при зв'язуванні ЖК із TGR5 відбувається формування комплексу ліганд-білок і вивільнюється субодинація G-альфа, що активує аденилатциклазу, яка, у свою чергу, підвищує синтез цАМФ [15].

Звертаючись до даних про значне поширення TGR5, цікаво відзначити, що цілеспрямоване руйнування TGR5 в експерименті не призводить до порушення органогенезу і зниження фертильності [27, 39]. Водночас у печінці збільшується експресія цитохромів і білків, залучених до синтезу і транспорту ЖК, проте концентрація ЖК у крові не підвищується, що нашоує на думку про наявність інших гомеостатичних механізмів у TGR5-негативних мишей [27, 39]. З іншого боку, TGR5-негативні миші мають порушення архітекtonіки епітеліоцитів кишечника, що призводить до значного збільшення кишкової проникності, пов'язаної з надлишковою клітинною експресією основних білків в епітеліальних клітинах ободової кишки [12].

Також примітними є дані про гендерні відмінності, пов'язані з регулюванням метаболічних процесів через TGR5. Так, відзначається значне підвищення маси тіла при дієті з високим вмістом жирів у TGR5-негативних жіночих особин [27, 38].

Біологічна роль активації TGR5 включає в себе великий спектр ефектів, серед яких можна виділити протизапальний, антиатерогенний, метаболічний, антисклерозуючий, а також участь у процесах канцерогенезу, проліферації й апоптозу, регуляції моторики шлунково-кишкового тракту.

Як матеріал для вивчення протизапальних ефектів активації TGR5 використовувалися моноцити людини [20]. Встановлено, що TGR5 експресуються на моноцитах у початковій стадії їх диференціювання в дендритні клітини, які виступають як регулятори набутого і природженого імунітету [19]. Отримані дані вказують на те, що TGR5 беруть участь у здійсненні раніше невідомої імуносупресивної дії ЖК на клітини імунної системи [8].

Відомо, що у відповідь на стимуляцію ліпополісахаридом (ЛПС) клітини Купфера синтезують низку прозапальних цитокінів [22]. Абсолютно протилежний ефект, що полягає в зниженні рівня таких прозапальних цитокінів, як

інтерлейкін-1 α , ІЛ-1 β , ІЛ-6 і фактор некрозу пухлини α (ФНП- α), спостерігається при активації TGR5 тієї ж локалізації. Важливо відмітити, що синтез прозапальних цитокінів впливає на вищу стимуляцію ЛПС у макрофагах TGR5-негативних мишей, ніж у TGR5-позитивних, що підтверджує роль активації TGR5 у зниженні запальної відповіді на грамнегативні бактерії [15].

Активну участь у розвитку запальних процесів також беруть TGR5, локалізовані в шлунково-кишковому тракті. Як уже згадувалося, TGR5-негативні миші мають аномальну морфологію епітелію товстої кишки зі зміненою молекулярною архітекtonікою епітеліальних щільних контактів, що призводить до збільшення проникності стінки кишечника і підвищення ризику розвитку важкого коліту.

Утворення атеросклеротичних бляшок пов'язано з місцевою запальною реакцією і ремоделюванням судин, що викликано відкладенням ліпідів плазми в інтимі артерій. Склад атеросклеротичної бляшки залежить від тісної взаємодії між ендотелієм і моноцитами. Синтезуючи прозапальні чинники, ендотелій індукує диференціювання моноцитів у макрофаги, тим самим полегшуючи накопичення ліпідів у цитоплазмі макрофагів і призводячи до формування пінистих макрофагів — основних учасників процесу атерогенезу. Антиатеросклеротична дія активації TGR5 насамперед проявляється зменшенням розміру атеросклеротичних бляшок. По-перше, це зумовлено зменшенням кількості ендотеліальних макрофагів, а по-друге, зниженням активності запального процесу всередині самої атеросклеротичної бляшки [30]. Слід зауважити, що більш виражений вплив на процес формування атеросклеротичних змін при активації TGR5 відзначається в TGR5-позитивних мишей, позбавлених рецепторів до ліпопротеїнів низької щільності (LDLR-негативні миші), тоді як у мишей LDLR/TGR5-негативних цей ефект менш помітний [30]. Крім того, в експериментальних дослідженнях на ендотеліальних клітинах активація TGR5 збільшує продукцію оксиду азоту (NO), який є однією з ключових антиатерогенних молекул [24].

Також є цікаві дані експериментальних досліджень про відмінність профілю ЖК у сироватці крові хворих із коронарним атеросклерозом і без нього. Так, при атеросклеротичному ураженні відзначається зниження концентрації літохолевої кислоти (ЛХК), одного з найбільш потужних активаторів TGR5. Цілком можливо, що неолік ЛХК може зменшувати протизапальну TGR5-сигналізацію на макрофаги. Однак дана концепція вимагає подальшого вивчення [13].

Наявні в цей час дані вказують на агонізм ЖК відносно TGR5 як ключового регулятора осно-

вного обміну [31, 32]. Watanabe і співавт. у спостереженнях на мишах встановили, що активація TGR5 збільшує витрату енергії і споживання кисню, тим самим запобігаючи ожирінню і знижуючи резистентність до інсуліну [42]. В адипоцитах бурої жирової тканини і міоцитах скелетних м'язів ЖК, взаємодіючи з TGR5, активують фермент йодтироніндейодиназу 2-го типу, яка бере участь у перетворенні неактивної форми T_4 (тироніну) в активну — T_3 (трийодтиронін), основний регулятор клітинного основного обміну [42].

Експериментальні дослідження також вказують на TGR5 як мішень для лікування цукрового діабету. Стимуляція TGR5 індукує секрецію глюкагоноподібного пептиду 1 (ГПП-1) ентерохромфінними клітинами кишечника, у відповідь на що підвищується синтез інсуліну бета-клітинами підшлункової залози [37]. Підтвердженням тому стало клінічне дослідження на здорових добровольцях, яким у формі ректальних клізм вводили таурохолат натрію (агоніст TGR5), що призводило до швидкого збільшення концентрації циркулюючого ГПП-1 [14, 43]. Інший агоніст TGR5 — олеанолова кислота — підвищує толерантність до глюкози в мишей з ожирінням і цукровим діабетом [34].

Таким чином, вплив на TGR5 різної локалізації активує низку механізмів гомеостазу енергетичного обміну. Насамперед це дозволяє коригувати метаболізм глюкози та відкрити нові перспективи в лікуванні цукрового діабету та ожиріння.

Добре відомо, що ЖК беруть участь у процесі канцерогенезу товстої кишки [6]. Водночас при розвитку дуоденогастрального рефлюксу ЖК, потрапляючи в шлунок і стравохід, збільшують ризик виникнення карциноми стравоходу і шлунка [17, 31]. Активація TGR5 здатна індукувати метаблазію епітелію, яка спостерігається при такому передраковому процесі, як стравохід Барретта [17, 44]. Нещодавнє клінічне дослідження з вивчення виживання пацієнтів з аденокарциномою шлунка, проаналізоване за допомогою кривих Каплана — Мейєра, показало, що чим більша імунореактивність TGR5 у біоптатах аденокарциноми, тим гірше виживання [9]. Наведені дані свідчать про негативний вплив TGR5-опосередкованих механізмів на процеси канцерогенезу верхніх відділів шлунково-кишкового тракту. Водночас активація TGR5, локалізованих у гепатобіліарній системі, спричиняє протипухлинну дію відносно формування гепатоцелюлярної карциноми. Цей механізм зумовлений інгібуванням транскрипційного фактора STAT3 (signal transducer and activator of transcription 3), що регулює шляхи онкогенезу, які включають прогресію клітинного циклу пух-

лини, апоптоз, ангиогенез, метастазування [10]. Важливо також відмітити, що в TGR5-негативних мишей гепатоцелюлярна карцинома трапляється частіше, ніж у мишей дикого типу. Це також зумовлено процесами STAT3-фосфорилування, яке в TGR5-негативних мишей у 2 рази вище. Отримані експериментальні дані на мишах можуть знайти відображення і у вивченні канцерогенезу людини, адже хронічна активація STAT3-фосфорилування часто виявляється в пухлинних клітинах печінки людини [16].

Також встановлено, що ЖК спричиняють антиапоптотичну дію в холангіоцитах [28]. У синусоїдальних клітинах печінки активація TGR5 збільшує фосфорилування рецептора апоптозу CD95, тим самим запобігаючи CD95-залежному апоптозу синусоїдальних клітин [23].

Подальше вивчення протективної ролі TGR5, локалізованих у гепатобіліарній системі, являє собою перспективний напрямок із розробки ефективних методів боротьби з розвитком аденокарциноми печінки.

Хронічні холестатичні розлади вкрай важко переносяться хворими. Насамперед це стосується пацієнтів із первинним склерозуючим холангітом (ПСХ). Причиною свербіння є збільшення концентрації ЖК у плазмі і шкірі. У дослідженні на мишах встановлено, що ЖК, взаємодіючи з TGR5 нервових гангліїв задніх корінців, призводять до активації гастрин-релізінг пептидів, які синтезуються нейронами, що опосередковують розвиток свербіння. Певний інтерес становить той факт, що в мишей із надекспресією TGR5 розвивається спонтанний свербіж, тоді як у TGR5-негативних мишей свербіж розвивається рідше, ніж у мишей дикого типу після внутрішньоскірних ін'єкцій агоністів TGR5 [18].

Натепер найбільше вивчені терапевтичні ефекти урсодезоксихолевої кислоти (УДХК). Насамперед це пов'язано з тим, що УДХК є єдиною нетоксичною серед ЖК, що зумовлено її гідрофільністю. За зростанням гідрофобних властивостей ЖК розташовуються в такому порядку: урсодезоксихолева < хенодесоксихолева < дезоксихолева < літохолева кислота. Цей порядок відображає токсичність ЖК, адже саме гідрофобні молекули, проникаючи в ліпідні шари мембран клітин і мітохондрій, викликають ушкодження клітин, включаючи апоптоз і некроз. УДХК конкурує з токсичними ЖК у процесі абсорбції в тонкій кишці і на мембрані гепатоцитів, тим самим надаючи захисну дію. Крім того, нещодавні дослідження підкреслили роль ЖК як сигнальних молекул, які модулюють їх власний біосинтез і регулюють низку метаболічних шляхів. Вплив УДХК на ендокринні рецептори зумовлює нормалізацію обміну холестерину, зниження інсулінорезистентності і маси тіла,

перешкоджає розвитку і прогресуванню атеросклерозу, а також зупиняє розвиток фіброзу і цирозу печінки.

УДХК — найбільш ефективний у лікуванні гепатобіліарних (і не тільки) захворювань препарат, що має широку палітру впливів. УДХК справляє літолітичну, холеретичну, захисну, гепатопротекторну, антихолестатичну, антифібротичну, антиоксидантну, імуномодуючу, про- й антиапоптотичну, гіпохолестеринемічну дію. УДХК — лікарський засіб із добрим профілем безпеки, практично не викликає побічних ефектів. УДХК застосовують для лікування жовчнокам'яної хвороби (ЖКХ) наприкінці 1970-х років, тому цілком обґрунтованим було прагнення «об'єднати зусилля» УДХК і статинів у боротьбі з жовчними каменями. У дослідженні при лікуванні хворих із ЖКХ протягом 6 міс. симвастатином (20 мг/добу) у поєднанні з УДХК (750 мг/добу) відбулося розчинення 20 каменів жовчного міхура діаметром 3 мм [35]. Комбінація ловастатину з УДХК викликала прискорення літолізу на 56% [35]. В експериментальній моделі холестеринових жовчних конкрементів введення ловастатину (3,3 мг/г) протягом 10 тижнів приводило до загального зниження літогенності та печінкової і міхурної жовчі на 79% порівняно з плацебо. Це, на думку авторів, доводить, що монотерапія ловастатином може сприяти розчиненню жовчних конкрементів у людей [3]. Однак з'явилися і критичні статті. Так, у рандомізованому плацебо-контрольованому дослідженні було доведено відсутність ефекту всіх показників літогенності жовчі (рівні холестерину, жовчних кислот, фосфоліпідів, індексу насичення жовчі холестерином і час нуклеації) *in vivo* при 3-тижневому прийманні 40 мг правастатину хворими на ЖКХ [33].

Н. Jaeger і співавт. [20] ілюструють, наскільки багатогранним є процес зміни літогенності жовчі. В ізольованій печінці щура, перфузованої протягом 7 днів 0,1% розчином правастатину, відзначено підвищення біліарної секреції фосфоліпідів, але не секреції аполіпопротеїну А-I. Таким чином, фосфоліпіди солюбізують холестерин у жовчі, але аполіпопротеїн А-I є антинуклеарним фактором, і дисбаланс між цими показниками може призводити, навпаки, до збільшення літогенності жовчі.

За даними іншого рандомізованого дослідження, при 6-місячному прийманні симвастатину (20 мг/добу) у комбінації з УДХК (750 мг/добу) не було виявлено збільшення швидкості зникнення фрагментів каменів у пацієнтів із поодинокими холестериновими жовчними конкрементами після ударно-хвильової літотрипсії [25]. Ймовірно, такі суперечливі результати пояснюються протилежними даними про

вплив УДХК на активність ГМГ-КоА-редуктази. Одні автори вказують на підвищення активності ензиму [25], інші — свідчать про відсутність ефекту [5], треті дослідники наводять докази вірогідного (на 40%) зниження активності ГМГ-КоА-редуктази [2]. У пацієнтів із підвищеною активністю ГМГ-КоА-редуктази у відповідь на приймання УДХК цілком прогнозований мінімальний або навіть негативний ефект статинів на літогенність жовчі. Існують спроби комбінувати у хворих на ЖКХ статини з рослинними гепатопротекторами, наприклад із хофітолом [2].

Клінічні спостереження показують, що при призначенні статинів хворим з атерогенною дисліпідемією у зв'язку з вираженим при цьому цитолітичним синдромом необхідним є одночасне призначення препаратів УДХК. Це приводить до нормалізації біохімічних проб печінки і позитивної динаміки в структурі печінки за даними морфології. У дослідженні Л.А. Звенигородської і співавт. [1] початково в пацієнтів при біопсії печінки індекс гістологічної активності (ІГА) становив 8 (1-3-3-1), за висновком дослідження біоптату мав місце хронічний портальний і лобулярний гепатит низького ступеня активності, автоімунний холангіт. Використовувалось лікування препаратом УДХК у дозі 1 г/добу і симвастатином 10 мг/добу впродовж 5 місяців, у результаті при повторному дослідженні рівень ІГА становив 2 (0-0-1-1), а за висновком дослідження біоптату мав місце хронічний вогнищевий портальний гепатит мінімального ступеня активності. Таким чином, на тлі комбінованої терапії статинами та УДХК відзначено позитивну динаміку, яка полягає в переході дисліпідемії з IIb у менш атерогенний IIa ступінь. Також за даними контрольної біопсії печінки відзначені зменшення ІГА, нормалізація діаметра портальних трактів, зменшення їх фіброзу та інфільтрації лімфоцитами, відсутність перипортальних некрозів, гіперплазії ретикуло-ендотеліальної системи, зменшення ознак холестази [2]. У цілому автори доходять висновку про те, що при неалкогольній жировій хворобі печінки (НАЖХП) у стадії неалкогольного стеатогепатиту (НАСГ) доцільним є приймання статинів у комбінації з УДХК [1]. Цей постулат підтверджений у роботі О.М. Коренієвої із співавт. [2]. Доведено, що вже 3-тижневе приймання УДХК вірогідно (на 36-39%) знижувало підвищений удвічі на тлі лікування статинами рівень сироваткових трансаміназ у хворих на метаболічний синдром і НАСГ. Порівняльний аналіз впливу симвастатину, УДХК і їх комбінації на ліпідний обмін показав значущі зміни показників ліпідного спектра [2]. При лікуванні комбінацією препаратів вже через 3 місяці виявлено вірогідно більше зниження рівнів загального холестерину, тригліцеридів

і холестерину ліпопротеїдів низької щільності (ХС ЛПНЩ) порівняно з групами хворих на метаболічний синдром і НАЖХП, які отримували симвастатин ($p < 0,05$) або УДХК ($p < 0,05$) у вигляді монотерапії [1]. Оскільки УДХК досить ефективно розчиняє депо холестерину в жовчному міхурі (жовчні конкременти), цілком логічно припустити подібний ефект УДХК і щодо холестеринових депо іншої локалізації — у стінці судини, у печінці тощо.

Проведено рандомізоване проспективне дослідження, що включало 48 пацієнтів із первинною або родинною гіперхолестеринемією, що не відповідали на лікування симвастатином або аторвастатином. Комбінація симвастатину (або аторвастатину) у дозі 20 мг/добу і УДХК у мінімальній дозі (1 капс./добу) протягом 4 місяців виявилася більш ефективною в зниженні вмісту ХС ЛПНЩ у сироватці крові порівняно з прийманням тільки відповідного статину в дозі 40 мг/добу ($p < 0,01$ в обох випадках) [7]. Результати дослідження продемонстрували ефективність використання комбінованої терапії статинами в низьких дозах і УДХК у лікуванні пацієнтів із первинною або родинною ГХС, що спочатку не відповідали на лікування монотерапією статинами. Автор зазначив, що приєднання УДХК у мінімальній дозі дозволило знизити дозу статинів удвічі і досягти вираженого гіполіпідемічного ефекту [7]. В іншому дослідженні також доведено найбільший гіполіпідемічний ефект у хворих на ЖХХ на тлі комбінованої терапії правастатином і УДХК порівняно з монотерапією цими препаратами [7].

Патофізіологічні механізми серцевої недостатності не обмежуються лише недостатністю насосної функції серця, мають значення також виразні порушення стану м'язово-скелетної, нейроендокринної, імунної систем та нирок [5].

Ключовим аспектом хронічної серцевої недостатності (ХСН) є ендотеліальна дисфункція, яка впливає на виразність клінічних симптомів у хворих [5] і, таким чином, погіршує якість життя пацієнтів. Прозапальні цитокіни беруть участь у розвитку ендотеліальної дисфункції [25], впливають на прогресування захворювання і виснаження м'язової маси [40]. Найбільш значущим цитокіном у цьому аспекті є ФНП- α . Однак спроби клінічного застосування специфічних антитіл для блокування надлишкової продукції ФНП- α при ХСН були значною мірою невдалими [11, 25]. Одна з існуючих гіпотез розглядає активацію прозапальних цитокінів як наслідок зміни морфології стінки кишечника і його бар'єрної функції [33]. Таким чином, ліпополісахариди (ЛПС) — ендотоксини, що є компонентами клітинної стінки грамнегативних бактерій, які можуть потрапляти в кровотік через набряклу стін-

ку кишечника в періоди декомпенсації серцевої недостатності або просто внаслідок порушення морфології кишки [5]. Інгібування ЛПС може бути клінічно більш значущим, ніж терапія, спрямована на окремі цитокіни, що утворюються під час дії ЛПС [33]. Інтерес у цьому відношенні викликає УДХК — жовчна кислота, що використовується при лікуванні хворих на холестатичні захворювання печінки і, мабуть, здатна утворювати змішані міцели навколо ЛПС, приводячи до їх детоксикації [33]. УДХК є фізіологічним компонентом людської жовчі, яка використовувалася при холестатичних захворюваннях печінки, таких як первинний біліарний цироз [36]. Цей лікарський засіб продається з 1950-х рр. в Японії та із середини 1980-х рр. у західних країнах.

У дослідженні S. von Haehling та співавт. оцінювали вплив УДХК на функцію ендотелію та маркери запалення у хворих на ХСН. Проведено проспективне одноцентрове подвійне сліпе рандомізоване плацебо-контрольоване перехресне дослідження УДХК у 17 пацієнтів чоловічої статі з клінічно стабільною ХСН (II/III функціонального класу за New York Heart Association (NYHA) з фракцією викиду лівого шлуночка $< 45\%$). Пацієнти рандомізовано отримували лікування УДХК по 500 мг двічі на день протягом 4 тижнів і плацебо протягом ще 4 тижнів. Первинною кінцевою точкою дослідження був піковий постішемічний периферичний кровообіг у верхній кінцівці, оцінений за допомогою тензометричної плетизмографії. У результаті дослідження завершили 16 хворих. Усі хворі добре перенесли лікування УДХК. Порівняно із застосуванням плацебо лікування УДХК значуще покращувало піковий постішемічний кровотік у верхній кінцівці ($+18\%$; $p = 0,038$), також при лікуванні УДХК спостерігалася тенденція до поліпшення пікового постішемічного кровотоку нижньої кінцівки ($+17\%$; $p = 0,079$). У хворих поліпшувалася функція печінки: після лікування УДХК рівні γ -глутамілтрансферази, аспартаттрансамінази і розчинних рецепторів ФНП- α 1-го типу були нижчими, ніж після застосування плацебо ($p < 0,05$ для всіх порівнянь). Зміни результатів тесту з 6-хвилинною ходьбою і функціонального класу ХСН (NYHA) не виявлено; рівні ФНП- α та ІЛ-6 не змінилися або підвищилися при лікуванні УДХК порівняно з плацебо. Таким чином, зрозуміло, що лікування УДХК поліпшує периферичний кровообіг і пов'язане з позитивною динамікою рівнів маркерів функції печінки [12, 18, 35].

У цьому огляді автори намагались проаналізувати можливості використання УДХК у клініці внутрішніх хвороб. Безперечно, УДХК на сьогодні має широку доказову базу при терапії НАСГ, у тому числі при метаболічному синдро-

мі, з-поміж інших гепатопротекторних препаратів. Молекула УДХК представлена кількома препаратами різних виробників. Високоякісним представником препаратів УДХК із доведеною ефективністю є препарат Урсофальк, який виробляється в Німеччині на заводі Losan Pharma з якісної субстанції із застосуванням найсучасніших технологій. Це дозволяє забезпечити більш високу стабільність діючої речовини порівняно з іншими препаратами УДХК, що наочно і однозначно підтверджується терміном зберігання Урсофальку — 5 років. Відповідно, більш висока стабільність діючої речовини забезпечує більш високу клінічну ефективність препарату Урсофальк, надійний і тривалий клінічний ефект. Урсофальк є референтним препаратом УДХК в Євросоюзі. Це означає, що всі інші препарати УДХК для реєстрації зобов'язані надати дані про повну фармакологічну та клінічну еквівалентність Урсофальку. Переважна більшість досліджень із клінічної ефективності УДХК в Європі проводилися із застосуванням оригінального

німецького препарату Урсофальк починаючи з 1979 року. На сьогодні опубліковано понад 4 тисячі наукових робіт з Урсофальком. Це підтверджує високу якість препарату, і саме Урсофальк застосовується в більшості країн Євросоюзу. Наявність таблетованої форми Урсофальку по 500 мг № 100 та № 25 дозволяє підібрати дозу для пацієнтів із надлишковою вагою тіла, для пацієнтів, кому потрібно підвищувати дозу УДХК до 13-15 мг/кг маси тіла. Оскільки захворювання внутрішніх органів мають схильність до коморбідності, то лікування таких хворих вимагає особливої уваги, знань клінічної фармакології для призначення найбільш ефективних та безпечних схем лікування. Препарати УДХК мають теоретичне підґрунтя і доказову базу для застосування при багатьох нозологіях та їх сполученні. Ми широко використовуємо препарати УДХК як у хворих із біліарною патологією, так і при лікуванні метаболічних порушень у пацієнтів із кардіоваскулярною патологією, цукровим діабетом тощо.

Список використаної літератури

1. Звенигородская Л.А., Лазебник Л.Б., Черкашова Е.А., Ефремов Л.И. Статиновый гепатит // Трудный пациент. — 2009. — Vol. (4-5). — P. 44-9.
2. Звенигородская Л.А., Мельникова Н.В. Гиполипидемическая терапия у больных с неалкогольной жировой болезнью печени: место гепатопротекторов // Гастроэнтерология. Приложение к журналу Consilium Medicum. — 2009. — № 1. — С. 32-6.
3. Abedin M.Z., Narins S.C., Park E.H. et al. Lovastatin alters biliary lipid composition and dissolves gallstones: a long-term study in prairie dogs // Dig. Dis. Sci. — 2002. — Vol. 47 (10). — P. 2192-210.
4. Alemi F., Kwon E., Poole D.P. et al. The TGR5 receptor mediates bile acid-induced itch and analgesia // Journal of Clinical Investigation. — 2013. — Vol. 123. — P. 1513-30.
5. Anker S.D., von Haehling S. Inflammatory mediators in chronic heart failure: an overview // Heart. — 2004. — Vol. 90. — P. 464-70.
6. Bernstein C., Holubec H., Bhattacharyya A.K. et al. Carcinogenicity of deoxycholate, a secondary bile acid // Archives of Toxicology. — 2011. — Vol. 85. — P. 863-71.
7. Cabezas Gelabert R. Effect of ursodeoxycholic acid combined with statins in hypercholesterolemia treatment: a prospective clinical trial (in Spanish) // Rev. Clin. Esp. — 2004. — Vol. 204 (12). — P. 632-5.
8. Calmus Y., Guechot J., Podevin P. et al. Differential effects of chenodeoxycholic and ursodeoxycholic acids on interleukin 1, interleukin 6 and tumor necrosis factor-alpha production by monocytes // Hepatology. — 1992. — Vol. 16. — P. 719-23.
9. Cao W., Tian W., Hong J. et al. Expression of bile acid receptor TGR5 in gastric adenocarcinoma // American Journal of Physiology — Gastrointestinal and Liver Physiology. — 2013. — Vol. 304. — P. G322-G327.
10. Chen W. — D., Yu D., Forman B.M. et al. The deficiency of G-protein-coupled bile acid receptor gpbar1 (TGR5) enhances chemically-induced liver carcinogenesis // Hepatology. — 2013. — Vol. 57 (2). — P. 656-66.
11. Chung E.S., Packer M., Lo K.H., Fasanmade A.A., Willerson J.T. Anti-TNF Therapy Against Congestive Heart Failure Investigators. Randomized, double-blind, placebo-controlled, pilot trial of infliximab, a chimeric monoclonal antibody to tumor necrosis factor-alpha, in patients with moderate-to-severe heart failure: results of the anti-TNF Therapy Against Congestive Heart Failure (ATTACH) trial // Circulation. — 2003. — Vol. 107. — P. 3133-40.
12. Cipriani S., Mencarelli A., Chini M.G. et al. The bile acid receptor GPBAR-1 (TGR5) modulates integrity of intestinal barrier and immune response to experimental colitis // PLoS ONE. — 2011. — Vol. 6. — P. e25637.
13. Duboc H., Aelion H., Rainteau D. et al. Crosstalk between the hepatologist and the cardiologist: a future place for the lithocholic acid as a coronary atheroma risk factor? // Hepatology. — 2012. — Vol. 56. — P. 24-6.
14. Evans K.A., Budzik B.W., Ross S.A. et al. Discovery of 3-aryl-4-isoxazolecarboxamides as TGR5 receptor agonists // Journal of Medicinal Chemistry. — 2009. — Vol. 52. — P. 7962-5.
15. Fiorucci S., Mencarelli A., Palladino G., Cipriani S. Bile-acid-activated receptors: targeting TGR5 and farnesoid-X-receptor in lipid and glucose disorders // Trends Pharmacol. Sci. — 2009. — Vol. 30. — P. 570-80.
16. He G., Yu G. — Y., Temkin V. et al. Hepatocyte IKKbeta/NF-kappaB inhibits tumor promotion and progression by preventing oxidative stress-driven STAT3 activation // Cancer Cells. — 2010. — Vol. 17. — P. 286-97.
17. Hong J., Behar J., Wands J. et al. Role of a novel bile acid receptor TGR5 in the development of esophageal adenocarcinoma // Gut. — 2010. — Vol. 59. — P. 170-80.
18. Hov J.R., Keitel V., Laerdahl J.K. et al. Mutational characterization of the bile acid receptor TGR5 in primary sclerosing cholangitis // PLoS ONE. — 2010. — Vol. 5. — P. e12403.

19. Ichikawa R., Takayama T., Yoneno K. et al. Bile acids induce monocyte differentiation toward interleukin-12 hypo-producing dendritic cells via a TGR5-dependent pathway // *Immunology*. — 2012. — Vol. 136. — P. 153-62.
20. Kawamata Y., Fujii R., Hosoya M. et al. A G protein-coupled receptor responsive to bile acids // *Journal of Biological Chemistry*. — 2003. — Vol. 278. — P. 9435-40.
21. Keitel V., Donner M., Winandy S. et al. Expression and function of the bile acid receptor TGR5 in Kupffer cells // *Biochemical and Biophysical Research Communications*. — 2008. — Vol. 372. — P. 78-84.
22. Keitel V., Görg B., Bidmon H.J. et al. The bile acid receptor TGR5 (Gpbar-1) acts as a neurosteroid receptor in brain // *Glia*. — 2010. — Vol. 58. — P. 1794-805.
23. Keitel V., Reinehr R., Gatsios P. et al. The G-protein coupled bile salt receptor TGR5 is expressed in liver sinusoidal endothelial cells // *Hepatology*. — 2007. — Vol. 45. — P. 695-704.
24. Kida T., Tsubosaka Y., Hori M. et al. Bile acid receptor TGR5 agonism induces NO production and reduces monocyte adhesion in vascular endothelial cells // *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. — 2013. — Vol. 33. — P. 1663-9.
25. Mann D.L., McMurray J.J., Packer M. et al. Targeted anticytokine therapy in patients with chronic heart failure: results of the Randomized Etanercept Worldwide Evaluation (RENEWAL) // *Circulation*. — 2004. — Vol. 109. — P. 1594-602.
26. Maruyama T., Miyamoto Y., Nakamura T. et al. Identification of membrane-type receptor for bile acids (M-BAR) // *Biochemical and Biophysical Research Communications*. — 2002. — Vol. 298. — P. 714-9.
27. Maruyama T., Tanaka K., Suzuki J. et al. Targeted disruption of G protein-coupled bile acid receptor 1 (Gpbar1/M-Bar) in mice // *Journal of Endocrinology*. — 2006. — Vol. 191. — P. 197-205.
28. Marziani M., Ueno Y., Glaser S. et al. Cytoprotective effects of taurocholic acid feeding on the biliary tree after adrenergic denervation of the liver // *Liver International*. — 2007. — Vol. 27. — P. 558-68.
29. Müssig K., Staiger H., Machicao F. et al. Preliminary report: genetic variation within the GPBAR1 gene is not associated with metabolic traits in white subjects at an increased risk for type 2 diabetes mellitus // *Metabolism — Clinical and Experimental*. — 2009. — Vol. 58. — P. 1809-11.
30. Pols T.W.H., Nomura M., Harach T. et al. TGR5 activation inhibits atherosclerosis by reducing macrophage inflammation and lipid loading // *Cell Metabolism*. — 2011. — Vol. 14. — P. 747-57.
31. Pols T.W.H., Noriega L.G., Nomura M. et al. The bile acid membrane receptor TGR5: a valuable metabolic target // *Digestive Diseases*. — 2011. — Vol. 29. — P. 37-44.
32. Porez G., Prawitt J., Gross B., Staels B. Bile acid receptors as targets for the treatment of dyslipidemia and cardiovascular disease // *Journal of Lipid Research*. — 2012. — Vol. 53. — P. 1723-37.
33. Sandek A., Bauditz J., Swidsinski A. et al. Altered intestinal function in patients with chronic heart failure // *J. Am. Coll. Cardiol.* — 2007. — Vol. 50. — P. 1561-69.
34. Sato H., Genet C., Strehle A. et al. Anti-hyperglycemic activity of a TGR5 agonist isolated from *Olea europaea* // *Biochemical and Biophysical Research Communications*. — 2007. — Vol. 362. — P. 793-8.
35. von Haehling S., Schefold J.C., Jankowska E.A., Springer J., Vazir A., Kalra P.R., Sandek A., Fauler G., Stojakovic T., Trauner M., Ponikowski P., Volk H. — D., Doehner W., Coats A.J.S., Poole-Wilson P.A., Anker S.D. Ursodeoxycholic Acid in Patients With Chronic Heart Failure. A Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled, Crossover Trial // *J. Am. Coll. Cardiol.* — 2012. — Vol. 59. — P. 585-92.
36. Talwalkar J.A., Lindor K.D. Primary biliary cirrhosis // *Lancet*. — 2003. — Vol. 362. — P. 53-61.
37. Thomas C., Gioiello A., Noriega L. et al. TGR5-mediated bile acid sensing controls glucose homeostasis // *Cell Metabolism*. — 2009. — Vol. 10. — P. 167-77.
38. Vassileva G., Hu W., Hoos L. et al. Gender-dependent effect of Gpbar1 genetic deletion on the metabolic profiles of diet-induced obese mice. *Journal of Endocrinology*. — 2010. — Vol. 205. — P. 225-32.
39. Vassileva G., Golovko A., Markowitz L. et al. Targeted deletion of Gpbar1 protects mice from cholesterol gallstone formation. *Biochemical Journal*. — 2006. — Vol. 398. — P. 423-30.
40. Von Haehling S., Morley J.E., Anker S.D. An overview of sarcopenia: facts and numbers on prevalence and clinical impact. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. — 2010. — Vol. 1. — P. 129-33.
41. Von Haehling S., Anker S.D. Cachexia as a major underestimated and unmet medical need: facts and numbers. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. — 2010. — Vol. 1. — P. 1-5.
42. Watanabe M., Houten S.M., Matak C. et al. Bile acids induce energy expenditure by promoting intracellular thyroid hormone activation. *Nature*. — 2006. — Vol. 439. — P. 484-9.
43. Wu T., Bound M.J., Standfield S.D. et al. Effects of rectal administration of taurocholic acid on glucagonlike peptide-1 and peptide YY secretion in healthy humans. *Diabetes, Obesity and Metabolism*. — 2013. — Vol. 15. — P. 474-7.
44. Yasuda H., Hirata S., Inoue K. et al. Involvement of membrane-type bile acid receptor M-BAR/TGR5 in bile acid-induced activation of epidermal growth factor receptor and mitogen-activated protein kinases in gastric carcinoma cells // *Biochemical and Biophysical Research Communications*. — 2007. — Vol. 354. — P. 154-9.

Надійшла до редакції 30.05.2018

PATHOGENETIC REASONS FOR USE OF URSODEOXYCHOLIC ACID IN CLINICAL PRACTICE

L.V. Zhuravlyova, Y.O. Shekhovtsova

Abstract

The article presents modern views on the use of ursodeoxycholic acid in clinical practice. TGR5 are G-protein-linked membrane bile acids receptors that widely express in tissues of animals and humans. Namely tissue localization of TGR5 determines biological effects of activation of these receptors. This review focuses on the role of TGR5 as a new pharmacological target for the treatment of patients with metabolic syndrome, diabetes, obesity, atherosclerosis, liver disease and cancer processes.

Keywords: ursodeoxycholic acid, TGR5, treatment of liver diseases, metabolic syndrome.

М.І. Дзедман

Науково-виробничий центр
ТОВ «ЕРБІС», м. Київ

ФІЗИКАЛЬНІ МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ В СЬОГОДЕННІ КЛІНІЧНОЇ МЕДИЦИНИ*

Резюме

У статті розглянуто проблемні аспекти застосування фізикальних методів дослідження на сучасному етапі розвитку клінічної медицини. Подана коротка історична довідка щодо розроблення методу перкусії та внеску в розвиток цього напрямку Київської школи терапевтів. Описано розроблений професором В.П. Образцовим спосіб безпосередньої перкусії та його сучасна модифікація при проведенні посередньої. Автор аргументовано доводить непересічне значення фізикального дослідження в практиці сучасної внутрішньої медицини та необхідність гармонізації алгоритму її клінічного осмислення.

Ключові слова

Клінічна медицина, фізикальні методи дослідження, перкусія, Київська школа терапевтів.

Дослідне пізнання на шляху свого історичного розвитку на теренах клінічної медицини почергово пройшло етапи емпірики, науково-емпіричних спостережень, клініко-анатомічних порівнянь, фізикального дослідження й нині вже активно торує практичне застосування новітніх лабораторно-інструментальних методів із фантастичними перспективами та методології доказової медицини. Тож сьогодні інколи й доводиться чути крайні та фахово некоректні твердження, що за стрімкого цивілізаційного поступу й сучасних здобутків науково-технічного прогресу фізикальна діагностика в практичній діяльності інтерніста втратила свою актуальність.

Дійсно, науково-технічний прогрес зумовив грандіозний поступ інструментально-лабораторної діагностики в клінічній медицині. Без сумніву, новітні лабораторно-інструментальні методи дослідження дають реальну можливість значно досконаліше здійснювати діагностичний процес. До того ж, увесь подальший прогрес у клінічній медицині очікується саме в широкому впровадженні ще досконалішої лабораторно-інструментальної діагностики в суміжних до лікарської практики галузях — генній інженерії, біоартроніці, хронобіології, молекулярній біології, нейробіології, геронтології, екологічній медицині й багатьох інших дотичних сферах. Також зрозумілим є те, що на етапах надання первинної, вторинної (спеціалізо-

ваної) й третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги [1] фізикальне дослідження вирішує дещо відмінні завдання та має значення різної ваги. І все ж, добре усвідомлюючи, що виключно домінантного значення в лікарській діагностиці фізикальне дослідження на сьогодні вже не має, з крайнім і категоричним твердженням щодо втрати ним актуальності погодитись аж ніяк не можна. Проведення належного фізикального дослідження пацієнта в здійсненні успішної діагностики та вивченні динаміки перебігу захворювань залишається надважливим у теперішній клінічній практиці та потребує за сучасних умов гармонізації алгоритму свого клінічного осмислення.

Загалом проблема досконалості діагностичного процесу в практичній медицині в сьогодні є дуже гострою. Зрештою, це не тільки фахово важливо, але й соціально відповідально. Вага питання є такою, що для його належного вирішення вимушено запроваджується тотальна стандартизація. Суттєво, що стандартизація діагностично-лікувальних програм забезпечує порозуміння між фахівцями-медиками всього світу. У таких програмах покроково визначено здійснення всіх заходів. До слова, зазначимо, що діагностично-лікувальні стандарти клінічної медицини також не є догмою і залежно від рівня наших пізнань динамічно вдосконалюються. Але стандарти визначені вже для конкретних захворювань. Отже, за відсутності у пацієнта діагнозу інтерністу завжди доводиться спочатку першочергово визначатись із клінічною ситуацією саме на основі аналітики клініко-анамнес-

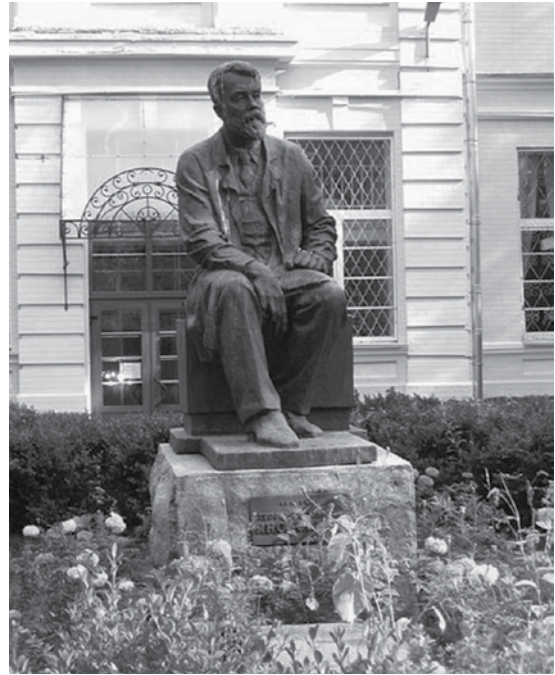
* Цією публікацією редакція часопису «ПЛ» започатковує нову рубрику — «Класика методів діагностики», актуальність якої в теперішніх умовах розвитку медичної галузі важко як недооцінити, так і переоцінити...

© М.І. Дзедман

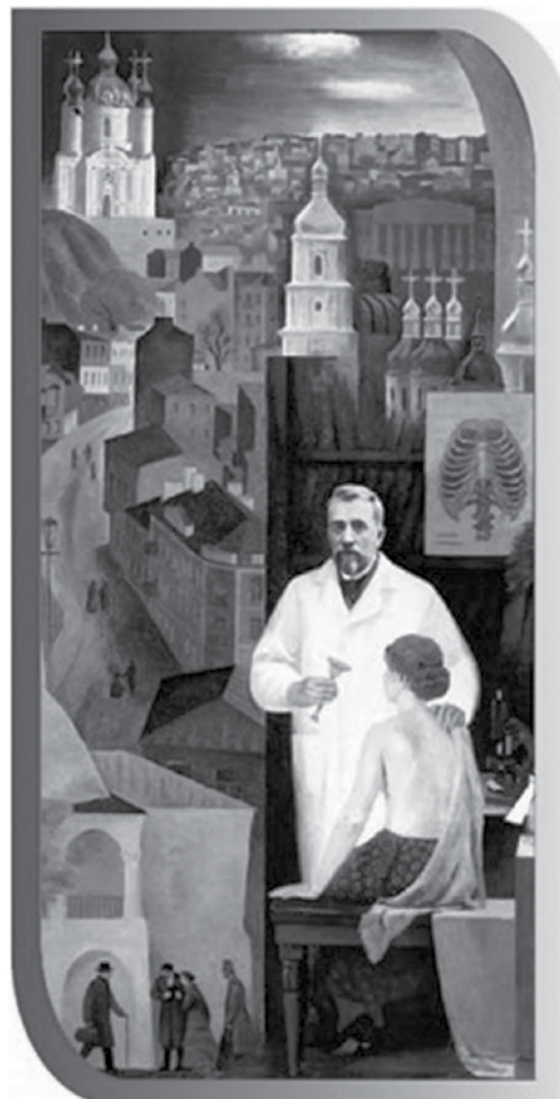
тичних даних оперуючи методологією клінічного мислення. І ось тут неминуче проявляється зворотний бік не завжди виправданого цілковитого перенесення акценту в діагностиці тільки на дані лабораторно-інструментального дослідження. На жаль, мусимо констатувати, що в сучасній клінічній медицині наявна негативна (і, відверто кажучи, вже загрозлива) тенденція віддалення «захищеного» стандартами й інформативною лабораторно-інструментальною діагностикою лікаря від пацієнта. Зрозуміло, що не можна навіть намагатися зупинити науково-технічний прогрес, але необхідно постійно працювати над гармонізацією впровадження його здобутків у діагностично-лікувальний процес.

Вище вже було зазначено, що завдяки новітнім лабораторно-інструментальним методам пацієнт досліджується закономірно досконаліше й пізнається глибше. Але, як би це не видалося парадоксальним, тут виникають і загрозливі передумови для віддалення пацієнта від лікаря. Скажімо, телемедицина дає можливість швидко та якісно провести консультування з необхідними для конкретної клінічної ситуації вузькоспеціалізованими фахівцями, незважаючи на будь-які відстані. От тільки під час проведення консилиуму за допомогою телемедицини консультант повністю залежить від поданої лікарем-куратором інформації. За нехтування інтерністом клініко-анамнестичними даними й досконалим фізикальним дослідженням пацієнта йтиметься вже зовсім не про здобутки та переваги науково-технічного поступу. Поза всяким сумнівом, дати правильний вихідний напрямок здійсненню лабораторно-інструментальної діагностики (і, між іншим, за потреби фахово визнати першочергову медичну допомогу) можливо тільки на підставі застосування аналітики клінічного мислення щодо клініко-анамнестичних даних і перш за все результатів фізикального дослідження. А про принципове значення фізикального дослідження в щоденному вивченні клінічної динаміки говорити взагалі не доводиться.

Зважаючи на все викладене вище, важливо принципово уникати найменшої загрози втрати безпосереднього контакту між лікарем і пацієнтом. Досягнути належної якості діагностичного процесу за умов масивного потоку даних новітніх лабораторно-інструментальних методів можливо тільки неухильно виконуючи настанову: **«Якнайближче до хворої людини!»** Випереджаючи час і немовби передбачаючи ситуацію, в якій у майбутньому (за швидкого прогресу та новітніх досягнень науково-технічної революції) опиняться інтерністи, яскравий провідник гуманістичних традицій у медицині — корифей Київської школи терапевтів академік Феофіл Гаврилович Яновський [2, 3] проголосив цей наріжний постулат клінічної медицини, головуючи на

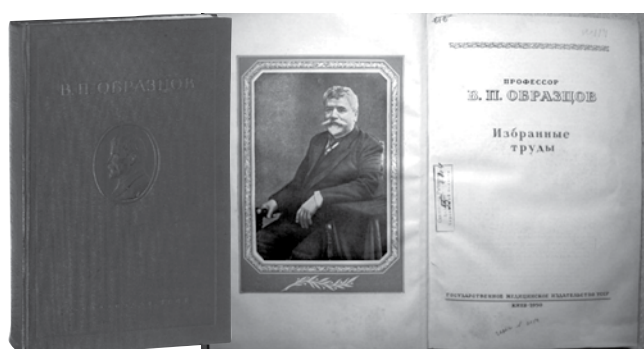


**Пам'ятник Феофілу Яновському
(Київ, вул. Амосова, 10)**



«Совість лікарська», худ. С. Мамсіков

1-му Українському з'їзді терапевтів у 1926 році в Харкові. Зараз важко сказати, як поставився би до цієї, сьогодні вже загрозливої проблеми ще один із фундаторів Київської школи внутрішньої медицини — автор глибокої ковзної методичної пальпації органів черевної порожнини професор Образцов Василь Парменович. Проте можна однозначно стверджувати, що він її передбачав. Щодо важливості безпосереднього контакту лікаря з пацієнтом він сказав дуже гарно в описі запропонованого ним способу перкусії ще наприкінці XIX сторіччя: «...перкутуючий палець... безпосередньо здійснюючи удари по поверхні перкутованих порожнин, отримує відчуття... досконалішого кшталту, ніж у разі удару по плесиметру...» [4, с. 132].



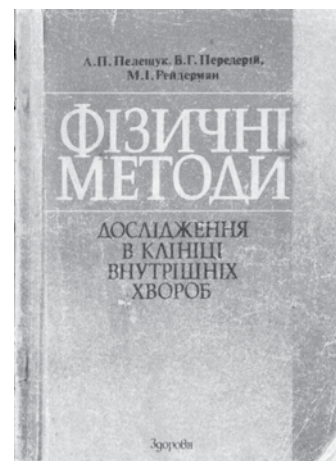
Уже на поважному етапі своєї фахової науково-викладацької та лікарської діяльності один із яскравих представників плеяди фундаторів вітчизняної клінічної медицини другої половини XX сторіччя — професор, доктор медичних наук Пелешук Анатолій Петрович дуже сердечно переймався цією проблемою. Як вихованець Київської школи терапевтів Анатолій Петрович трепетно беріг її фахові та культурні традиції [5, 6]. Одна з його (у співавторстві з В.Г. Передерієм і М.І. Рейдерманом) останніх клінічних монографій-посібників [7] присвячена саме застосуванню фізикальних методів дослідження в сьогоденній практиці інтерніста. У ній у раціональному сучасному форматі визначено обсяг застосування практичних навичок фізикального дослідження на засадах визначного доробку на цій ниві Київської школи внутрішньої медицини. Знаменно, що крізь сторіччя київська

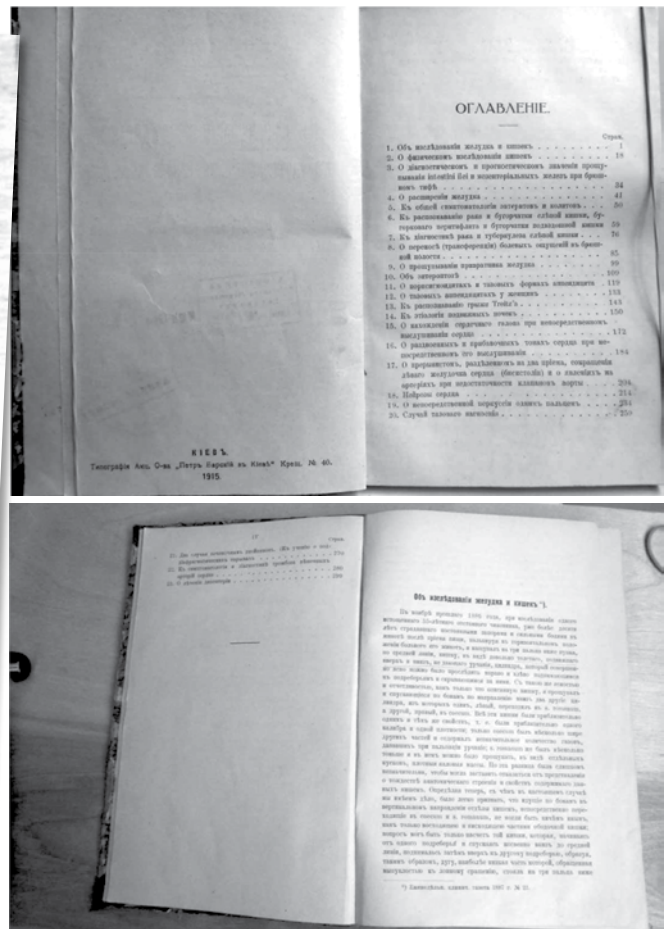
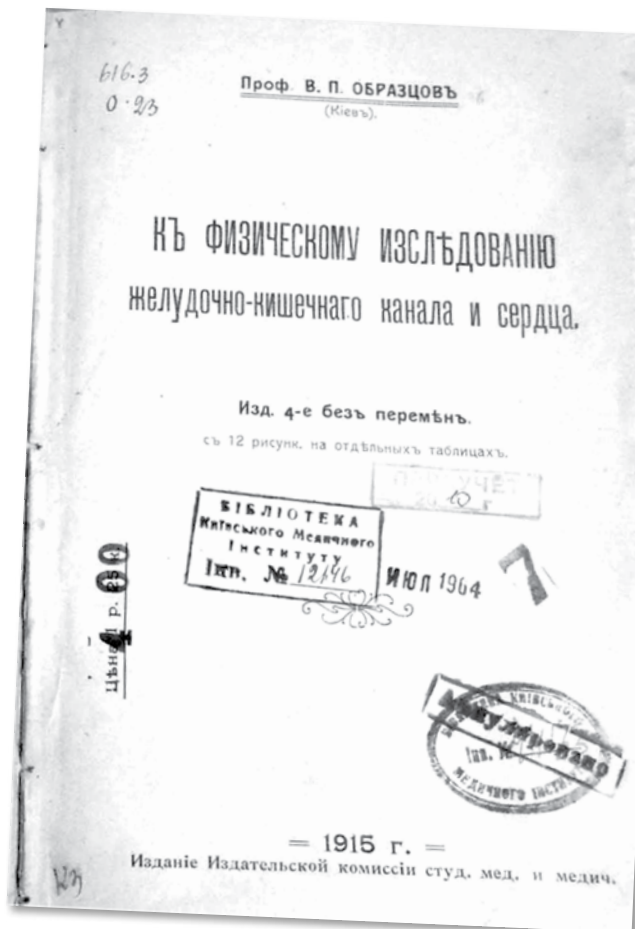


Професор А.П. Пелешук

спільнота інтерністів зберегла вірність засадничим настановам «маніфесту медицини, що вступила в природничо-наукову епоху своєї історії», проголошеному засновником Київської школи внутрішньої медицини — професором-терапевтом Федором Степановичем Цицуріним в 1845 році із трибуни щойно заснованої ним устінах Університету Св. Володимира кафедри внутрішньої медицини [8, 9]. Наріжним у «маніфесті» є тезис: «Ніде так швидко не виявляється талант Лікаря та ступінь його освіти, як у способі обстеження хворих».

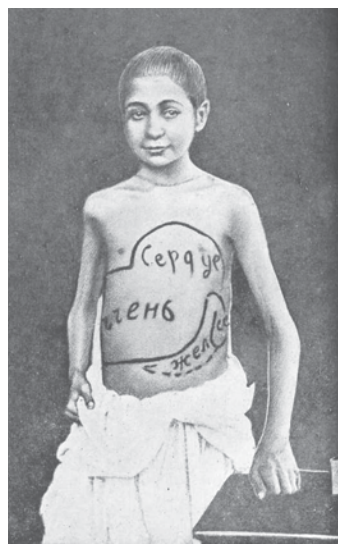
Ужинок Київської школи терапевтів у розробленні та впровадженні фізикальних методів діагностики в клініці внутрішніх захворювань є визначним та загальноновизнаним. Тож після непростих дискусій редакція журналу вирішила започаткувати нову рубрику «Класика методів діагностики». У цій рубриці передбачається друкування на шпальтах журналу «Практикуючий лікар» наукових робіт із золотого фонду світової та вітчизняної шкіл терапевтів із коментарями. Починаємо з адаптованої українською мовою фундаменталь-





ної та унікальної наукової праці професора-терапевта Василя Парменовича Образцова «К физическому исследованию желудочно-кишечного канала и сердца» (Київ, 1915) [10].

Київський професор В.П. Образцов зробив грандіозний внесок у розробку методології фізикального дослідження. Його постать завершує перелік найвизначніших сподвижників-інтерністів цієї царини клінічної медицини — Леопольда Ауенбругера, Жана-Ніколя Корвізара та Рене-Теофіла-Гіацинта Лаеннека. На превеликий жаль, здійснене Василем Парменовичем так і залишається не до кінця належним чином осмисленим і поцінованим донині. А практично запропонована ним системна методологія фізикального дослідження давала можливість не тільки визначати анатомо-топографічне співвідношення органів, але й, за належного володіння навичками пальпації, перку-



сії та аускультатії, навіть з'ясовувати їхні властивості: наприклад, під час дослідження товстого кишківника — діаметр, властивості стінок і вміст кишок. Отже, необхідно визначитись як з історичною важливістю відкриттів В.П. Образцова, так і зі значенням фізикальних методів діагностики в сучасній клінічній медицині з фахових позицій. Зважаючи на викладене вище, а також на недостатньо популяризовану бувальщину київської спільноти інтерністів, будемо давати супровідні короткі історичні екскурси.

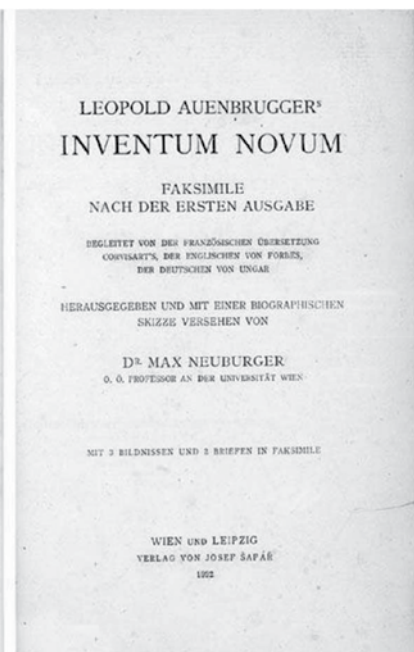
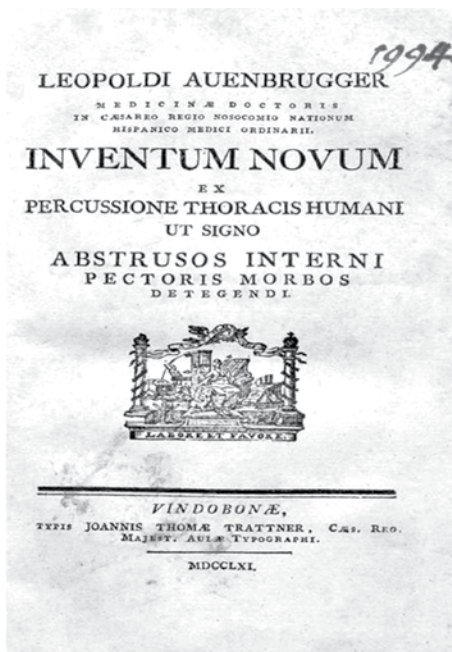
Отже, у 1915 році світ побачило історично знакове для клінічної медицини наукове видання «К физическому исследованию желудочно-кишечного канала и сердца» [10]. І хоча це вже було четверте видання цієї фундаментальної та унікальної наукової праці одного із засновників Київської школи внутрішньої медицини — професора-терапевта Василя Парменовича Образцова, воно мало суттєву відмінність — містило оригінальний додаток світлин. То були якісно відтворені фотографічні знімки, які ілюстрували окремі елементи фізикального дослідження органів грудної клітини та черевної порожнини Василем Парменовичем. Світлин були зроблені в 1910-х рр. під час особистих демонстрацій професора В.П. Образцова пацієнтів у факультетській терапевтичній клініці.

У монографії, окрім детального викладення розроблених самим автором навичок, вдало й адаптовано до потреб клінічної практики систематизовано починаючи з часів Л. Ауенбругера методи фізикального дослідження, чітко визначені можливості й межі їх застосування в тогочасній клінічній медицині. Так просто й зрозуміло, навіть дещо по-діловому, сухо й без жодних перебільшень викласти фундаментальні засади методології фізикального дослідження власного авторства в клінічній медицині міг тільки київський професор-терапевт Образцов Василь Парменович. Здатна виконати таке надзавдання тільки особистість із багатим життєвим досвідом лікаря-практика й науковця, яка вистраждала в титанічній праці вдосконалення навичок і розробку власної методології фізичного дослідження. До речі, і життєвий шлях, і приналежність до Київської медичної школи далися професору В.П. Образцову дуже непросто. Історії його тернистого і захоплюючого життєвого та фахового шляху і сьогодні є популярними київськими бувальщинами [11-13]. Вони дуже гармонічно вписуються в історичну канву становлення Київської школи внутрішньої медицини як однієї із яскравих українських національних клінічних шкіл. Таке враження, що Василь Парменович був визначений провидінням для такої місії. Фотографічні знімки, що відтворюють окремі елементи практики здійснення автором фізикального дослідження, і формат викладення отриманих результатів засвідчують не тільки віртуозне володіння навичками, а й талановите їх клінічне трактування. А це вже був час, коли двері клінічної медицини на вимогу часу починала наполегливо відчиняти науково обґрунтована лабораторно-інструментальна діагностика. Тож Василь Парменович

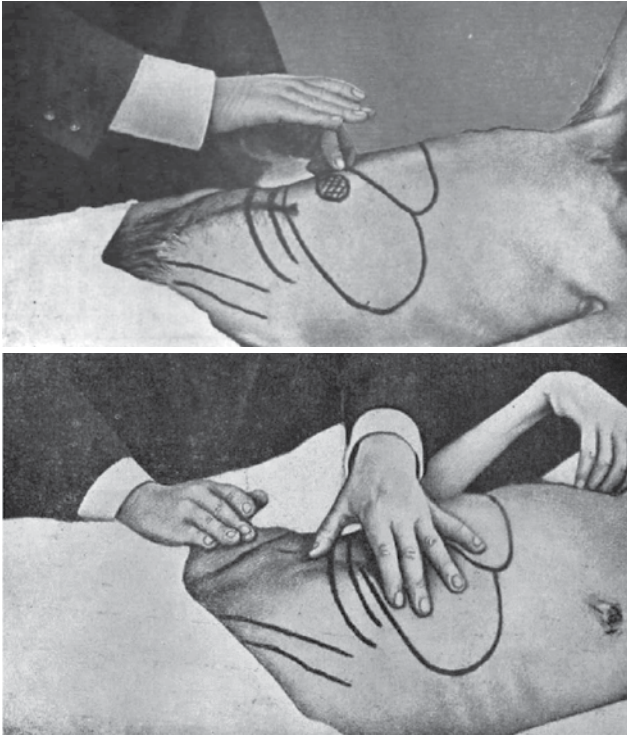
надає вже дані рентгенологічного дослідження, які переконливо засвідчили високу достовірність розробленої ним глибокої ковзної методичної пальпації органів черевної порожнини.

Відтак матеріали з монографії В.П. Образцова «К физическому исследованию желудочно-кишечного канала и сердца» (Київ, 1915) є аргументованими і дуже доречними для нової рубрики. Для початку подаємо адаптований українською мовою розділ із цієї книги «Про безпосередню перкусію одним пальцем. Щодо ізольованої перкусії», с. 234-244. Власне, у цьому розділі Василь Парменович блискуче викладає власну методику безпосередньої перкусії одним пальцем.

Історична довідка. У 1761 році Л. Ауенбругер латинською мовою опублікував свою епохального значення працю «Новий спосіб за допомогою вистукування грудної клітки людини виявити приховані всередині грудей хвороби» [14]. Це був підсумок його багаторічних ретельних клінічних спостережень і порівнянь із даними розтинів, що містив і обґрунтування, і методичну розробку перкусії. Його вчителі — Герард ван Світен і Антон де Гаен категорично негативно поставились до нової методики, назвали її маніпуляцією, що «не гідна лікаря». Тож вважається, що сучасниками це величне відкриття було відкинуто й осміяне. Хоча так однозначно стверджувати не можна, оскільки в Леопольда Ауенбругера були й свої прихильники, і послідовники. У будь-якому разі, інший знаменитий учень Г. Бургаве — професор Геттінгенського університету Альбрехт Галлер (Albrecht Victor von Gallier) назвав його відкриття «важливим» поступом уперед. Зрештою час все розставив по своїх місцях, і пізніше цю монографію безліч разів перекладали й перевидавали [15, 16].



Зазначимо: особливістю перкусії, розробленої В.П. Образцовим, є те, що в ній беруть активну участь обидві руки. Вказівний палець правої руки перед нанесенням удару затримується на середньому пальці і, зриваючись із нього, наносить дозований перкуторний удар, а ліва рука готує перкуторне поле й спричиняє тиском демпф звуків кісткових структур та оптимізує товщину перкутованих стінок грудної та черевної порожнин.



Перкуторне дослідження органів черевної порожнини професором В.П. Образцовим

- Посередня перкусія, що здійснюється за допомогою плесиметра й молоточка або перкусією пальцем по пальцю (за Піорі П., 1827; Сокольським Г.І., 1835), і порогова перкусія за Плешем Й.

У клінічній практиці найбільшого поширення набула застосування безпосередня перкусія за В.П. Образцовим, посередня — пальцем по пальцю за П. Піорі [17] і Г.І. Сокольським [18], топографічна — за Плешем [19].



Порогова перкусія за Йоханом Плешем



LA PERCUSSION MÉDIATE ET DES SIGNES

CONTENU A L'AIDE DE CE NOUVEAU MOTIF D'EXPLORATION,
DANS LES MALADIES
DES ORGANES THORACIQUES ET ABDOMINAUX.

PAR P.-A. PIORRI,

Docteur en Médecine, Agrégé près la Faculté de Médecine de Paris, Professeur de physiologie et de pathologie, Médecin du Bureau central d'Alcalimétrie dans les hôpitaux, Médecin de l'École royale de Médecine, de la Société de Médecine, de l'École militaire, de la Société médicale de Toulon, de l'École royale de Médecine de Madrid, Médecin du Bureau de Charité de l'Assistance publique, etc.

Un volume petit in-8, avec 10 illustrations gravées sur acier.

Paris,

J.-B. CHAUDÉ, LIBRAIRE, RUE DE LA HARPE, N° 31,
ET J.-B. BAILLIÈRE, LIBRAIRE,
105 et 107-109 l'École de Médecine, N° 13 bis,
A LONDRES, MÊME MAISON,
7 Avenue Victoria, au-dessus de la porte.

1828.

П'єр-Адольф Піорі та його праця з перкусії

На сьогодні час все розставив на свої місця. З'ясувалося, що найпростішою та зручною у виконанні, а тому популярною серед інтерністів є перкусія з використанням прийому нанесення перкуторного удару способом В.П. Образцова. Його техніка надійно забезпечує нанесення влучного удару із контрольованою силою. Якщо удар здійснюється безпосередньо по перкутованій поверхні, то це — безпосередня перкусія. При нанесенні перкуторного удару по середньому паль-

Перкусія за Василем Парменовичем Образцовим:



безпосередня;



посередня.

цю лівої кисті (який, окрім зумовлення демпфу звуків кісткових структур, ще й оптимізує товщину перкутованих стінок і використовується як плесиметр) — посередня. До слова, за потреби здійснювати перехід між різновидами перкусії за цього дуже зручно.

Тож із задоволенням подаємо для шановного читача розділ «Про безпосередню перкусію одним пальцем. Щодо ізольованої перкусії», 234-244 с. монографії В.П. Образцова «К физи-

ческому исследованию желудочно-кишечного канала и сердца» (Київ, 1915) [10]. Також, значимо наявність певних відмінностей цього розділу із його перевиданням у вибраних працях Василя Парменовича, що здійснений у 1950 році [4]. Чомусь в останньому із обґрунтування доцільності застосування при перкусії феномену демпфа посилав автора на дослідження відомого київського професора Ю-Ф.І. Маціона 1852 року вилучені.

Список використаної літератури

1. ЗАКОН УКРАЇНИ «Про внесення змін до Основ законодавства України про охорону здоров'я щодо удосконалення надання медичної допомоги» // Відомості Верховної Ради України (ВВР). — 2012. — № 14, ст. 86 (Зі змінами, внесеними згідно з Законом № 2168-VIII (2168-19) від 19.10.2017. — ВВР. — 2018. — № 5, ст. 31).
2. Фещенко Ю.І. Корифей української медицини — академік Феофіл Гаврилович Яновський (До 150-річчя від дня народження Ф.Г. Яновського) [Текст] / Ю.І. Фещенко, В.М. Мельник, А.М. Приходько // Український пульмонологічний журнал. — 2010. — № 2. — С. 5-11.
3. Аронов Г.Е. Феофил Гаврилович Яновский [Текст] / Г.Е. Аронов. — К.: Наук. думка, 1988. — 144 с.
4. Образцов В.П. Избранные труды [Текст] / В.П. Образцов. — Государственное медицинское издательство УССР. — К., 1950. — 307 с.
5. Бурчинский Г.И. Киевская школа терапевтов [Текст] / Г.И. Бурчинский, В.Г. Передерий. — К.: Вища шк., 1991. — 115 с.
6. Свінціцький А.С. Феномен академічної школи Вадима Миколайовича Іванова [Текст] / А.С. Свінціцький, М.І. Дзедман, Г.В. Шило. — К.: Т-во «Знання» України, 2009. — 179 с.
7. Пелешук А.П. Фізичні методи дослідження в клініці внутрішніх хвороб [Текст] / А.П. Пелешук, В.Г. Передерий, М.І. Рейдман. — К.: Здоров'я, 1993. — 104 с.
8. Цицуринъ, О.С. Вступленіе въ курсъ частной терапіи, семіотики и клиники внутреннихъ болѣзней [Текст] / О.С. Цицуринъ // Журналъ Министерства Народнаго Просвѣщенія. — 1845. — Ч. XLV. — С. 130-168.
9. Дзедман М.І. Цицурін Федір Степанович: погляд крізь сторіччя (дискурс про спадкоємність традицій клінічної медицини до 200-річного ювілею Родоначалника Київської школи терапевтів) [Текст] / М.І. Дзедман. — К.: Медкнига, 2015. — 228 с.
10. Образцов В.П. К физическому исследованию желудочно-кишечного канала и сердца. — 4-е изд. (с 12 рисунками на отдельных страницах) [Текст] / Проф. В.П. Образцов. — Киев: Типография Акц. О-ва «Петр Барский в Киеве», 1915. — 241 с.
11. Стражеско Н.Д. Профессор В.П. Образцов [Текст] / Н.Д. Стражеско, М.М. Губергриц, Ф.А. Удинцов. — К., 1947. — 63 с.
12. Передерий В.Г. Настоящие врачи. Из истории кафедры факультетской терапии № 1 Национального медицинского университета [Текст] / В.Г. Передерий, В.П. Шипулин. — Нац. мед. ун-т им. А.А. Богомольца. — К.: [б. в.], 2001. — С. 45-82.
13. Дзедман М.І. Київська бувальщина одного епохального медичного відкриття [Текст] / М.І. Дзедман. — К.: Видавничий дім Медкнига, 2018. — 100 с.
14. Leopoldi AUENBRUGGER. Inventum novum expersussione thoracis humani ut signo abstrusus interni pectoris morbos detegendi. Vindobone. — 1761. — 95 p.
15. CORVISART (Jean-Nicolas); AUENBRUGGER Leopold. Nouvelle méthode pour reconnaître les maladies internes de la poitrine par la percussion de cette cavité, par AUENBRUGGER. Ouvrage traduit du latin et commenté par J.N. Corvisart. Paris, Impr. de Migneret, 1808. — Paris, Impr. de Migneret, 1808. — 440 p.
16. Ауэнбруггер Л. Новое открытие, позволяющее на основании данных выстукивания грудной клетки человека, как признака, обнаруживать скрытые в глубине грудные болезни / Пер. с лат. под ред. проф. В.Х. Василенко. — М.: Медгиз, 1961. — 59 с.
17. Risse G.B. and Pierre, A. Piorry (1794-1879), the French «Master of Percussion». Chest. — 1971. — Vol. 60. — P. 484-488.
18. Сокольский Г. Учение о грудных болезнях. — М., 1838.
19. Смирнов А.В. «INVENTUM NOVUM» Леопольда Ауэнбруггера и его последователи. К 200-летию со дня смерти (1722-1809) [Текст] / А.В. Смирнов, К.А. Смирнов // Нефрология. — 2009. — Т. 13, № 2. — С. 100-113.
20. Мацон Ю-Ф.І. Теория постукивания груди, обработанная на основании собственных опытов и исследований [Текст] / Ю-Ф.І. Мацон // Военно-медиц. Журн. 1852, ч. LX, № 1 (i те ж німецькою мовою в Prager Vierteljahrschr. 1852).

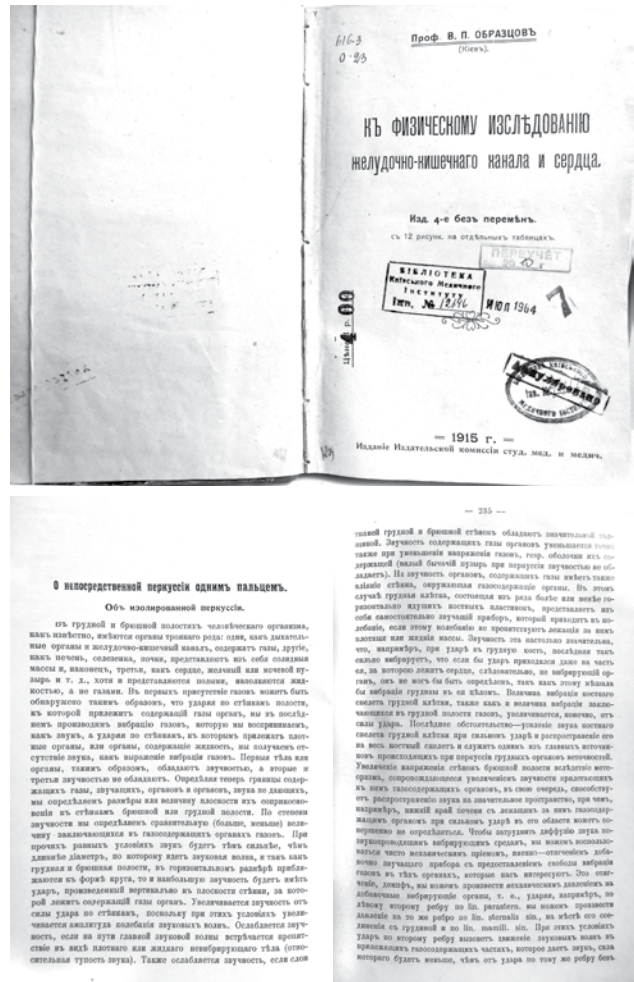
Надійшла до редакції 23.05.2018

В.П. Образцов

ПРО БЕЗПОСЕРЕДНЮ ПЕРКУСІЮ ОДНИМ ПАЛЬЦЕМ*

Про ізольовану перкусію. У грудній і черевній порожнинах людського організму, як відомо, є органи трьох різновидів: деякі — органи дихання і шлунково-кишковий канал — містять гази, інші — печінка, селезінка, нирки — являють собою щільні маси і, нарешті, треті — серце, жовчний та сечовий міхур тощо, хоч і порожнисті, але наповнюються рідиною, а не газами. У перших органів наявність газів може бути виявлено таким чином, що, вдаряючи по стінках порожнини, до якої прилягає наповнений газом орган, ми в останньому спричиняємо вібрацію газів, яку сприймаємо як звук, а вдаряючи по стінках, до яких прилягають щільні органи чи органи, що містять рідину, ми не отримуємо звуку як відтворення вібрації газів. Перші тіла або органи, таким чином, мають звучність, а другі і треті — її не мають. Отже, визначаючи межі органів, що наповнені газом і генерують звук, та органів, які не генерують звук, ми визначаємо розміри або величину площини їхнього прилягання до стінок черевної або грудної порожнини. За ступенем звучності визначаємо порівняльну (більше, менше) величину об'єму газу в газонаповнених органах. За інших рівних умов звук буде тим сильнішим, чим довший діаметр, уздовж якого розповсюджується звукова хвиля, а оскільки грудна й черевна порожнини в горизонтальній площині наближаються до форми кола, то найбільшу звучність буде мати удар, зроблений вертикально до площини стінки, за якою лежить газонаповнений орган. Потужність звуку збільшується залежно від сили удару по стінках, оскільки за цих умов збільшується амплітуда коливання звукових хвиль. Сила звуку зменшується, коли на шляху головної звукової хвилі трапляється перешкода у вигляді щільного або рідкого невіброуючого тіла (відносна тупість звуку). Також сила звуку послаблюється, якщо шари тканин грудної та че-

* Адаптований українською розділ із монографії В.П. Образцова «К физическому исследованию желудочно-кишечного канала и сердца» (Київ, 1915), с. 234-244, під назвою «Про непосредственную перкусію одним пальцем». Власне, у цьому розділі Василь Парменович і викладає свою знамениту методику безпосередньої перкусії одним пальцем. [Адаптовано Михайлом Дзедманом (доцент, к.м.н.), Анатолієм Гладуном (голова технічного підкомітету ПК-6 ТК-20 «Інформаційні технології» зі стандартизації в Україні, доцент, к.т.н.), Олександром Власом (керівник проекту)].



ревної стінок мають значну товщину. Так само зменшується звучність газонаповнених органів і при зменшенні тиску газів, resp. (відповідно) оболонки, що їх утримує (м'який бичачий міхур при перкусії звучності не має). На силу звуку газонаповнених органів має також вплив і стінка, яка оточує органи, що наповнені газом. У такому випадку грудна клітка, що складається з більш-менш послідовно горизонтально розміщених кісткових пластинок, є самостійним звуковим приладом, який переходить у стан коливання, коли цьому коливанню не перешкоджають щільні або рідкі маси, що лежать за ним. При цьому ця звучність настільки значна, що, наприклад, під час удару в грудну кістку остання так сильно вібрує, що, якщо б удар прийшовся навіть на ту її частину, за якою ле-

жить серце, тобто невібруючий орган, він не міг би бути визначеним, оскільки цьому заважала б вібрація грудної клітки загалом. Величина вібрації кісткового скелета грудної клітки, як і величина вібрації газів, що знаходяться в грудній порожнині, збільшується, звісно, від сили удару. Остання обставина — підсилення звуку кісткового скелета грудної клітки за сильного удару та розповсюдження його на весь кістковий скелет і є одним із головних джерел хиб перкусії грудних органів. Збільшення напруження стінок черевної порожнини внаслідок метеоризму, який супроводжується збільшенням звучності прилеглих до нього газонаповнених органів, у свою чергу, сприяє розповсюдженню звуку на значну відстань, і при цьому, наприклад, нижній край печінки з розміщенням за ним газонаповненим органом під час сильного удару в цю ділянку може зовсім не визначатися. Щоб ускладнити дифузію звуку через звукопроникні вібруючі середовища, ми можемо скористатися суто механічним прийомом — обтяженням додаткового звукогенеруючого приладу з наданням вільної вібрації газам у тих органах, які нас цікавлять. Це обтяження, демпф, ми можемо виконати механічним тиском на додаткові вібруючі органи, тобто, ударяючи, наприклад, по лівому другому ребру по *lin. parastern*, ми можемо здійснити тиск на те саме ребро по *lin. sternalis sin.*, на місці його з'єднання з грудною кліткою, і по *lin. mamill. sin.* За таких умов удар по другому ребру спричинить рух звукових хвиль у прилеглих газонаповнених частинах, що викликає звук, сила якого буде меншою, ніж від удару по тому самому ребру без одночасного натискання на нього в зазначених точках, але водночас ми будемо мати звуковий ефект руху газових коливань у досліджуваній ділянці легень із незначною участю вібрації кісткового приладу. Висновки про корисність демпфа у формі натискання на груднину для зменшення її звучності, при перкусії серця були зроблені давно. Ще на початку 70-х років минулого століття покійний професор *Ейхвальд* у Петербурзі, наприклад, на основі роботи *Мацона* і дослідів *Feletti*, виконуючи перкусію правої межі абсолютної серцевої тупості, змушував свого помічника здійснювати натискання рукою на верхню частину груднини.

Значення плесиметра, по суті, зводиться до того, що удар, здійснюваний на одну з точок грудної або черевної порожнини, зважаючи на площу пластинки, що слугує плесиметром, поширюється на велику поверхню. При цьому звучність удару, безперечно, збільшується, оскільки сама грудна клітка отримує струс на більшій ділянці й більша кількість звукових хвиль проходить через повітряний простір легень. Побічна дія плесиметра полягає в тім, що він захищає

шкіру досліджуваного від болю, який під час удару тим інтенсивніший, що на меншу поверхню шкіри діє ударна сила, і навпаки.

Таким чином, щоб правильніше розмірковувати про присутність чи відсутності газів, *resp.* (відповідно) про їх більшу або меншу кількість в органі, що прилягає до стінки грудної або черевної порожнини, ми повинні:

- 1) По можливості перешкоджати поширенню вібрації, що відбувається в кістковому скелеті грудної клітки під впливом удару й у складках покривів живота при їхньому напруженні, для чого: а) необхідно уникати сильних ударів; б) робити перкусійний удар по можливості на обмеженому місці грудної або черевної порожнини; в) робити за допомогою натискання, де тільки можливо, демпф для тіл, які додатково генерують звук.
- 2) Полегшувати доступ тіла, яким виконують удар, — молотка або пальця — до досліджуваного в порожнинах органа, для чого, наскільки це можливо, намагатися зменшити товщину черевної або грудної стінки. Останнє може бути досягнуте відтисканням однією рукою від місця виконання удару ділянок шкіри, що звисають на місце дослідження, з підшкірною клітковиною, наприклад у нижніх передньобочкових відділах черевної порожнини, у ділянці сосків, грудей тощо; звичайно, те ж саме стосовно грудної клітки досягається завдяки наданням різного положення верхнім кінцівкам із метою зменшення товщини, *resp.* (відповідно) щільності м'язів плечового пояса.
- 3) Де тільки можливо, намагатися вдаряти по тому тільки органу або тілу, фізичні властивості якого ми бажаємо визначити (наприклад, *s. rotundum*, сечовий міхур, плевритичний екссудат, тумор), а для цього намагатися по можливості ізолювати його від інших сусідніх органів (ізолювана перкусія).

Метод перкусії пальцем по пальцю позбавлений деяких недоліків перкусії молоточком по плесиметру тому, що палець, замість плесиметра, спричиняючи деякий тиск на черевну й грудну стінку, обмежує тим самим вібрацію кісткового скелета грудної клітки, але демпф, зроблений пальцем при перкусії, відносно слабкий і, крім того, за цього методу доводиться користуватися для удару обома руками, через що ізолювана перкусія органів стає неможливою.

Goldscheider schwellenwerths percussio (ред.: граничного порогу перкусія, нім. — найтихіша перкусія за Гольдшейдером) — спричиняє найменшу вібрацію кісткового скелета, але їй так само, як перкусії пальцем по пальцю, недоступна ізолювана перкусія. Крім того, надзвичайно тиха перкусія, яка спричиняє ледь відчутну ві-

брацію газів, для клінічних цілей не підходить. Метод, яким я користуюся понад 20 років, був уперше мною вимушено застосований, коли я став у другій половині 80-х років визначати нижню межу шлунка за допомогою перкуторної пальпації¹. Я визначав її за допомогою шуму плескоти й повинен був потім віднайдено межу шлунка перевіряти за допомогою перкусії. Якщо я для перкусії діставав із кишені або брав у руки молоток і плесиметр, то втрачав віднайдено за допомогою перкуторної пальпації межу, і тоді перкусія вже не мала ретельного повіркового характеру. Тому я був змушений віднайдено нижню межу фіксувати вказівним пальцем лівої руки й обмежитися при перкусії шлунка тільки одною правою рукою. При цьому я став користуватися для перкусії одним вказівним пальцем правої руки, саме м'якою частиною його третьої (нігтьової) фаланги, а щоб збільшити силу удару цього пальця, я став закріплювати ульнарну його частину за радіальною поверхнею сусіднього середнього пальця, а потім уже, змушуючи вказівний палець зісковзнути із середнього, став робити ним удари по передній черевній стінці в ділянці шлунка². Ці удари я робив *in epigastrio*, опускаючись донизу доти, доки тимпанічний тон шлунка переходив у тимпанічний тон кишок, і, якщо цей перехід був на тому рівні, де перебував вказівний палець лівої руки, я вважав віднайдено за допомогою перкуторної пальпації нижню межу шлунка правильною. Удосконалюючи пальпацію кишок, я знов-таки постійно мав потребу в перевірці віднайдених за допомогою пальпації меж товстих кишок за допомогою перкусії, особливо при визначенні меж *соссі*. Виконуючи пізніше виокремлення із загальної маси органів черевної порожнини будь-якого органа, наприклад нирки, *s. gomatit* тощо, і привівши їх у дотичний стан із передньою черевною стінкою, я намагався лівою рукою втримувати їх у такому ж ізолюваному положенні правою ж рукою, тобто вказівним пальцем правої руки описаним вище способом я виконував перкусію ізолюваних органів. І тільки після цих перкуторних досліджень органів черевної порожнини я перейшов до такого ж способу перкусії й грудних органів, причому перкусія серця за цим способом надала мені деякі дані, які, на мою думку, трохи розширили наші відомості про його положення та межі.

Перкуторне дослідження органів грудної порожнини. Дослідження легень за допомогою ізолюваної безпосередньої перкусії одним пальцем дало мені найменші результати, тобто

воно дуже мало додало до того, що мені давали звичайні методи перкусії легень. Це стосується й перкусії їхніх верхівок³. Але я можу бути більше задоволеним застосовуванням мною способом при малих плевритичних ексудатах. При безпосередній перкусії одним пальцем та одночасно виконуваного лівою рукою демпфа мені вдається віднаходити й пунктувати між *lin. axillaris posterior et lin. angularis* (ред.: між задньою пахвовою та лопатковою лініями). Замалі скупчення рідини іншими способами перкусії визначаються надзвичайно нечітко, головним чином унаслідок дифузії перкуторного звуку по ребрах і вібрації газів у віддалених від місця удару відділах легень.

Перкусія серця. Безпосередня перкусія серця дає, як мені видається, результати не менш точні, ніж Schellenwerts percussion Goldscheider'a, але вона більше, ніж остання, є придатною для визначення як глибинної, так і поверхневої площі серцевої тупості. Що стосується порівняльної важливості визначення першої та другої, то я, визнаючи досконалу логічність вимоги визна-

³ На мою думку, початкові фокуси туберкульозної інфільтрації верхівок піддаються визначенню яскравішими аускультативними проявами субкрепітуючих або крепітуючих хрипів, що є в інфільтрованих верхівках при або, точніше, у той же час після покашлювання, тобто після найвищої експірації, що спричиняє механічне стиснення ущільнених ділянок верхівок разом із бронхіолами, які містять слиз. Проникнення повітря на початку розправлення стисненої верхівки з роз'єднанням злиплених стінок бронхіол і дає акустичний феномен крепітації, один із найперших і найнадійніших симптомів початку інфільтрації верхівок.

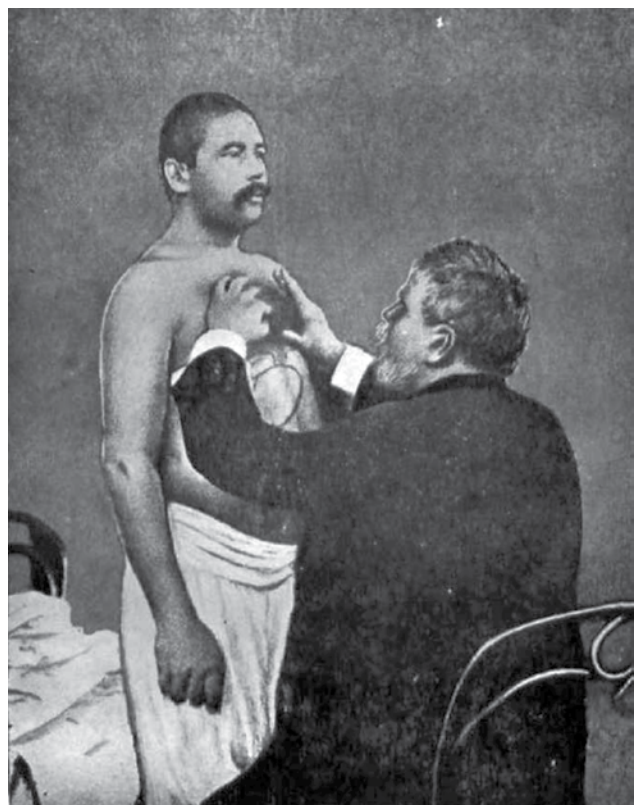


Рис. 1. (Професор В.П. Образцов проводить перкуторне дослідження серця — ред.).

¹ Див. стор. 2 цього збірника. (В.П. Образцов у розділі «Про дослідження шлунку та кишок» обґрунтовує доцільність застосування перкуторної пальпації — ред.).

² Див. стор. 13 цього збірника. (В.П. Образцов у розділі «Про дослідження шлунку та кишок» зазначає необхідність застосування перкусії та описує техніку її виконання — ред.).

чення глибокої перкуторної проекційної фігури серця, усе-таки на перший план виставляю поверхневу перкусію, яка дає при безпосередній перкусії пальцем тупість, що наближається до абсолютної. Перехід чіткого легеневого звуку в легке притуплення й перехід останнього в майже абсолютну тупість дає різну слухову картину, яка в останньому випадку утворює наші роздуми набагато яскравіше, ґрунтовніше, ніж слухове відчуття, що вказує лише на різні ступені ясного легеневого звуку. І ті дані, які, на мою думку, трохи розширили наші відомості про серце під час застосування безпосередньої перкусії пальцем, стосуються визначення меж абсолютної або поверхневої тупості серця.

Кілька слів стосовно техніки перкусії серця одним пальцем. Найкраще робити перкусію серця одним пальцем у положенні дослідника сидючи і досліджуваного стоячи (рис. 1).

Дослідження хворого в положенні лежачи на спині також є зручним, але в цьому положенні піднімається діафрагма, тому й межі серця повинні збільшитися під впливом цього моменту. З іншого боку, у положенні лежачи серце хворого під впливом власної ваги глибше опускається в грудну клітку, і межі серця мають зменшуватися завдяки відходженню його від передньої грудної стінки. Ці взаємозалежності щоразу вимагають урахування, що не завжди є ясным. Тому типовими межами серця ми повинні вважати ті, що отримані в положенні хворого стоячи. Положення хворого сидючи є найменш придатним для безпосередньої перкусії пальцем, оскільки вертикальні до поверхні передсерцевої ділянки грудної клітки удари в положенні хворого та дослідника сидючи робити важко. Ліва рука дослідника при перкусії серця, крім здійснюваного нею демпфа, зміщує з місця дослідження або грудну залозу в жінок, або навколоскові жирові складки в чоловіків.

Переходячи до результатів дослідження, насамперед запитавмо, де лежать межі абсолютної тупості серця? Верхня межа в дорослих жінок — на 4-му ребрі, у дорослих чоловіків — у 4-му міжреберному проміжку. Права межа в чоловіків — на *lin. sternalis sin.*, у жінок вона заходить за останню всередину й наближається до *lin. mediana*, причому під час натиснення, здійснюваного на груднину лівою рукою, межа ця встановлюється без особливих труднощів. Ліва межа, як і положення серцевого поштовху, є тим далі назовні, що вища верхня межа серця

Рис. 2. (Ілюстрація В.П. Образцовим положення серця в закономірному співвідношенні із печінкою за нормостенічного конституційного типу будови тіла — ред.)

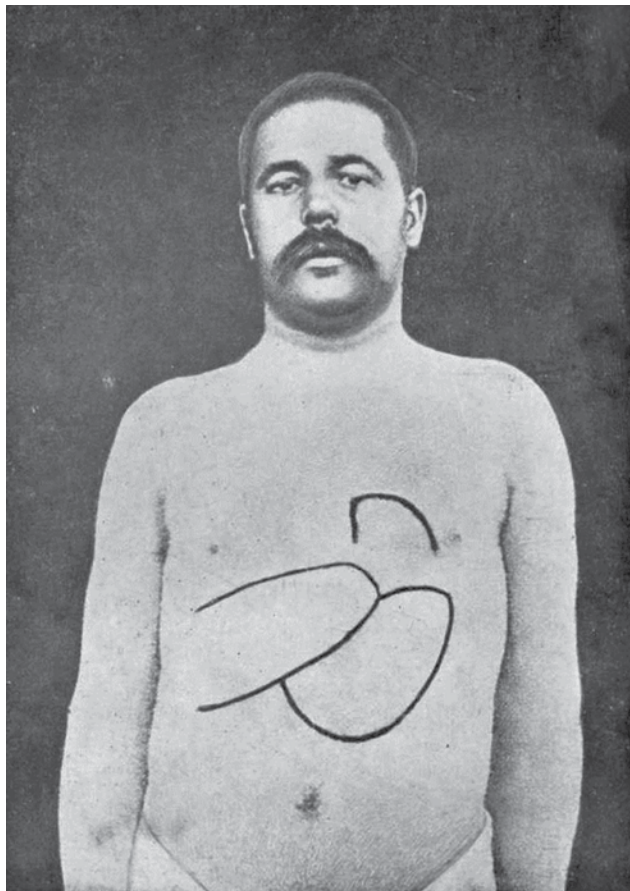


Рис. 2. (Ілюстрація В.П. Образцовим положення серця в закономірному співвідношенні із печінкою за нормостенічного конституційного типу будови тіла — ред.)

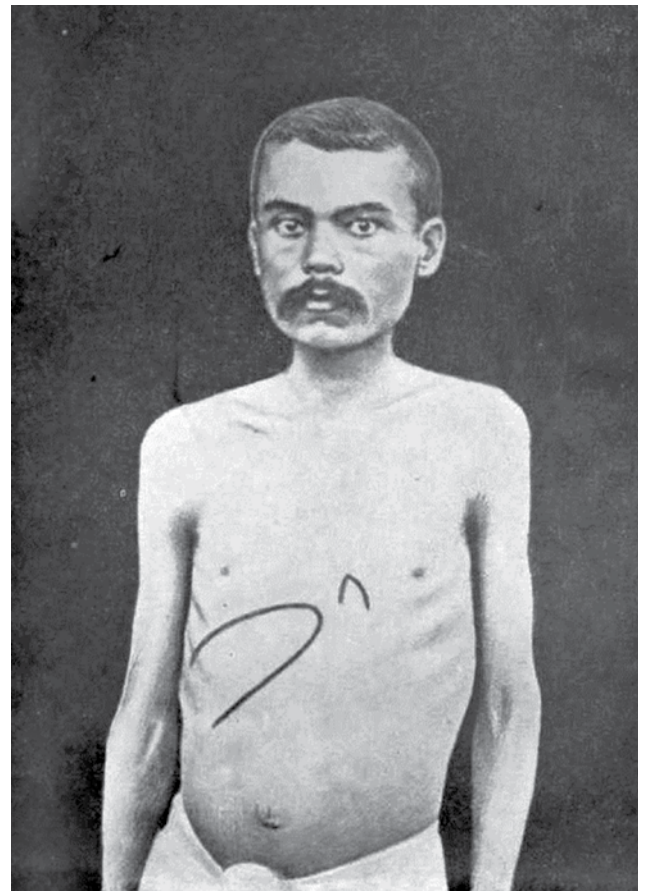


Рис. 3. (Ілюстрація В.П. Образцовим положення серця в закономірному співвідношенні із печінкою за астеничного конституційного типу будови тіла — ред.)

й одночасно що ближче до *lin. mediana* лежить права межа. Власне: у чоловіків на 1-2 сантиметри всередину від *lin. tomill.* (ред.: соскової лінії), у жінок — по *lin. medioclavicularis*. В емфізематиків і неврастеніків (у чоловіків) верхня межа понижена й лежить на 5-му ребрі (ред.: неврастенік — тут і далі мова йде про астеничний конституційний тип будови тіла). Водночас в осіб останньої категорії зміщується дозовні права межа і всередину ліва, причому площа абсолютної серцевої тупості зменшується до величини п'ятдесяти чи навіть двадцятикопійкової монети (ред.: діаметр 20-копійкової монети 1910 року становив 22 мм, а 50-копійкової — 26,75 мм), тоді як при положенні верхньої межі на 4-му ребрі площа серцевої тупості є більшою. Що вище лежить верхня межа, тим горизонтальніше лежить поздовжня вісь серця і, що нижче лежить верхня межа серця, тим ближче вісь серця наближається до вертикальної (*Tropfenherz*). Усі ці варіації меж серця й поздовжньої його осі перебувають у прямій залежності від стояння діафрагми і, що нижче знаходиться верхня межа серця, тим нижче знаходиться діафрагма; тому в емфізематозників і неврастеніків ми спостерігаємо при опущеній діафрагмі й разом із нею при опущеній верхівці серця та при вертикальнішому його положенні, — *pulsatio epigastrica*, що відбувається через те, що серце, яке лежить на діафрагмі, скорочуючись, зменшується у своєму об'ємі і при кожному своєму скороченні викликає втягування черевних покривів *sub scrobiculo cordis*. Мною такому феномену *pulsatio epigastrica*, що спостерігається не в емфізематика, надано визначення *stigma neurastenicum*⁴, адже не всякий неврастенік має *pulsatio epigastrica*, то існуюча *pulsatio epigastrica*, якщо вона спостерігається не в емфізематика, неодмінно вказує на неврастеніка. Визначаючи верхню межу абсолютної серцевої тупості й верхню межу такої ж межі печінки по *lin. mamillaris dextra*, ми визначили, що між цими межами існує суворий паралелізм і що різниця в положенні цих меж завжди дорівнює двом ребрам, тобто якщо верхня межа серця лежить на 4-му ребрі, то верхня межа печінки на 6-му ребрі; якщо в 4-му проміжку є верхня межа серця, то печінка обов'язково починається в 6-му проміжку тощо. Відношення це закономірне, і відхилення від нього завжди повинно мати своє пояснення чи у збільшенні

лівого передсердя (при *stenosis mitralis*), або в правосторонньому плевриті (*pneumothorax*⁵); що стосується причин зменшення resp. (відповідно) нівелювання площі серцевої тупості при низькому стоянні діафрагми в емфізематиків і неврастеніків та збільшення її при високому стоянні діафрагми в дітей і жінок тощо, то стосовно емфіземи в нас є пояснення, що розширені легені покривають нормальний трикутник серця. Але щодо неврастенічної конституції це пояснення не може бути застосованим. Тож у випадку неврастеніків ми констатуємо, що діафрагма стоїть нижче звичайного *in toto*; при опущенні центральної її частини серце займає більш вертикальну позицію і разом з тим лежить більш глибоко, за цього заповнення легень вільного простору є вторинним явищем. При емфіземі опущення діафрагми під впливом розширення легень відносно зміни площі серцевої тупості також є головним моментом, покриття ж серцевого трикутника емфізематозними краями легень — вторинним. Принаймні, якщо в емфізематика розвивається асцит, який піднімає діафрагму догори за підвищеного внутрішньочеревного тиску, то площа серцевої тупості є в межах, що відповідають стоянню діафрагми. Відсутність серцевого поштовху за низького положення діафрагми пояснюється не тим, що верхівка серця покрита легеньми, а тим, що сама верхівка й верхівковий поштовх зміщується зі свого звичайного місця в 5-му міжреберному проміжку вниз і досередини, ударяючись при цьому в систолі в хрящ 6-го ребра, і викликає явище *pulsatio (epigastrica)*⁶. Присутність одночасно *pulsatio epigastrica* і верхівкового поштовху на його звичайному місці вказує на збільшення об'єму серця. Звідси практична настанова на необхідність вислуховування серця при емфіземі і при неврастенічній конституції не на звичайному місці в 5-му проміжку відразу ж всередині від *lin. tamill.*, а на 6-му ребрі або в 6-му проміжку — по *lin. parasternalis sin.* або досередини від неї. Викладені відношення меж серця і його положення відносно рівня стояння діафрагми, виявлені мною ще в 1897 році⁷, підтверджені рентгеноскопічними дослідженнями, здійсненими в останні 3-4 роки й у нашій клініці.

⁵ Перевірка правильності (складної не тільки для початківця) віднаходження верхньої межі серця здійснюється в нас у клініці звичайно по печінці.

⁶ *Pulsatio epigastrica* є антиподом *pulsatio jugularis*, яке нерідко спостерігається за високого стояння діафрагми у зовсім здорових жінок. В *jugulum* пульсує звичайно за таких умов *truncus anonimus*, що не поміщається в грудній клітці.

⁷ Див. стор. 116 цього збірника.

⁴ Див. стор. 116 цього збірника. (В.П. Образцов у розділі «Про етероптоз» визначає, що наявність *pulsatio epigastrica* при відсутності легеневої патології є проявом астеничної конституції будови тіла — ред.)

24-25 травня 2017 року,
м. Київ

МАТЕРІАЛ ДО ТРЕНІНГУ МІЖНАРОДНА КЛАСИФІКАЦІЯ ICPC-2*

**International classification for primary care (ICPC) розроблена
Всесвітньою організацією сімейних лікарів (WONCA)
для ефективного ведення пацієнтів на первинній ланці**

1. Історія

ICPC була вперше видана в 1987 році. Зараз це видання **другого** перегляду, ICPC-2.

2. Загальна інформація про класифікацію

ICPC-2 — класифікація аспектів загальної практики — сімейної медицини (ЗПСМ), таких як **причини звернення (ПЗ)** та проблеми зі здоров'ям. Ця класифікація відображає характерний розподіл і зміст аспектів ЗПСМ.

3. Структура ICPC-2

ICPC-2 має таку структуру: 17 розділів-літер (A-Z) згідно з локалізацією процесів і **7 цифрових компонентів** (табл. 1).

ICPC-2 **дозволяє класифікувати основні елементи ЗПСМ**, але вона має деякі обмеження.

Рубрики в **компонентах** із 2 до 6, що охоплюють процес надання медичної допомоги, є дуже широкими та неконкретними.

Залишкові рубрики, або «всяка всячина» знаходяться в кінці компонентів; їх опис включає в себе слово «інше». Це — -29, -49, -59, -69, -99. До них належать визначення, які не мають окремої рубрики, нечітко сформульовані або незвичайне чи незвичне.

РОЗДІЛИ:

- A Загальні та неспецифічні
- B Кров, кровотворні органи та імунні механізми (Blood)
- D Травна система (Digestive)
- F Око (Focal)
- H Вуха (Hearing)
- K Серцево-судинна система

Таблиця 1. Структура ICPC-2: 17 розділів-літер та 7 цифрових компонентів

Розділи-літери Цифри компоненти	A	B	D	F	H	K	L	N	P	R	S	T	U	W	X	Y	Z
1																	
2																	
3																	
4																	
5																	
6																	
7																	

* У минулому номері «Практикуючого лікаря» (№1, 2018) були надруковані матеріали «ЩОДО ВПРОВАДЖЕННЯ МІЖНАРОДНОЇ КЛАСИФІКАЦІЇ ПЕРВИННОЇ МЕДИЧНОЇ ДОПОМОГИ ICPC-2». Сьогодні в поточному номері редакція продовжує тему й подає практичне керівництво до тренінгу з використання міжнародної класифікації ICPC-2 в Україні.

- L Опорно-рухова система (Locomotion)
 N Нервова система (Neurological)
 P Психологічні (Psychological)
 R Дихальна система (Respiratory)
 S Шкірна система (Skin)
 T Ендокринні/метаболічні розлади та порушення харчування (Thyroid)
 U Урологічні (Urological)
 W Вагітність, пологи, планування сім'ї (Women)
 X Жіночі статеві органи (X-хромосома)
 Y Чоловічі статеві органи (Y-хромосома)
 Z Соціальні проблеми

7 компонентів (стандартні для кожного розділу):

1. Скарги і симптоми (1-29)
2. Діагностика, скринінг, профілактика (30-49)
3. Лікування та маніпуляції (50-59)
4. Оцінка результатів дослідження (60-61)
5. Адміністрування (62)
6. Направлення (63-69)
7. Діагноз (70-99): інфекційні захворювання, новоутворення, травми, вроджені аномалії, інше. Розділ Z (соціальні проблеми) не має 7-го компонента

Практичне використання даних ICPC-2

Класифікація ICPC-2 використовується як для організації і зберігання **медичних даних пацієнтів**, так і для потреб **статистики**. Вимоги до класифікації та кодування для цих двох цілей різні. Для медичних карток потрібно якомога більше конкретних деталей, тоді як для статистики необхідні згруповані дані залежно від їх частоти або їх значення для формування політики.

Зрозуміло, що жодна класифікація не може задовольнити всіх користувачів.

Коди МКХ-10 варто використовувати як додаткові коди для запису історії пацієнта, коли ICPC-2 не може додати конкретики.

Визначення ЗПСМ

WONCA визначає, що ЗПСМ стосується лікаря, який надає особисте, первинне, **безперервне** та **комплексне** медичне обслуговування окремим особам і сім'ям.

Інститут медицини вважає ЗПСМ наданням комплексних доступних медичних послуг лікарями, які несуть відповідальність за вирішення переважної більшості **особистих потреб** щодо медичної допомоги, розвиток **стійкого партнерства** з пацієнтами та **практику в контексті сім'ї та суспільства**.

Епізод медичної допомоги

Одне або більше звернень пацієнта становлять **епізод** медичної допомоги. Епізод є проблемою зі здоров'ям від першого звернення по медичну допомогу до останнього. Кожне окреме звернення може включати оцінювання більше ніж одного епізоду (кілька проблем).

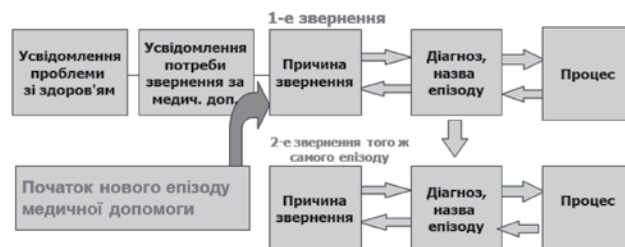
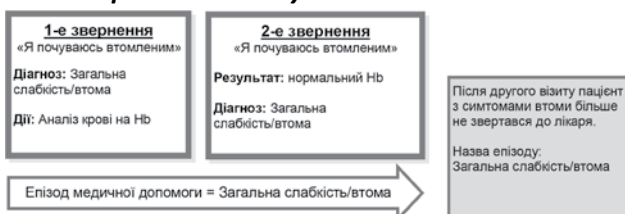


Рис. 1. Епізод медичної допомоги

Приклад епізоду медичної допомоги 1



Приклад епізоду медичної допомоги 2

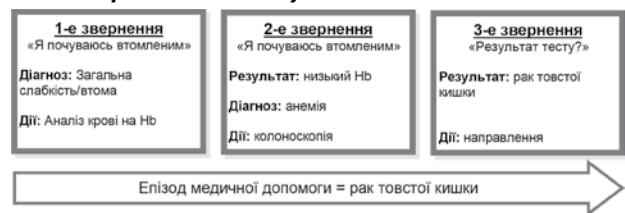


Рис. 2. Приклади епізоду медичної допомоги

Клінічні результати, знайдені лікарем у вигляді симптомів і скарг, кодуються на додаток до тих, які представлені як ПЗ.

Втручання або процедури медичної допомоги реєструються як такі, що відбуваються під час звернення, або такі, що будуть згодом зроблені.

Причина звернення — зрозуміле й узгоджене між пацієнтом і медичним працівником твердження, яке визнається пацієнтом як прийнятний опис причини його звернення по медичну допомогу.

ПЗ можуть бути симптоми або скарги (головний біль або страх раку), хвороби (грип чи діабет), прохання надати профілактичні або діагностичні послуги (вимірювання артеріального тиску або ЕКГ), запит на лікування (повторити рецепт), отримання результатів аналізів або адміністрування (довідка).

ПЗ, проблеми зі здоров'ям/діагнози, та **процес** медичної допомоги/втручань **становлять основу епізоду медичної допомоги**. Епізод складається з одного або декількох звернень,

у тому числі змін в їх взаємозв'язках із плином часу («переходи»). Епізод медичної допомоги, отже, стосується всієї медичної допомоги, що надається з проблеми зі здоров'ям або хвороби конкретного пацієнта.

Аналіз ПЗ в епізоді дозволяє визначити ймовірності проблеми зі здоров'ям на початку або під час спостереження.

Таким чином, **топ 10 проблем**, пов'язаних із кашлем на початку епізоду, демонструє важливі відмінності між дітьми віком 5-14 років і чоловіками віком 65-74 (табл. 2).

Таблиця 2. Топ 10 епізодів, які починаються з кашлю (R05)

Кашель у дітей (n=1267)	n	%
R74 ГРЗ	456	35,6
R78 Гострий бронхіт/бронхіоліт	261	20,4
R05 Кашель	159	12,4
R77 Гострий ларингіт/трахеїт	110	8,6
A77 Інші вірусні захворювання	54	4,2
R96 Астма	40	3,1
R81 Пневмонія	33	2,6
R75 Синусит гострий/хронічний	30	2,3
R80 Грип без пневмонії	24	1,9
R71 Кашлюк	22	1,7
Всього	1189	92,8
Чоловіки віком 65-74 (n=646)	n	%
R78 Гострий бронхіт/бронхіоліт	256	39,1
R74 ГРЗ	155	23,7
R05 Кашель	65	9,9
R77 Гострий ларингіт/трахеїт	45	6,9
R75 Синусит гострий/хронічний	22	3,4
K77 Серцева недостатність	15	2,3
R96 Астма	13	2,0
R91 Хронічний бронхіт/бронхіоліт	12	1,8
R81 Пневмонія	10	1,5
R95 Емфізема/ХОЗЛ	9	1,4
Всього	602	92,0

Зворотний процес однаковою мірою є актуальним із клінічної точки зору: які ПЗ були представлені на початку спостереження проблеми в кожній віковій статевій групі? Це дозволяє докладно документувати клінічні відмінності.

4. Використання ICPC-2 під час записів ПЗ

Лікар повинен **визначити та уточнити ПЗ, як зазначено пацієнтом, без внесення будь-яких суджень** про правильність і точність причини.

Використовуйте три принципи:

1. ПЗ повинна бути **зрозумілою та узгодженою** між пацієнтом і лікарем.

2. Вибрана рубрика ICPC-2 повинна бути якомога **ближче до твердження причини, наданої пацієнтом**, і повинна містити мінімальне перетворення або зовсім ніякого.
3. Спосіб, у який пацієнт висловлює ПЗ, визначає, яку главу та який **компонент** використовувати.

ПЗ може бути:

- Симптом/скарга (головний біль, втома, відчуття депресії, страх раку): **1-й компонент** кожного розділу.
- Хвороба (цукровий діабет, епідемічний паротит): **7-й компонент** кожного розділу (за винятком розділу Z).
- Запит на втручання (АТ, рецепт, результати аналізів, адміністративна процедура): **2-6-й компоненти** кожного розділу.

Для кодування ПЗ необхідно спочатку вибрати відповідну систему органів або розділ, призначити правильний літерний код, а потім двозначний цифровий код у відповідному **компоненті**. Розділ А використовується для ПЗ, які стосуються невизначених або декількох систем.

Коли ICPC-2 використовується для запису ПЗ, необхідно застосовувати чотири правила до використання глав і **три правила до використання компонентів**.

Правило 1

ПЗ повинна бути закодована якомога більш конкретно.

Приклад. Біль у грудях може бути закодований як A11 (біль у грудях, якщо не вказано інше), або як K01 (біль стосується серця), або як R01 (біль у дихальних шляхах), або як L04 (симптоми/скарги щодо грудної клітки). Рішення щодо правильного вибору не ґрунтується на думці лікаря, а, найімовірніше, яким чином пацієнт висловлює свою ПЗ.

«Воно скрізь у моїх грудях...» (A11)

«Мої груди болять, коли я кашляю» (R01)

«У мене біль у грудях... Я думаю, що це моє серце» (K01)

«У мене є біль у грудях після падіння вниз по сходах» (L04)

Правило 2

При кодуванні використовувати висловлювання і термінологію пацієнта.

Приклад. Жовтяницю у вигляді діагностичного описового терміну можна знайти в Розділі D (травна система), але пацієнт може представити цей симптом у вигляді жовтого кольору шкіри (Розділ S). Якщо пацієнт висловлює проблему як «жовтяниця», то код — D13. Якщо пацієнт стверджує: «Моя шкіра стала жовтою», пра-

вильний код буде S08, незалежно від того, що лікарю зрозуміло, що діагноз — одна з форм гепатиту.

Правило 3

Коли пацієнт не в змозі описати свою скаргу, ПЗ, надана особою, яка супроводжує пацієнта, має бути прийнята як така, що була зазначена пацієнтом (наприклад, мати привела дитину або родичі супроводжують несвідомого).

Правило 4

Усі проблеми, викладені в усній формі, необхідно закодувати як причини звернень.

«Мені потрібні таблетки для стабілізації кров'яного тиску. Крім того, мої груди дуже чутливі та болять» — K50, X18. Якщо пізніше пацієнти запитують: *«Що це за шишка на моїй шкірі?»*, це також кодується як ПЗ — S04.

Вибір коду компонента

1.1. Скарги і симптоми, компонент 1 (коди -1-29) — найбільш поширена ПЗ.

Симптоми є специфічними для кожного розділу: нудота (D09) — у розділі «Травна система», чхання (R07) — у розділі «Дихальна система». У більшості розділів, за винятком психологічного та соціального, перша рубрика пов'язана із симптоматичним болем: болі у вусі (H01) і головний біль (N01).

Є також чотири стандартних рубрики **компонента 1** у кожному розділі:

- 26 Страх захворіти на рак
- 27 Страх захворювання
- 28 Обмеження функцій/непрацездатність
- 29 Інші симптоми/скарги

Приклади

«Я боюся, що в мене туберкульоз» (A27)

«Я стурбована тим, що в мене рак грудей» (X26)

«Я боюся венеричних хвороб» (Y25)

Навіть якщо лікар вважає, що такий страх є необґрунтованим або нелогічним, він є ПЗ.

Рубрику -28 слід використовувати, коли ПЗ висловлюється в термінах інвалідності, яка впливає на повсякденне життя та соціальні функції.

Приклади. *«Я не можу підніматися по сходах через шину, яку вони поставили на мою ногу через перелом щиколотки»* — L28 (компонент 1) і L76 (компонент 7).

«Не можу працювати в офісі, тому що я не можу сидіти протягом тривалого часу через геморой» — K28 (компонент 1) і K96 (компонент 7).

1.2. Діагностика, скринінг, профілактика, компонент 2 (коди -30-49):

«Я хочу зробити аналіз сечі» (-35)

«Я тут, щоб зробити аналіз крові» (-34)

Пацієнт може запросити конкретну процедуру у зв'язку з вираженою проблемою або як єдиний запит:

«Я хочу, щоб лікар обстежив моє серце» (K31)

«Я думаю, що потрібно зробити аналіз сечі» (-35)

«Я прийшов за результатами мого рентгену» (-60)

«Мені потрібне щеплення» (-44)

Лікар з'ясовує, чому необхідний аналіз сечі, щоб вибрати відповідний код розділу.

Якщо це через можливу інфекцію сечового міхура — код U35; якщо через цукровий діабет — T35.

Якщо результат рентгену, про який запитує пацієнт, стосується приймання барієвої суспензії, — D60.

Прохання про вакцинацію проти краснухи — A44.

1.3. Лікування та маніпуляції, компонент 3 (коди -50-59). Цей компонент для таких процедур, які надаються на місці лікарем ЗПСМ.

Це не означає, що він буде використовуватися для документування процедур, проведених лікарями, до яких було направлено пацієнта, для яких потрібен ширший перелік процедур.

-50: *«Пропишіть мені препарат».*

Часто доводиться уточнювати причину запиту, щоб вибрати код розділу. Якщо пацієнт хоче отримати (повторно -50) ліки через гіпертонію, — код K50; від синуситу — код R50.

«Я тут, щоб зняти шину» (-54). Якщо очевидно, що, наприклад, у пацієнта був перелом лівої руки, правильний літерний код для вибору буде L.

«Мені сказали прийти для зняття швів сьогодні» (-54). Хоча можна було б припустити, що все щодо зняття швів повинно бути в розділі «Шкірна система» — пацієнт може мати шви від хірургічної операції на повіках (F54) або після операції фімоzu (Y54).

Увага! Імунізація закодована в **компоненті 2** (-44).

1.4. Результати аналізів. Компонент 4 (коди -60-61) не стосується процедури або втручання, лише оцінки результатів.

«Який результат рентгену мого шлунка?» (D60).

Якщо пацієнт хоче додаткової інформації про проблему, розглянути можливість використання додаткового коду -45 (навчання, консультація).

Цей **компонент** необхідно використовувати, коли пацієнт запитує результати аналізів, проведених раніше. Той факт, що результати аналізу можуть бути негативними, не впливає на використання цього **компонента**.

«Мені потрібні результати мого аналізу крові». Якщо тест був на анемію — код B60, якщо на ліпіди — T60, якщо пацієнт не може вказати — A60.

«Я хочу знати, що вони виявили на рентгенівських знімках мого шлунка, які зробили минулого тижня» (D60).

«Я повинен забрати та віднести до уролога результат аналізу сечі. Також хочу знати, що він буде робити, які аналізи та лікування очікувати» (U60, U45).

1.5. Адміністрування, компонент 5 (код -62)

Цей **компонент** призначений для класифікації тих випадків, коли надання письмового документа або форми виправдано за існуючими правилами або наказами. Надання направлення вважається тільки адміністративною послугою, якщо це єдине, що здійснюється під час звернення, в іншому випадку це включається до **компонента 6**. Адміністрування включає в себе обстеження, які вимагає третя сторона (крім пацієнта), страхові форми, які необхідно заповнити, та обговорення з приводу передачі записів.

«Мені необхідно заповнити цю медичну страхову форму» (A62)

«Мій перелом зростається, й мені потрібна довідка, щоб повернутися до роботи» (L62)

1.6. Направлення, компонент 6 (-63-69)

Направлення до інших лікарів, лікарень, клінік або установ для терапевтичних або консультативних цілей повинні бути закодовані в цьому **компоненті**.

Увага! Направлення на рентген або лабораторні дослідження кодуйте в **компоненті 2**.

Якщо ПЗ необхідно передати іншому постачальнику послуг, використовуйте коди -66, -67 та -68. Якщо пацієнт стверджує, що його/її ПЗ є: *«Ви мені сказали прийти до вас знов»*, або *«направлений кимось іншим»*, необхідно використовувати коди -64 або -65 відповідно.

Пацієнту, який звернувся з приводу відчуття закладеного вуха через вушну сірку, яку видалено, виміряли артеріальний тиск і виявили, що він високий, а також надали рекомендацію щодо

куріння. ПЗ пацієнта та пов'язані проблеми, а також лікування буде записано таким чином:

H13 (відчуття закладеного вуха), H81 (вушна сірка), H51 (видалення вушної сірки).

K64 (за ініціативою медпрацівника), K85 (підвищений кров'яний тиск), K31 (перевірка артеріального тиску).

P64 (за ініціативою медпрацівника), P17 (зловживання тютюном), P45 (порада кинути палити).

Для отримання додаткової конкретики може бути доданий четвертий знак, наприклад направлення до іншого постачальника (-66):

-66.1 Медсестра

-66.2 Дієтолог

-66.3 Соціальний працівник

-67 Фахівець:

-67.1 Терапевт

-67.2 Кардіолог

-67.3 Хірург

1.7. Діагноз, компонент 7 (коди -70-99):

- *«Я тут через мою астму» (R96), «мою гіпертонію» (K86), «мій діабет» (T90);*

- виберіть код незалежно від того, чи є діагноз правильним; наприклад, коли пацієнт повідомляє: *«Я прийшов через мою мігрень»*, використовуйте код для мігрені (N89), навіть якщо ви знаєте, що це насправді головний біль напруги.

По-перше, виберіть розділ:

чи є це проблемою з травленням? → D

чи є це соціальною проблемою? → Z

чи є це проблемою зі шкірою? → S

Наступний крок: виберіть **компонент**.

Наприклад, **компонент 1** (скарги і симптоми) може відображати найвищу специфічність на даний момент. Наприклад, у пацієнта, який уперше прийшов на прийом із головним болем, відчуттям втоми, діагноз із плином часу може бути модифікований у діагноз **7-го компонента**.

Зверніть увагу на такі важливі коди:

- **A97:** у разі, якщо пацієнт приходить із питанням або симптомом, що призводить до діагнозу *«ніякої хвороби»*;

- **A98: профілактика.**

Тільки тоді, як пацієнт висловлює ПЗ як конкретний діагноз або хворобу, її необхідно закодувати в **компоненті 7**. ПЗ пацієнта, який, як відомо, хворіє на цукровий діабет, але приходить скаржитись на слабкість, не треба кодувати як діабет, кодувати треба таким чином, як проблема висловлюється: слабкість (A04). Однак, якщо пацієнт заявляє, що він прийшов із приводу його діабету, діагноз «діабет» повинен бути закодований як ПЗ (T90).

Якщо пацієнт називає ПЗ у вигляді діагнозу, який, як відомо лікарю, не є правильним, кодується «неправильна» ПЗ пацієнта, а не «правильна» — лікаря; наприклад, пацієнт, який, як відомо, має носові поліпи, приходить із *полінозом*.

Приклади

«Я тут через мою гіпертонію» (K86)

«Я приходжу щомісяця через артрит мого стегна» (L89)

Правила для компонентів

Такі правила використання кожного **компонента** посилять опис.

Правило 1

Щоразу замість тире (-) перед кодом вибирайте літеру розділу. Використовуйте **A**, коли ніякий конкретний розділ не може бути обраний або коли обираються декілька розділів.

Приклад

Біопсію буде закодовано -52, для системи травлення — D52, для шкіри — S52. Ліки, які прописують, кодують -50. Якщо просять ліки для лікування астми, — R50.

Правило 2

Рубрики з більш ніж одним **компонентом** можуть використовуватись для одного й того ж звернення, якщо називається більш ніж одна ПЗ.

Приклад

«У мене були болі в животі з минулої ночі, і мене кілька разів виврало» (D01, D10).

«У мене якийсь біль у животі, думаю, що в мене може бути апендицит» (D06, D88).

5. Використання ІСРС-2 для запису проблем зі здоров'ям та процесу медичної допомоги (втручання)

А. Проблеми зі здоров'ям

ІСРС-2 може використовуватися для запису оцінки проблем зі здоров'ям пацієнта. Це може бути зроблено з точки зору симптомів і скарг або діагнозів (**Компонент 1** або **7**).

Іноді немає ніякої очевидної проблеми зі здоров'ям в епізоді медичної допомоги, коли це стосується імунізації, взяття мазка або надання поради. Ці епізоди можуть бути позначені за допомогою рубрик, таких як A97 (Відсутність хвороби) або A98 (Підтримання здоров'я/профілактика).

Загальні правила кодування проблеми зі здоров'ям (діагнозу)

- діагноз відображає оцінку проблеми здоров'я пацієнта;
- код може бути або з **1-го компонента** (скарги і симптоми) або із **7-го** (діагноз);

компоненти 2-6 не використовуються для кодування діагнозу;

- кодування повинно відбуватися на найвищому рівні діагностичної точності роботи лікаря;
- рубрики в **компоненті 1** і **7** часто мають критерії (умови включення та виключення, критерії та «розглянути»). Розгляд критеріїв може бути корисним під час прийняття рішення «за» або «проти» коду.

У ІСРС-2 **локалізація** має пріоритет над етіологією.

Рекомендується записувати повний спектр проблем, які розглядаються, у тому числі органічних, психологічних і соціальних проблем зі здоров'ям, у формі епізоду медичної допомоги.

Пацієнт з ішемічною хворобою серця також може мати фібриляції передсердь і, як наслідок, тривогу. Фібриляція передсердь і тривога будуть записуватись як додаткові епізоди медичної допомоги.

Деякі системи вимагають, щоб проблеми кодувалися тільки з **компонентів 1 і 7**; інші також приймають коди з інших компонентів. Якщо, наприклад, пацієнт прийшов для імунізації проти правця без поранення, проблему можна закодувати як N44.

Стани, які **супроводжують і впливають** на вагітність або післяпологовий стан, зазвичай кодуються в розділі **W**. Але стан не кодують у розділі **W** просто тому, що пацієнтка вагітна. Стан має бути закодованим у відповідній рубриці в розділі, що представляє систему організму, яка задіяна.

Конкретні правила кодування проблем зі здоров'ям із використанням критеріїв включення (у розширеній таблиці ІСРС-2)

1. Кодування діагнозів має відбуватися на найвищому рівні конкретики, можливої під час звернення даного пацієнта.
2. Критерії включення містять мінімальну кількість критеріїв, необхідних для забезпечення кодування.
3. Зверніться до критеріїв після того, як діагноз було сформульовано. Вони НЕ є керівництвом для діагностики чи прийняття терапевтичних рішень.
4. Якщо критерії недостатні, зверніться до інших менш конкретних рубрик, запропонованих терміном «розглянути».
5. Для таких рубрик без критеріїв включення зверніться до списку термінів включення в рубриці, а також беріть до уваги будь-які умови виключення.

В. Процес медичної допомоги, втручання

- Для кодування втручань (процесів) можна використовувати **компоненти 2, 3, 5 і 6** (крім рубрик -63, -64, -65 і -69).
- Потенціал ICPC-2 для кодування втручань (процесу) обмежений; рубрики широкі та загальні.
- 4-й знак може бути додано для конкретики відповідно до національних потреб.

-31 — це часткове обстеження конкретної системи органів або функції: наприклад, K31, вимірювання кров'яного тиску. Якщо включено понад 2 системи організму, код повинен бути A31;

-30 — повне обстеження відповідно до консенсусу місцевих фахівців. Це може бути повне обстеження системи організму, наприклад для ока (F30), або повне загальне обстеження (A30).

ICPC-2 класифікує втручання, які використовуються в процесі надання медичної допомоги, з **компонентами 2, 3, 5** і частиною **компонента 6**; однак **компонент 4** і деякі рубрики **компонента 6**, а саме, **-63, -64, -65, -69**, і не можуть використовуватись таким чином.

Ці рубрики процесу є широкими і загальними, а не конкретними. Так, наприклад, аналіз крові (-34), навіть якщо він пов'язаний тільки з однією системою органів (наприклад, серцево-судинна, K34), може включати в себе велику різноманітність різних аналізів, таких як ферменти, ліпіди або електроліти.

У **компонентах 2, 3, 5** і частині **компонента 6**, який може бути використаний для класифікації процесу медичної допомоги, коди рубрики є стандартними протягом глав на двозначному рівні.

Може використовуватись більше ніж один код процесу для кожного звернення, але над-

звичайно важливо бути послідовним. Наприклад, вимірювання артеріального тиску, що є звичайним для гіпертонії, можна кодувати як K31 під час кожного звернення.

Нижче наведені приклади визначень для повних і часткових обстежень, які були використані в одній ситуації. Однак важливо, щоб кожна країна розробляла визначення того, що становить «повне обстеження — загальне» і «повне обстеження — система організму», для своєї культури і щоб ці визначення послідовно використовувались.

Повне обстеження — загальне, загальний огляд = A30

Повне неврологічне обстеження = N30

Часткове обстеження — загальне, обмежена перевірка декількох систем організму, таких як дихальна та серцево-судинна система = A31

Часткове обстеження — система організму, вимірювання артеріального тиску, K31

Такі процедури розглядаються як включені в планові обстеження, що підлягають кодуванню в рубриках -30 і -31, а не кодуються окремо:

- огляд, пальпація, перкусія, аускультация
- гострота зору та дослідження очного дна
- отоскопія
- відчуття вібрації (обстеження з використанням камертону)
- вестибулярна функція (за винятком калориметричних аналізів)
- пальцеве ректальне і вагінальне обстеження
- вагінальний огляд із дзеркалами
- запис артеріального тиску
- непряма ларингоскопія
- зріст/вага

Усі інші обстеження повинні бути включені в інші рубрики.

22 травня 2018 року

МОЗ УКРАЇНИ ЗАТВЕРДИЛО НОВІ ПРАВИЛА ВИПISУВАННЯ РЕЦЕПТІВ НА ЛІКИ

Нова форма рецепта є передумовою для впровадження електронного рецепта, який буде зручнішим як для медичних закладів, так і для пацієнтів. Також нові зміни дають право виписувати рецепти лікарям, що здійснюють медичну практику як ФОП.

22 травня 2018 року вступили в дію нові вимоги до виписки рецептів на ліки та медичні вироби. Відповідний наказ МОЗ України (№ 735 від 18.04.2018) було опубліковано в Офіційному віснику України.

Головні зміни стосуються нормативного регулювання впровадження електронного рецепта. Проте поки електронний рецепт буде поступово впроваджуватися, нові поля заповнюватимуться на паперових бланках.

Нове в правилах виписування рецептів. Рецепти форми ф-1 мають містити таку інформацію про лікаря:

1. Найменування закладу охорони здоров'я або ПІБ ФОП.
2. Адреса закладу охорони здоров'я або ФОП.
3. Код ЄДРПОУ/ Реєстраційний номер облікової картки платника податків.
4. Реквізити ліцензії на медичну практику або рішення органу ліцензування.

Червоний штамп «вартість підлягає відшкодуванню» замінено на нове додаткове поле у рецепті «джерело фінансування», в якому зазначається назва урядової або муніципальної програми для пільгового відпуску лікарських засобів. Це поле в електронному рецепті дозволить чіткіше контролювати виконання урядових та регіональних програм.

У відомостях про пацієнта лікар повинен зазначити прізвище, ініціали та вік пацієнта, а також номер його амбулаторної чи стаціонарної картки. Номер картки поєднуватиме історію лікування пацієнта з усіма даними про нього в електронній системі охорони здоров'я. Також він допоможе уникнути плутанини, у разі якщо різні пацієнти матимуть однакові імена та дату народження.

Назва лікарського засобу зазначається латинською мовою за назвою діючої речовини (МНН — міжнародною непатентованою назвою).

Важливо:

- 1) Нові вимоги стосуються лише рецептів форми ф-1.
- 2) Заклади охорони здоров'я можуть використовувати стару форму паперового рецепта ф-1 із червоною печаткою «вартість підлягає відшкодуванню» до того часу, поки наявні бланки не закінчатся.
- 3) Нові вимоги до рецепта не розповсюджуватимуться на рецепти на препарати інсуліну, доки до електронного реєстру пацієнтів, що потребують інсулінотерапії, не будуть внесені необхідні технічні зміни.

Нагадаємо, електронний рецепт — це цифровий аналог рецептів на паперових бланках. У ньому буде вказано, хто виписав рецепт та яку активну речовину призначено пацієнтові. Такий рецепт підписуватиметься електронним підписом. Цей документ одразу потраплятиме в систему, де його можуть побачити провізори. Пацієнт отримуватиме СМС-повідомлення з номером рецепта, який треба назвати в аптеці. Доступ до електронної системи рецептів буде обмежений.

За бажанням пацієнта лікар може роздрукувати електронний рецепт. Важливо пам'ятати, що роздруковані дані електронного рецепта не є рецептом. Тобто ліки за такою формою аптека не видаватиме.

З розвитком системи «Електронне здоров'я» Е-рецепт удосконалюватиметься. У майбутньому він буде інтегрований з усіма медичними даними про пацієнта в електронній системі охорони здоров'я.

Найближчим часом МОЗ планує розпочати пілотний проект електронного рецепта у рамках програми «Доступні ліки». Обраними регіонами для тестування електронного рецепта є м. Вінниця та Вінницька область, м. Дніпро та Дніпропетровська область, м. Івано-Франківськ та Івано-Франківська область, м. Черкаси та Черкаська область і місто Бахмут.

* Наказ МОЗ України № 735 від 18.04.2018

**МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
НАКАЗ**

19.07.2005 № 360

(Редакція від 22.05.2018)

**Зареєстровано в Міністерстві юстиції України
20 липня 2005 р. за № 782/11062**

Про затвердження Правил виписування рецептів на лікарські засоби і виробу медичного призначення, Порядку відпуску лікарських засобів і виробів медичного призначення з аптек та їх структурних підрозділів, Інструкції про порядок зберігання, обліку та знищення рецептурних бланків

(Додатково див. Наказ Міністерства охорони здоров'я № 394-АДМ від 12.10.2005)

(Із змінами, внесеними згідно з Наказами Міністерства охорони здоров'я № 539 від 20.10.2005, № 348 від 31.05.2006, № 440 від 04.07.2006, № 42 від 30.01.2007, № 525 від 17.09.2008, № 818 від 30.12.2008, № 96 від 17.02.2009, № 351 від 22.05.2009, № 150 від 21.03.2011, № 777 від 11.11.2011, № 140 від 29.02.2012, № 440 від 14.06.2012, № 845 від 29.10.2012, № 203 від 15.03.2013, № 858 від 04.10.2013, № 1034 від 29.11.2013, № 239 від 02.04.2014, № 494 від 07.08.2015, № 496 від 07.08.2015, № 99 від 17.02.2016, № 756 від 25.07.2016, № 153 від 16.02.2017, № 697 від 23.06.2017, № 735 від 18.04.2018)

(У заголовку та тексті Наказу слова «та вимог-замовлень» виключено на підставі Наказу Міністерства охорони здоров'я № 99 від 17.02.2016).

Відповідно до Закону України «Про лікарські засоби» та Положення про Міністерство охорони здоров'я України, затвердженого Указом Президента України від 13.04.2011 № 467, з метою удосконалення порядку виписування рецептів та посилення контролю за обігом лікарських засобів і виробів медичного призначення у закладах охорони здоров'я

НАКАЗУЮ:

(Преамбула із змінами, внесеними згідно з Наказом Міністерства охорони здоров'я № 777 від 11.11.2011)

(Дію пункту 1 призупинено до 01.10.2006 згідно з Наказами Міністерства охорони здоров'я № 539 від 20.10.2005, № 348 від 31.05.2006)

1. Затвердити:

1.1. Правила виписування рецептів на лікарські засоби і виробу медичного призначення, що додаються.

1.2. Порядок відпуску лікарських засобів і виробів медичного призначення з аптек та їх структурних підрозділів, що додається.

1.3. Інструкцію про порядок зберігання, обліку та знищення рецептурних бланків, що додається.

1.4. Установити Форму журналу обліку отруйних, сильнодіючих та комбінованих лікарських засобів, що підлягають предметно-кількісному обліку в закладах охорони здоров'я (додаток).

(Підпункт 1.4 пункту 1 у редакції Наказу Міністерства охорони здоров'я № 777 від 11.11.2011)

(Дію пункту 2 призупинено до 01.10.2006 згідно з Наказами Міністерства охорони здоров'я № 539 від 20.10.2005, № 348 від 31.05.2006)

2. Уважати таким, що втратив чинність, Наказ МОЗ України від 30.06.94 № 117 «Про порядок виписування рецептів та відпуску лікарських засобів і виробів медичного призначення з аптек», зареєстрований у Міністерстві юстиції України 28.07.1994 за № 171/380 (зі змінами).

(Пункт 3 виключено на підставі Наказу Міністерства охорони здоров'я № 525 від 17.09.2008)

3. Установити, що контроль за правилами виписування рецептів, порядком зберігання та обліком рецептурних бланків здійснює МОЗ України, МОЗ Автономної Республіки Крим, структурні підрозділи з питань охорони здоров'я обласних, Київської та Севастопольської міських державних адміністрацій, контроль за порядком відпуску лікарських засобів і виробів медичного призначення з аптек та їх структурних підрозділів здійснюють у межах повноважень Держлікслужба та її територіальні органи.

(Пункт із змінами, внесеними згідно з Наказами Міністерства охорони здоров'я № 440 від 04.07.2006, № 351 від 22.05.2009, № 777 від 11.11.2011, № 858 від 04.10.2013, № 756 від 25.07.2016)

4. Дія наказу поширюється на всі заклади охорони здоров'я незалежно від їх форм власності і підпорядкування та суб'єктів господарської діяльності, що займаються медичною практикою, оптовою та роздрібною торгівлею лікарськими засобами, відпуском лікарських засобів і виробів медичного призначення лікувально-профілактичним закладам, підприємствам, установам, організаціям.

(Пункт із змінами, внесеними згідно з Наказом МОЗ № 440 від 04.07.2006)

(Пункт втратив чинність на підставі Наказу Міністерства охорони здоров'я № 539 від 20.10.2005)

5. Установити, що застосування рецептурних бланків № 1 (ф-1), форма яких наведена у додатку 1 до Правил виписування рецептів на лікарські засоби і виробу медичного призначення, затверджених наказом Міністерства охорони здоров'я від 19 липня 2005 року № 360, зареєстрованих у Міністерстві юстиції України 20 липня 2005 року за № 782/11062, та які використовувались до дати набрання чинності наказом Міністерства охорони здоров'я від 16 лютого 2017 року № 153, зареєстрованим у Міністерстві юстиції України 13 березня 2017 року за № 344/30212, дозволяється до їх повного використання.

(Наказ доповнено пунктом 5 згідно з Наказом Міністерства охорони здоров'я № 697 від 23.06.2017)

Контроль за виконанням цього наказу покласти на заступника Міністра В.О. Рибчука.

Міністр М.Є. Поліщук

Додаток
до Наказу МОЗ України 19.07.2005 № 360
(у редакції Наказу Міністерства охорони здоров'я України 11.11.2011 № 777)

ЖУРНАЛ
обліку отруйних, сильнодіючих та комбінованих лікарських засобів,
що підлягають предметно-кількісному обліку в закладах охорони здоров'я

Найменування лікарського засобу

(повне найменування, форма випуску, одиниця виміру)

Рік, місяць	Залишок на перше число місяця	Надходження				Надходження та залишок разом за місяць	Види видатку (за амбулаторною рецептурою, лікувальні установи, аптечні пункти тощо)	Видатки										Видатки за місяць за кожним із видів окремо	Усього за місяць за усіма видами видатків	Залишок на кінець місяця	Фактичний залишок
		номер документа і дата	кількість	номер документа і дата	кількість			1	2	3	4	5	6	7	8	9	10*				

* З урахуванням кількості днів місяця.

Журнал обліку отруйних, сильнодіючих та комбінованих лікарських засобів, що підлягають предметно-кількісному обліку в закладах охорони здоров'я, повинен бути пронумерований, прошнурований і завірений підписом керівника та скріплений печаткою.

(Додаток у редакції Наказу Міністерства охорони здоров'я № 777 від 11.11.2011)

Заступник голови Державної служби

лікарських засобів і виробів медичного призначення

Ю.В. Підпужников

ЗАТВЕРДЖЕНО
Наказ МОЗ України № 360 від 19.07.2005
Зареєстровано в Міністерстві юстиції
України 20 липня 2005 р. за № 782/11062

ПРАВИЛА
виписування рецептів на лікарські засоби
і виробів медичного призначення

(У тексті Правил слова «та лікарського засобу трамадол (незалежно від його торговельної назви та лікарської форми (далі — трамадол)» та «та трамадол» в усіх відмінках виключено згідно з Наказом Міністерства охорони здоров'я № 525 від 17.09.2008)

(У тексті Правил посилання на додатки 2-5 замінено відповідно посиланнями на додатки 3-6 згідно з Наказом Міністерства охорони здоров'я № 494 від 07.08.2015)

(У заголовку Правил слова «та вимог-замовлень» виключено на підставі Наказу Міністерства охорони здоров'я № 99 від 17.02.2016)

1. Загальні вимоги до виписування та оформлення рецептів на лікарські засоби і виробів медичного призначення.

1.1. Рецепти на лікарські засоби і виробів медичного призначення (далі — Рецепти) виписуються лікарями суб'єктів господарювання, які провадять господарську діяльність із медичної

практики (далі — суб'єкт господарювання), згідно з лікарськими спеціальностями, за якими провадиться медична практика відповідно до отриманої ліцензії, та відповідно до лікарських посад (далі — медичні працівники). Рецепти на лікарські засоби, виробів медичного призначення, які відпускаються на пільгових умовах, безоплатно чи з доплатою або вартість яких підлягає державному відшкодуванню (повністю або частково), дозволяється виписувати медичним працівникам суб'єктів господарювання, які провадять медичну практику, за узгодженням зі структурними підрозділами охорони здоров'я місцевих державних адміністрацій.

(Абзац перший пункту 1.1 глави 1 у редакції Наказу Міністерства охорони здоров'я № 735 від 18.04.2018)

Фельдшери закладів охорони здоров'я незалежно від форм власності та підпорядкування мають право виписувати Рецепти хворим із тяжкими і хронічними захворюваннями у разі продовження лікуючим лікарем курсу лікування із зазначенням своєї посади та завіреним цього Рецепта власним підписом та печаткою закладу охорони здоров'я.

(Пункт 1.1 глави 1 у редакції Наказів Міністерства охорони здоров'я № 440 від 04.07.2006, № 858 від 04.10.2013)

1.2. Медичні працівники, які мають право виписувати Рецепти, є відповідальними за призначення хворому ліків та дотримання правил виписування Рецептів згідно із законодавством України.

У разі якщо Рецепт був виписаний із порушенням цих Правил, керівник закладу охорони здоров'я або фізична особа-підприємець (далі — ФОП), що провадить господарську діяльність із медичної практики, зобов'язані забезпечити своєчасне виписування нового Рецепта для хворого.

(Пункт 1.2 глави 1 доповнено новим абзацом згідно з Наказом Міністерства охорони здоров'я № 494 від 07.08.2015; у редакції Наказу Міністерства охорони здоров'я № 735 від 18.04.2018)

1.3. Рецепти виписуються хворому за наявності відповідних показів з обов'язковим записом про призначення лікарських засобів чи виробів медичного призначення в медичній документації (історія хвороби, медична карта амбулаторного чи стаціонарного хворого).

Рецепти виписуються на лікарські засоби, зареєстровані в Україні, крім випадків, передбачених чинним законодавством.

1.4. Рецепти мають містити таку інформацію про заклад охорони здоров'я або ФОП: найменування закладу охорони здоров'я або прізвище, ім'я, по батькові ФОП, адресу, ідентифікаційний код з Єдиного державного реєстру/реєстраційний номер облікової картки платника податку або серію (за наявності) та номер паспорта (для фізичних осіб, які через свої релігійні переконання відмовляються від прийняття реєстраційного номера облікової картки платника податків та повідомили про це відповідний контролюючий орган і мають відмітку у паспорті), реквізити ліцензії на провадження господарської діяльності з медичної практики або рішення органу ліцензування про видачу ліцензії на провадження господарської діяльності з медичної практики.

Рецепти засвідчуються підписом і особистою печаткою лікаря, а у випадках призначення наркотичних (психотропних) лікарських засобів на спеціальному рецептурному бланку форми № 3 (ф-3) додатково — круглою печаткою суб'єкта господарювання, що провадить господарську діяльність із медичної практики.

Засвідчувати печаткою лікаря не заповнені та не підписані лікарем рецептурні бланки забороняється.

Рецепти на лікарські засоби, вироби медичного призначення, які відпускаються на пільгових умовах, із доплатою чи безоплатно або вартість яких підлягає державному відшкодуванню, можуть містити відповідно до вимог законодавства додаткову інформацію, необхідну для виконання державних, регіональних або місцевих програм, або номер страхового поліса (за необхідності).

(Пункт 1.4 глави 1 доповнено абзацом третім згідно з Наказом Міністерства охорони здоров'я № 351 від 22.05.2009; із змінами, внесеними згідно з Наказом Міністерства охорони здоров'я № 845 від 29.10.2012; у редакції Наказу Міністерства охорони здоров'я № 735 від 18.04.2018)

(Пункт 1.5 глави 1 виключено на підставі Наказу Міністерства охорони здоров'я № 735 від 18.04.2018)

1.5. Рецепти обов'язково виписуються на:

- рецептурні лікарські засоби;
- безрецептурні лікарські засоби, вироби медичного призначення у разі відпуску їх безоплатно чи на пільгових умовах;
- лікарські засоби, які виготовляються в умовах аптеки для конкретного пацієнта.

1.6. Рецепти виписуються на рецептурному бланку форми № 1 (ф-1) (додаток 1) та спеціальному рецептурному бланку форми № 3 (ф-3) для виписування наркотичних та психотропних лікарських засобів (додаток 2).

Спеціальні рецептурні бланки форми № 3 (ф-3) виготовляються на папері рожевого кольору розміром 75x120 мм та мають наскрізну нумерацію. Контроль за їх обліком та використанням здійснюється відповідальною особою, яка призначається наказом керівника закладу охорони здоров'я.

Рецепти форми № 1 (ф-1) (крім випадків призначення наркотичних (психотропних) лікарських засобів на спеціальному рецептурному бланку форми № 3 (ф-3)) можуть також виписуватись у формі електронного документа — електронного рецепта. Електронний рецепт створюється, зберігається та передається через інформаційну (інформаційно-телекомунікаційну) систему, доступ до якої надається уповноваженим особам суб'єкта господарювання, що здійснюють виписування електронного рецепта, та уповноваженим особам суб'єкта господарювання, що здійснюють відпуск лікарського засобу за електронним рецептом відповідно до вимог чинного законодавства у сфері електронного документообігу, електронного цифрового підпису та захисту інформації в інформаційно-телекомунікаційних системах.

Електронний рецепт виписується відповідно до пункту 1.1 цієї глави уповноваженою на те в інформаційній (інформаційно-телекомунікаційній) системі суб'єкта господарювання особою і підписується електронним цифровим підписом із використанням посиленого сертифіката відкритого ключа за допомогою надійного засобу електронного цифрового підпису.

Рецепт, створений комп'ютерним набором, який було роздруковано та підписано власноруч чи за допомогою факсиміле, не вважається електронним рецептом.

Суб'єкт господарювання самостійно приймає рішення про запровадження виписування електронних рецептів, крім випадків, коли вимоги

щодо обов'язкового виписування електронного рецепта визначено законодавством.

Для виписування електронного рецепта суб'єкт господарювання вносить до бази даних інформаційної (інформаційно-телекомунікаційної) системи інформацію про лікаря та пацієнта, яка відповідає інформації, що зазначається на рецептурному бланку форми № 1 (ф-1).

Електронний рецепт для пацієнта може бути створений, переданий, збережений і перетворений електронними засобами у візуальну форму, яка відтворює інформацію, що зазначається на рецептурному бланку форми № 1 (ф-1).

Візуальною формою електронного рецепта є відображення даних, які він містить, електронними засобами або на папері у формі, придатній для сприйняття його змісту людиною. Така форма не є Рецептом.

За згодою пацієнта суб'єкт господарювання може надавати йому додаткові послуги (сервіси), пов'язані з виписуванням електронного рецепта (повідомлення номера рецепта через засоби мобільного зв'язку, на електронну адресу тощо).

(Пункт глави 1 із змінами, внесеними згідно з Наказом Міністерства охорони здоров'я № 351 від 22.05.2009; у редакції Наказів Міністерства охорони здоров'я № 777 від 11.11.2011, № 494 від 07.08.2015, № 735 від 18.04.2018)

1.7. Забороняється нанесення на рецептурний бланк інформації (у тому числі рекламної), крім визначеної у пункті 1.4 цієї глави.

(Пункт глави 1 у редакції Наказів Міністерства охорони здоров'я № 440 від 04.07.2006, № 735 від 18.04.2018)

1.8. Назва лікарського засобу, а саме: міжнародна непатентована назва, торговельна назва у випадках, визначених цим пунктом, назва формоутворюючих та коригуючих речовин, склад лікарського засобу, лікарська форма, звернення лікаря до фармацевтичного працівника про виготовлення та видачу лікарських засобів пишуться латинською мовою.

Використання латинських скорочень дозволяється тільки відповідно до прийнятих у медичній і фармацевтичній практиці (додаток 3).

Забороняється скорочення близьких за найменуванням інгредієнтів, що може призвести до плутанини стосовно того, який лікарський засіб приписано.

Торговельна назва зазначається, якщо лікарський засіб не має міжнародної непатентованої назви, належить до лікарських засобів біологічного походження, подібних біологічних лікарських засобів (біосимілярів), підлягає предметно-кількісному обліку (додаток 4), відпускається на пільгових умовах чи безоплатно, крім лікарських засобів за переліком міжнародних непатентованих назв лікарських засобів, вартість яких підлягає

відшкодуванню, згідно з додатком до постанови Кабінету Міністрів України від 09 листопада 2016 року № 863 «Про запровадження відшкодування вартості лікарських засобів».

(Пункт глави 1 із змінами, внесеними згідно з Наказами Міністерства охорони здоров'я № 440 від 04.07.2006, № 440 від 14.06.2012; у редакції Наказів Міністерства охорони здоров'я № 1034 від 29.11.2013, № 99 від 17.02.2016, № 153 від 16.02.2017)

1.9. Спосіб застосування ліків пишеться державною мовою або мовою міжнародного спілкування відповідно до Закону Української РСР «Про мови в Українській РСР» із зазначенням дози, частоти, часу та умов прийому. Забороняється обмежуватися загальними вказівками типу «Зовнішнє», «Відомо» тощо.

1.10. Рецепти виписуються чітко і розбірливо чорнилом, кульковою ручкою або комп'ютерним набором з обов'язковим заповненням належної інформації, передбаченої формою бланка Рецепта. Виправлення в Рецепті не дозволяється.

У разі виявлення в електронному рецепті помилки такий електронний рецепт вважається недійсним та анулюється в інформаційній (інформаційно-телекомунікаційній) системі особою, що виписала електронний рецепт, або іншою уповноваженою суб'єктом господарювання особою.

(Пункт 1.10 глави 1 доповнено новим абзацом згідно з Наказом Міністерства охорони здоров'я № 735 від 18.04.2018)

(Пункт із змінами, внесеними згідно з Наказом МОЗ № 440 від 04.07.2006; у редакції Наказу Міністерства охорони здоров'я № 777 від 11.11.2011)

1.11. Усі специфічні вказівки, помітки медичного працівника («Хронічно хворому», «За спеціальним призначенням») додатково завіряються його підписом та печаткою.

(Пункт із змінами, внесеними згідно з Наказом МОЗ № 440 від 04.07.2006)

1.12. Рецепти на лікарські засоби, крім наркотичних (психотропних) лікарських засобів, і виробів медичного призначення виписуються на рецептурних бланках ф-1 (додаток 1).

Рецепти на наркотичні (психотропні) лікарські засоби в чистому вигляді або в суміші з індиферентними речовинами виписуються на спеціальних рецептурних бланках ф-3.

Рецепт ф-3 додатково підписується керівником закладу охорони здоров'я або його заступником із лікувальної роботи (а в разі їх відсутності — підписом завідувача відділення цього закладу, на якого покладена відповідальність за призначення наркотичних (психотропних) лікарських засобів) і завіряється печаткою суб'єкта господарювання, що провадить діяльність, пов'язану з медичною практикою.

1.13. На рецептурних бланках ф-1 дозволяється виписувати не більше трьох найменувань лікарських засобів.

Одне найменування лікарського засобу виписується у разі:

- призначення пільговим категоріям населення на бланку ф-1;
- які підлягають предметно-кількісному обліку;
- призначення наркотичних (психотропних) лікарських засобів на бланку ф-3;
- призначення лікарських засобів, вартість яких підлягає державному відшкодуванню.

(Пункт доповнено абзацом згідно з Наказом Міністерства охорони здоров'я № 351 від 22.05.2009; із змінами, внесеними згідно з Наказом Міністерства охорони здоров'я № 845 від 29.10.2012)

(Абзац другий пункту в редакції Наказу МОЗ № 440 від 04.07.2006)

1.14. Рецепти на лікарські засоби, які підлягають предметно-кількісному обліку (додаток 4), що відпускаються на пільгових умовах, із доплатою чи безоплатно, крім наркотичних (психотропних) лікарських засобів, виписуються у 2 примірниках на рецептурному бланку № 1 (ф-1) (крім електронних рецептів).

(Пункт 1.14 глави 1 у редакції Наказу Міністерства охорони здоров'я № 735 від 18.04.2018)

1.15. У разі виписування безоплатно чи на пільгових умовах наркотичних (психотропних) лікарських засобів поряд із виписуванням Рецепта на бланку ф-3 виписується додатково Рецепт на бланку ф-1.

(Пункт 1.15 глави 1 із змінами, внесеними згідно з Наказом Міністерства охорони здоров'я № 735 від 18.04.2018)

1.16. Пільговим категоріям пацієнтів, що проводять ін'єкції поза межами лікувально-профілактичних закладів, дозволяється виписувати до 100 г етилового спирту безоплатно на місяць.

1.17. У разі необхідності (відрядження, відпустка тощо) пацієнту, у тому числі тим, хто має право на безоплатне чи пільгове забезпечення, дозволяється виписувати на одному рецептурному бланку лікарські засоби в кількості, передбаченій для тримісячного курсу лікування, ураховуючи норми відпуску лікарських засобів.

При наданні паліативної допомоги пацієнту, у тому числі тим, хто має право на безоплатне чи пільгове забезпечення, дозволяється виписувати на одному рецептурному бланку лікарські засоби в кількості, передбаченій для п'ятнадцятиденного курсу лікування.

(Пункт глави 1 доповнено новим абзацом другим згідно з Наказом Міністерства охорони здоров'я № 203 від 15.03.2013)

При виписуванні таких Рецептів лікар повинен зробити вказівку «Хронічно хворому».

1.18. У разі необхідності, відповідно до дозового режиму, дозволяється виписувати Рецепт на лікарський засіб у кількості, необхідній для продовження чи повторення курсу лікування, шляхом

зазначення кратності видачі ліків, за винятком лікарських засобів, для яких встановлені норми відпуску, зазначені в п. 1.22.

1.19. Для хворих із затяжними і хронічними захворюваннями Рецепти на лікарські засоби, що містять фенобарбітал у суміші з іншими лікарськими засобами та належать до рецептурних, можуть виписуватись на рецептурному бланку ф-1 на курс лікування до одного місяця з обов'язковою вказівкою лікаря «За спеціальним призначенням».

1.20. Забороняється виписувати Рецепти на лікарські засоби, перелічені в додатку б до цих Правил, та їх аналоги за дією, що використовуються для усіх видів наркозу (інгаляційного, неінгаляційного, увідного) при хірургічних та діагностичних втручаннях.

(Пункт із змінами, внесеними згідно з Наказом Міністерства охорони здоров'я № 525 від 17.09.2008)

1.21. Забороняється виписувати в одному Рецепті наведені нижче лікарські засоби у більшій кількості, ніж та, що вказана в таблиці (крім випадків, що зазначені в абзаці другому пункту 1.18 цієї глави):

(Абзац перший пункту глави 1 із змінами, внесеними згідно з Наказом Міністерства охорони здоров'я № 203 від 15.03.2013)

Назва лікарського засобу	Гранично допустима для відпуску кількість засобу на один Рецепт
Амфепрамон (фепранон)	
драже 0,025 г	50 драже
Бупренорфін	
таблетки 0,2 мг	0,017 г
таблетки 0,4 мг	0,017 г
таблетки 2 мг	0,112 г
таблетки 4 мг	0,112 г
таблетки 8 мг	0,112 г
ампули 0,3 мг — 1 мл	20 амп.
ампули 0,6 мг — 2 мл	10 амп.
пластир трансдермальний	10 пластирів незалежно від дозування
таблетки 5 мг, 15 мг, 30 мг, 60 мг	12 таб.
Морфін	
таблетки 5 мг	
таблетки 10 мг	
ампули 1% — 1 мл	0,1 г (загальної кількості морфіну у перерахунку на безводну основу)
Натрію оксибутират та інші солі оксимасляної кислоти	
ампули 20% — 5, 10 мл	10 амп.
флакони 66,7% — 50 мл	1 флакон
Омнопон	
ампули по 1 мл	10 амп.
Психотропні лікарські засоби*	10-12 таб., 10 амп.
Тримеперидину гідрохлорид	
ампули 1,2% — 1 мл	0,25 г (загальної кількості тримеперидину в перерахунку на безводну основу)
таблетки 25 мг	10 таб.

Триазолам (хальцион)	
таблетки 0,25 мг	30 таб.
Етилморфину гідрохлорид**	
таблетки 10 мг, 15 мг	0,2 г (загальної кількості етилморфину в перерахунку на безводну основу)
Просидол	
таблетки 25 мг	10 таб.
ампули 1% — 1 мл	0,25 г (загальної кількості просидолу в перерахунку на безводну основу)
Трамадол (міжнародна непатентована назва)	
капсули, таблетки 0,05 г	30 капс., таб.
ампули 5% — 1 мл	10 амп.
ампули 5% — 2 мл	10 амп.
краплі 0,1 г в 1 мл	1 флакон 50 мл
свічки ректальні 0,1 г	20 свічок
Атропін та його солі порошок	0,01 г
Тетракаїн порошок	1 г
Тригексифенідил	0,12 г
Атракурій	0,05 г
Векуроній	0,004 г
Піпекуроній	0,004 г
Рокуроній	0,05 г
Суксаметоній	0,1 г
Буторфанол (морадол тощо)	0,008 г
Дифенгідрамін (димедрол) тверді форми	2,1 г
Зопіклон	0,075 г
Клонідин (клофелін) субстанція, рідкі форми	0,015 г
Метандієнон	0,05 г
Нандролон	0,05 г
Прометазин	0,5 г
Гідроморфону гідрохлорид	21 таб.
Фентаніл у формі трансдермальних терапевтичних систем із пролонгованим ефектом	10 пластирів незалежно від дозування
Метадон	
таблетки 5 мг, 10 мг, 25 мг, 40 мг	1 г
рідкі форми, 1 мг в 1 мл	0,3 г
Кодеїн (кодеїну фосфат) таблетки	2,1 г

* Віднесені до психотропних лікарських засобів згідно із Законом України «Про наркотичні засоби, психотропні речовини і прекурсори».

** В очних краплях та мазях етилморфину гідрохлорид може виписуватись у кількості до 1 г за наявності вказівки медичного працівника на рецепті «За спеціальним призначенням», завіреної підписом, власною печаткою лікаря та печаткою лікувально-профілактичного закладу.

У разі надходження зазначених у таблиці лікарських засобів в оригінальних упаковках, що містять більшу кількість таблеток від указаної норми відпуску, дозволяється виписувати в Рецепт 1 упаковку, але не більше 50 таблеток.

(Пункт 1.22 із змінами, внесеними згідно з Наказами Міністерства охорони здоров'я № 525 від 17.09.2008, № 818 від 30.12.2008, № 96 від 17.02.2009, № 351 від 22.05.2009, № 150 від 21.03.2011, № 140 від 29.02.2012, № 440 від 14.06.2012, № 203 від 15.03.2013, № 496 від 07.08.2015)

1.22.1. Наркотичні (психотропні) комбіновані лікарські засоби, які підлягають предметно-кіль-

кісному обліку, виписуються медичними працівниками на рецептурних бланках ф-1.

1.22.2. Забороняється виписувати в одному Рецепті ф-1 наркотичні (психотропні) комбіновані лікарські засоби у більшій кількості в їх складі наркотичних засобів або психотропних речовин і прекурсорів, ніж та, що вказана у таблиці:

Назва наркотичного засобу, психотропної речовини, прекурсору	Гранично допустима для відпуску кількість у складі наркотичного (психотропного) комбінованого лікарського засобу на 1 рецепт
Кодеїн	0,2 г
Декстропропоксифен	0,6 г
Фенобарбітал	1 г
Ефедрину гідрохлорид	0,6 г
Псевдоефедрин	0,6 г
Фенілпропаноламін	0,6 г
Ерготамін	0,02 г
Ергометрин (у перерахунку на безводну основу)	0,002 г

У разі надходження цих препаратів в оригінальних упаковках, що містять більшу кількість речовини від указаної норми, дозволяється виписувати в 1 рецепті 1 упаковку лікарського засобу, але не більше 50 таблеток.

(Пункт 1.22.2 із змінами, внесеними згідно з Наказом МОЗ № 440 від 04.07.2006)

2. Особливості виписування Рецептів на лікарські засоби, що виготовляються в умовах аптеки.

2.1. Рецепти на лікарські засоби, які виготовляються в аптеці, виписуються в розгорнутому вигляді.

(Пункт 2.1 у редакції Наказу МОЗ № 440 від 04.07.2006)

2.2. Назви наркотичних (психотропних) та отруйних лікарських засобів пишуться на початку Рецепта, далі — усі інші лікарські засоби (інгредієнти).

2.3. При виписуванні наркотичних (психотропних), отруйних та сильнодіючих лікарських засобів у дозах, що перевищують вищі одноразові дози, медичний працівник зобов'язаний написати дозу цього засобу словами і поставити знак оклику.

2.4. Кількість твердих та сипучих лікарських засобів вказується у грамах (0,001; 0,01; 0,5; 1,0), рідких — у мілілітрах, грамах, краплях.

2.5. За необхідності негайного відпуску хворому ліків у верхній частині Рецепта проставляється позначка «cito» (швидко) або «statim» (негайно).

3. Строк дії Рецепта.

(Назва глави 3 із змінами, внесеними згідно з Наказом Міністерства охорони здоров'я № 735 від 18.04.2018)

3.1. Рецепти на лікарські засоби, виписані на рецептурних бланках ф-1, дійсні протягом одного місяця з дня виписки, а на спеціальних рецептурних бланках ф-3 — протягом десяти днів із дня виписки.

Строк дії електронного рецепта відповідає строку дії рецепта, виписаного на рецептурному бланку № 1 (Ф-1).

(Пункт 3.1 глави 3 доповнено новим абзацом згідно з Наказом Міністерства охорони здоров'я № 735 від 18.04.2018)

(Пункт 3.1 із змінами, внесеними згідно з Наказом МОЗ № 440 від 04.07.2006, із змінами, внесеними згідно з Наказом Міністерства охорони здоров'я № 203 від 15.03.2013)

(Главу 4 виключено на підставі Наказу Міністерства охорони здоров'я № 99 від 17.02.2016)

Заступник голови Державної служби лікарських засобів і виробів медичного призначення Ю.В. Підпружников

Додаток 1

до Правил виписування рецептів на лікарські засоби і виробів медичного призначення

ФОРМА

рецептурного бланка № 1 (Ф-1) для виписування лікарських засобів і виробів медичного призначення, що відпускаються за повну вартість, безоплатно, з доплатою, і таких, що підлягають предметно-кількісному обліку (розмір 105x150)

(Додаток 1 із змінами, внесеними згідно з Наказами Міністерства охорони здоров'я № 440 від 04.07.2006, № 42 від 30.01.2007, № 777 від 11.11.2011, № 153 від 16.02.2017; у редакції Наказу Міністерства охорони здоров'я № 735 від 18.04.2018)

Заступник голови Державної служби лікарських засобів і виробів медичного призначення Ю.В. Підпружников

Додаток 2

до Правил виписування рецептів на лікарські засоби і виробів медичного призначення

РЕЦЕПТ

на право одержання лікарського засобу, що містить наркотичний засіб чи психотропну речовину

(Правила доповнено новим додатком 2 згідно з Наказом Міністерства охорони здоров'я № 494 від 07.08.2015)

Заступник голови Державної служби лікарських засобів і виробів медичного призначення Ю.В. Підпружников

Додаток 3

до Правил виписування рецептів на лікарські засоби і виробів медичного призначення

НАЙВАЖЛИВІШІ рецептурні скорочення

Скорочення латинською мовою	Повне написання	Переклад
1	2	3
āā	ana	по, порівну
ac. acid.	acidum	кислота
amp.	ampulla	ампула
aq.	aqua	вода
aq. pur.	aqua purificata	очищена вода
but.	butyrum	масло (тверде)
comp.	compositus (a, um)	складний
D.	Da, Detur, Dentur	видай, нехай буде видано, нехай будуть видані
D. S.	Da Signa, Detur Signetur	видай, познач, нехай буде видано, позначено
D. t. d.	Da (Dentur) tales doses	видай (видати) таких доз
dil.	dilutus	розведений
div. in. p. aeq.	divide in partes aequales	розділи на рівні частини
extr.	extractum	екстракт, витяжка
f.	fiat (fiant)	нехай утвориться (утворюється)
gtt., gtts.	gutta, guttae	крапля, краплі
hb.	herba	трава
inf.	infusum	настій
in ampl.	in ampullis	в ампулах
in tab.	in tabulettis	у таблетках
linim.	linimentum	рідка мазь, лінімент
liq.	liquor	рідина
M. pil.	massa pilularum	пілюльна маса
M.	Misce, Misceatur	змішай, нехай буде змішано, змішати
N.	numero	числом
ol.	oleum	олія
pil.	pilula	пілюля
P. aeq.	partes aequales	рівні частини
pulv.	pulvis	порошок
q. s.	quantum satis	скільки потрібно, скільки необхідно
r., rad.	radix	корінь
Rp.	Recipe	візьми
Rep.	Repete, Repetatur	повтори, нехай буде повторено
rhiz.	rhizoma	кореневище
S.	Signa, Signetur	познач, нехай буде позначено
sem.	semen	насіння
simpl.	simplex	простий
sir.	sirupus	сироп
sol.	solutio	розчин
steril.	aerilisa sterilisetur	простерилізуй, нехай буде простерилізовано
supp.	suppositorium	свічка, супозиторій
tab.	tabuletta	таблетка
t-ra., tct.	tinctura	настойка
ung.	unguentum	мазь
vit.	vitrum	склянка
praecip.	praecipitatus	осаджений

(Додаток у редакції Наказу Міністерства охорони здоров'я № 525 від 17.09.2008)

Заступник голови Державної служби лікарських засобів і виробів медичного призначення Ю.В. Підпружников

Додаток 4
до Правил виписування рецептів
на лікарські засоби
і виробу медичного призначення

ПЕРЕЛІК
лікарських засобів, що підлягають предметно-
кількісному обліку в закладах охорони здоров'я

1. Наркотичні лікарські засоби.
2. Психотропні лікарські засоби.
3. Отруйні та сильнодіючі лікарські засоби (за міжнародними непатентованими назвами): атропін та його солі (порошок), кетамін, тетракаїн (порошок), тригексифенідил, атракурій, векуроній, піпекуроній, рокуроній, суксаметоній, буторфанол (морадол тощо), дифенгідрамін (димедрол) (тверді форми), зопіклон, клонідин (клофелін) (субстанція, рідкі форми), метандієнон, нандролон, прометазин.
4. Комбіновані лікарські засоби, які містять ефедрин (окрім лікарських засобів у формі сиропів), трамадол, псевдоефедрин та декстропропосифен.
5. Лікарські засоби (за міжнародною непатентованою назвою): тропікамід.

Примітки:

1. Не підлягають предметно-кількісному обліку медичні аптечки транспортних засобів та медичні аптечки військові, у які входить розчин буторфанолу тартрату для ін'єкцій 0,2% по 1 мл у шприц-тюбиках.
2. Міністерству охорони здоров'я Автономної Республіки Крим, управлінням охорони здоров'я обласних (міських) держадміністрацій спільно з об'єднаннями (підприємствами) «Фармація» дозволяється, за потреби, розширювати даний перелік, а керівникам лікувально-профілактичних закладів — установлювати у відділеннях предметно-кількісний облік і інших лікарських засобів.

(Додаток із змінами, внесеними згідно з Наказами МОЗ № 42 від 30.01.2007, № 525 від 17.09.2008, № 818 від 30.12.2008, № 150 від 21.03.2011, № 777 від 11.11.2011, № 845 від 29.10.2012, № 99 від 17.02.2016)

Заступник голови Державної служби
лікарських засобів і виробів медичного
призначення Ю.В. Підпружников

(Додаток 4 вилучено на підставі Наказу МОЗ № 440 від 04.07.2006)

Додаток 6
до Правил виписування рецептів на лікарські
засоби і виробу медичного призначення

ПЕРЕЛІК
лікарських засобів (за міжнародними
непатентованими назвами), на які
не дозволяється виписувати Рецепти

Фармакотерапевтична група	Міжнародна непатентована назва
Засоби для наркозу	
	Азоту закис
	Галотан
	Гексенал
	Гексобарбітал
	Диетиловий ефір
	Енфлуран
	Етомідат
	Ізофлуран
	Кетамін
	Метогекситал
	Натрію оксидат*
	Предіон
	Пропанідид
	Пропофол
	Тіопентал натрію
Опіоїдні анагетики	
	Реміфентаніл
	Фентаніл****
Нейролептики	
	Дроперидол
Похідні бензодіазепіну	
	Мідазолам**
	Флунітразепам**
Діагностичні радіофармацевтичні препарати	без винятку
Терапевтичні радіофармацевтичні препарати	без винятку
Антихолінергічні засоби	Тропікамід

* Лікарські форми для внутрішньовенного введення.

** Лікарські форми для внутрішньовенного та внутрішньом'язового введення.

**** Крім препаратів у формі трансдермальних терапевтичних систем із пролонгованим ефектом.

(Додаток із змінами, внесеними згідно з Наказами Міністерства охорони здоров'я № 440 від 04.07.2006, № 42 від 30.01.2007, № 239 від 02.04.2014)

Заступник голови Державної служби
лікарських засобів і виробів медичного
призначення Ю.В. Підпружников

Додаток 1
до Правил виписування рецептів
на лікарські засоби і вироби
медичного призначення

Прізвище, ініціали та вік хворого _____
Назва та кількість виписаних лікарських засобів _____
Рецепт № _____ « ____ » _____ 20 ____ р.
(дата виписки рецепта)

лінія відриву

ФОРМА

рецептурного бланка № 1 (ф-1) для виписування лікарських засобів і виробів медичного призначення, що відпускаються за повну вартість, безоплатно, з доплатою, і таких, що підлягають предметно-кількісному обліку

Найменування закладу охорони здоров'я або ПІБ ФОП _____
Адреса закладу охорони здоров'я або ФОП _____
Код за ЄДРПОУ/Реєстраційний номер облікової картки платника податків* _____

Реквізити ліцензії на провадження господарської діяльності з медичної практики або рішення органу ліцензування про видачу ліцензії на провадження господарської діяльності з медичної практики _____

Медична документація ф-1

РЕЦЕПТ № _____ « ____ » _____ 20 ____ р.
дорослий, дитячий (потрібне підкреслити) (дата виписки рецепта)

За повну вартість

Безоплатно джерело фінансування _____

З доплатою джерело фінансування _____

Прізвище, ініціали та вік хворого _____

Номер карти амбулаторного чи стаціонарного хворого _____

Прізвище та ініціали лікаря _____

I Rp:

I

I

I Rp:

I

I

I Rp:

I

I

Додаткова інформація _____

Підпис та особиста печатка _____

лікаря (розбірливо) _____

Рецепт дійсний протягом 1 місяця

(друкується на зворотному боці рецептурного бланка)

Пам'ятка лікарю

Рецепт виписується латинською мовою, розбірливо, чітко, чорнилом, кульковою ручкою або комп'ютерним набором з обов'язковим заповненням належної інформації, передбаченої формою бланка. Виправлення в Рецепті не дозволяються.

На одному рецептурному бланку виписуються: одне найменування лікарського засобу, що вміщує отруйні або наркотичні лікарські засоби, або 1-3 найменування інших лікарських засобів.

Дозволяються тільки прийняті правилами скорочення позначень.

Тверді і сипучі речовини в грамах (0,01; 0,5; 1,0), рідкі – у мілілітрах, грамах і краплях.

Спосіб вживання пишеться державною мовою відповідно до Закону України «Про мови в Українській РСР», забороняється обмежуватись загальними вказівками: «Внутрішнє», «Зовнішнє», «Відомо» тощо.

Штамп аптеки

№ лікарської форми
індивідуального виготовлення _____ Перевірів _____ Відпустив _____

Прийняв _____ Виготовив _____

Примітка. Номер бланка зазначається друкарським способом.

* Для фізичних осіб, які через свої релігійні переконання відмовились від прийняття реєстраційного номера облікової картки платника податків та повідомили про це відповідний контролюючий орган і мають відмітку у паспорті, зазначаються серія (за наявності) та номер паспорта.

**Начальник Управління фармацевтичної
діяльності та якості фармацевтичної
продукції**

Т.М. Лясковський

Э.В. Супрун

Компания Nikopharm, г. Киев

КЛИНИЧЕСКОЕ ПРИМЕНЕНИЕ ПРЕПАРАТА ЛЕВОЦИН-Н

Резюме

В обзорной статье приведены результаты применения фторхинолонов 3-го поколения (Левацин-Н) в анестезиологии, хирургии, травматологии, гастроэнтерологии и других областях медицины. Анализ клинического применения препарата Левацин-Н в лечении множества заболеваний свидетельствует о его высокой эффективности, отсутствии осложнений, что позволяет рекомендовать его для широкого использования в работе практикующего врача.

Ключевые слова

Фторхинолоны, левофлоксацин, пневмония, лечение, Левацин-Н.

Левифлоксацин (ЛФ) — антибиотик ряда фторхинолонов 3-го поколения. Впервые ЛФ был синтезирован и изучен в конце 80-х годов японским исследователем фирмы Daichii, а в клиническую практику внедрен в начале 90-х годов [1].

История клинического испытания хинолонов насчитывает более 40 лет и ведет свое начало от обнаружения налидиксовой кислоты в процессе работы над очисткой хлорохина — вещества с антималарийной активностью [2].

Введение 6-го хинолонового ядра атома фтора изменило структуру молекулы, что послужило открытию нового класса химических соединений — фторхинолонов (ФХ). Именно наличие атома фтора в различных позициях определило особенности антибактериального и фармакологического действия препарата [3].

Левифлоксацин является наиболее хорошо изученным препаратом среди ФХ и имеет наиболее широкие зарегистрированные показания. Следует отметить, что к настоящему времени в мире левофлоксацин был назначен более чем 500 млн пациентам, в связи с чем можно утверждать о хорошей переносимости препарата и его документированной безопасности [4].

Механизм действия препарата: в бактериальной клетке мишенями для действия ФХ являются ферменты топоизомеразы IV (отвечает за организацию пространственного расположения хромосомы внутри бактерии и за разделение хромосом в процессе деления клетки) и ДНК гиразы (отвечает за суперспирализацию бактериальной ДНК). Каждый из этих ферментов состоит из четырех субъединиц: ДНК гиразы — из двух *gyrA* и двух *gyrB* субъединиц, которые кодируются соответственно генами *gyrA* и *gyrB*; топоизомеразы IV — из двух *parC* и двух *parE* субъединиц,

которые кодируются генами *parC* и *parE*. Участок полипептидной цепи ДНК гиразы или топоизомеразы IV, в котором происходит связывание фторхинолона и фермента, получил название «хинолонового кармана». У грамположительных бактерий основной мишенью для действия левофлоксацина является топоизомераза IV, у грамотрицательных — ДНК гираза [4].

ЛФ имеет широкий спектр антимикробного действия.

К препарату чувствительны такие микроорганизмы:

- 1) аэробные грамположительные бактерии — *Staphylococcus aureus* метициллин-чувствительный, *Staphylococcus apophyticus*, *Streptococci*, группа C и G, *Streptococcus agalactiae*, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*;
- 2) аэробные грамотрицательные бактерии — *Burkholderia cepacia*, *Eikenella corrodens*, *Haemophilus influenzae*, *Haemophilus parainfluenzae*, *Klebsiella oxytoca*, *Klebsiella pneumoniae*, *Moraxella catarrhalis*, *Pasteurella multocida*, *Proteus vulgaris*, *Providencia rettgeri*;
- 3) анаэробные бактерии — *Peptostreptococcus*;
- 4) другие — *Chlamydophila pneumoniae*, *Chlamydophila psittaci*, *Chlamidia trachomatis*, *Legionella pneumophila*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Mycoplasma hominis*, *Ureaplasma urealyticum*.

Виды микроорганизмов, резистентность которых может быть проблематичной:

- 1) аэробные грамположительные бактерии — *Enterococcus faecalis*, *Staphylococcus aureus* метициллин-резистентный, *Staphylococcus coagulase spp.*;
- 2) аэробные грамотрицательные бактерии — *Acinetobacter baumannii*, *Citrobacter freundii*, *Enterobacter aerogenes*, *Enterobacter agglomerans*, *Enterobacter cloacae*, *Escherichia coli*, *Morganella*

© Э.В. Супрун

morganii, *Proteus mirabilis*, *Providencia stuartii*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Serratia marcescens*;

- 3) анаэробные бактерии — *Bacteroides fragilis*, *Bacteroides ovatus*, *Bacteroides thetaiotamicron*, *Bacteroides vulgatus*, *Clostridium difficile* [5].

Особенности ЛФ:

1. Быстрое бактерицидное действие в отношении чувствительных к нему микроорганизмов, причем для лечения заболеваний любой степени тяжести, не исключая самые тяжелые.
2. ЛФ в отличие от β -лактамов и аминогликозидов проявляет высокую степень активности в отношении внутриклеточных возбудителей.
3. Хорошее проникновение в органы и ткани, создание высокой концентрации в брюшной полости, женских половых органах, почках, желчи, бронхиальном секрете, легочной паренхиме, цереброспинальной жидкости, что дает возможность применять антибиотик при любых инфекциях различной локализации [6].
4. Длительный период полувыведения позволяет назначать ЛФ один раз в день (при тяжелых инфекциях до 2 раз в сутки).

Клиническое применение. Внебольничная пневмония: результаты клинических исследований подтвердили, что ЛФ высокоэффективен, т.к. накапливается в жидкости, покрывающей эпителий верхних дыхательных путей, поэтому концентрация МПК (минимальная концентрация препарата, подавляющая рост бактерий) для пневмококка в 12 раз выше и трехкратно превышает концентрацию ЛФ в крови [7].

В настоящий момент выбор препарата обусловлен рекомендациями Национального руководства по диагностике и лечению негоспитальных пневмоний (НП), которые разработаны на основе рекомендаций Американской ассоциации инфекционных болезней / Американского торакального общества (IDSA/ATS, 2007), Британского торакального общества (BTS, 2009), Европейского респираторного общества (ERS, 2011) [8].

Выделяют **НП с легким течением** (степень тяжести состояния пациента не требует госпитализации), где возбудителем является пневмококк (*Streptococcus pneumoniae*). Но в настоящее время большое значение в возникновении таких случаев имеют *Mycoplasma pneumoniae* (13-37%) и *Chlamydophila pneumoniae* (до 17%), 5-10% случаев у этой категории больных обусловлено гемофильной палочкой (*Haemophilus influenzae*). Грамотрицательные энтеробактерии в этой группе пациентов выявляются примерно в 1 из 100 случаев. В 10-13% случаев заболевание обусловлено вирусами. Следует помнить о возможности пневмонии легионеллезной этиологии, поскольку прогноз при данном возбудителе наиболее тяжелый.

Возбудители **пневмонии средней тяжести** с установленной этиологией — доминирует пнев-

мококк, реже выделяют гемофильную палочку. Легионеллезная пневмония отмечается в 3-7% случаев, становится очевидной этиологической роль *Moraxella catarrhalis*, одного из наиболее частых возбудителей инфекций нижних дыхательных путей. Также среди возбудителей пневмонии в этой группе отмечают золотистый стафилококк (*Staphylococcus aureus*) и грамотрицательные энтеробактерии (с большей частотой, чем при пневмонии с легким течением). Сохраняется роль *M. pneumoniae* и *C. pneumoniae*, вирусов, только в значительно меньшей степени.

При пневмонии с **тяжелым течением** (больные находятся в отделении реанимации и интенсивной терапии) частым возбудителем является пневмококк, но все более возрастает роль легионеллы, гемофильной палочки (4-5%), золотистого стафилококка (7-8%). Следует помнить, что повышается роль грамотрицательных энтеробактерий; роль *M. pneumoniae* (2-2,5%) и вирусов относительно невелика. В этой категории отдельно выделяют пациентов с высоким риском пневмонии, вызванной синегнойной палочкой (*Pseudomonas aeruginosa*) [9].

Рекомендуется применять фторхинолоны как препараты первой линии для пациентов, госпитализированных в стационар с хроническими заболеваниями легких, сердца, почек, печени, злокачественными новообразованиями, алкоголизмом, сахарным диабетом. ЛФ доказал свою эффективность лечения у больных с легкой, средней и тяжелой негоспитальной пневмонией с высоким риском смерти (включая пациентов старшего возраста с тяжелой сопутствующей патологией) [10].

Согласно рекомендациям, Левоцин Н (левофлоксацин) применяется при НП в дозе 500 мг 1 раз в сутки, при необходимости (при более тяжелом состоянии больного) — по 500 мг 2 раза в сутки в/в.

Обострения ХОЗЛ. В настоящее время, согласно приказу МЗ Украины от 27.06.2013 № 555, при обострении ХОЗЛ применяются респираторные фторхинолоны (наряду с β -лактамами и макролидами). Международные и отечественные протоколы предписывают назначение респираторных ФХ в том случае, когда β -лактамы и макролиды неэффективны. В этиологии обострения ХОЗЛ большое значение имеют *S. pneumoniae*, *H. influenzae* (30-70%), а при тяжелой форме ХОЗЛ — *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterobacteriaceae* [6]. По 500 мг 1-2 раза в сутки.

При остром бактериальном синусите ЛФ применяется согласно европейским рекомендациям (ERS) по 500 мг 1 раз в сутки в течение 10 дней. Основными возбудителями являются:

- **при остром синусите** — *Streptococcus pneumoniae* (48%) и *Haemophilus influenzae* (12%),

гораздо реже встречаются *Moraxella catarrhalis*, *Streptococcus pyogenes*, *Staphylococcus aureus*, анаэробы;

- **при рецидивирующем остром и обострении хронического синусита** спектр и соотношение возбудителей принципиально не отличаются от острого синусита;
- **при хроническом синусите** большее значение имеют анаэробы (*Peptococcus*, *Bacteroides*, *Veillonella*, *Prevotella*, *Fusobacterium*, *Corynebacterium*), встречаются также *S. aureus*, *Pneumococcus*, *H. influenzae* и грамотрицательные бактерии, грибы [11].

Урологические инфекции. В этиологии острого бактериального простатита ведущими патогенами являются бактерии семейства *Enterobacteriaceae*, особенно *E. coli*. Другими патогенами с доказанной активностью являются *Klebsiella spp.*, *Proteus mirabilis*, *Enterococcus faecalis* и *Pseudomonas aeruginosa*.

При остром бактериальном простатите, согласно EAU (2015), рекомендовано парентеральное введение в больших дозах. Общая терапия заболевания проводится на протяжении 2-4 недель [12].

При хроническом бактериальном простатите ЛФ — препарат выбора на основе фармакокинетических особенностей, антибактериальной активности против грамотрицательных бактерий, в том числе *P. aeruginosa*. ЛФ активен против грамположительных и грамотрицательных бактерий, таких как *C. trachomatis* и *M. genitalium*. Антибактериальная терапия продолжается 4-6 недель после постановки диагноза. Необходимы высокие дозы антибиотика (EAU, 2015).

Острый неосложненный пиелонефрит: при остром неосложненном пиелонефрите в качестве эмпирической терапии ЛФ парентерально 500 или 750 мг 1 раз в сутки. После улучшения состояния больного можно переводить на пероральный прием ЛФ 500 мг или 750 мг 1 раз в сутки до завершения 1-2-недельного курса лечения (EAU, 2015).

Периоперационная антибиотикопрофилактика: согласно рекомендациям EAU (2015), ЛФ соответствует критериям антибиотика, что может применяться с целью периоперационной профилактики. С этой целью ЛФ применяют однократно перед операцией во время оперативного вмешательства в дозе 500 мг в/в.

Перфоративная язва и перитонитом различного генеза: доза ЛФ 500 мг 1-2 раза в сутки [13].

Антибиотикопрофилактика при хирургических операциях: при урологических операциях левофлоксацин используется в дозе 500 мг. При выявлении бессимптомной бактериурии рекомендуется профилактическое назначение антибиотиков в течение 2-3 дней до операции.

Применение ЛФ при инфекциях кожи и мягких тканей: с сентября 2000 г. ЛФ (в форме для

внутривенного введения и приема внутрь) был одобрен The US Food and Drug Administration (FDA) по новому показанию: для лечения осложненных инфекций кожи и мягких тканей в дозе 750 мг 1 раз в сутки. Осложненные инфекции кожи и мягких тканей включают в себя глубокие инфицированные раны в результате хирургических операций, укусов и травм, обширные абсцессы и флегмоны, инфицированные язвы.

Левофлоксацин применяется для лечения осложненных инфекций кожи и мягких тканей, вызванных чувствительными к оксациллину *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus faecalis*, *Streptococcus pyogenes*, *Proteus mirabilis*, 1 раз в сутки в дозе 750 мг в течение 7-14 дней [14]. При лечении первичных неосложненных инфекций кожи и мягких тканей эмпирическая антибактериальная терапия должна проводиться с учетом возможного преобладания грамположительных микроорганизмов:

- фурункул, фурункулез, карбункул, абсцесс (возбудитель *S. aureus*) — левофлоксацин — внутрь или в/в по 0,5 г 1 раз в сутки;
- рожа (*Streptococcus pyogenes*) — левофлоксацин — внутрь, в/в по 0,5-1,0 г 1 раз в сутки;
- целлюлит, флегмона (*Streptococcus pyogenes*, *S. aureus*), реже — грамотрицательные бактерии — левофлоксацин — внутрь или в/в по 0,5 г 1 раз в сутки.

Эмпирическое лечение антибиотиками первичных некротизирующих инфекций:

- пиомиозит (*S. pyogenes*, *S. aureus*, реже — *Enterobacteriaceae*) — левофлоксацин — в/в по 0,75-1 г 1 раз в сутки;
- мионекроз (*Clostridium perfringens*) — левофлоксацин — в/в по 0,75-1 г 1 раз в сутки + клиндамицин — в/в по 0,6-0,9 г 3 раза в сутки;
- инфекция после укуса человеком или животными (*Streptococcus spp.*, *Staphylococcus epidermidis*, *S. aureus*, *Corynebacterium spp.*, *E. corrodens*, *P. multocida*, *Bacteroides spp.*, *Peptostreptococcus spp.*) — левофлоксацин — в/в по 0,5-0,75 г 1 раз в сутки + метронидазол — в/в по 0,5 г 3 раза в сутки.

Антибиотикотерапия области хирургического вмешательства: при поверхностных ИОХВ (инфекции области хирургического вмешательства), вызванных *S. aureus*, *S. pyogenes* (реже — *Enterobacteriaceae*) — левофлоксацин — в/в или внутрь по 0,5-0,75 г 1 раз в сутки; при глубоких ИОХВ у пациентов без сепсиса (*S. aureus*, *S. pyogenes*, *Enterobacteriaceae*, *Bacteroides spp.*, *Peptostreptococcus spp.*, реже — *P. aeruginosa*) используют левофлоксацин — в/в по 0,5-0,75 г 1 раз в сутки + метронидазол — в/в по 0,5 г 3 раза в сутки. При глубоких ИОХВ у пациентов с тяжелым сепсисом (ПОН) или шоком используют левофлоксацин — в/в по 1 г 1 раз в сутки + линезолид — в/в по 0,6 г 1 раз в сутки.

Тактика эмпирической антибактериальной терапии у больных с гнойно-некротическими формами диабетической стопы следующая:

- умеренная (степень 3) — лечение в стационаре, пациенты получают антибиотики: левофлоксацин — в/в по 0,75-1 г 1 раз в сутки ± метронидазол — в/в по 0,5 г 3 раза в сутки
- +остеомиелит — фторхинолон (ципрофлоксацин, или офлоксацин, или левофлоксацин) ± клиндамицин — в/в по 0,6 г 4 раза в сутки ± рифампицин — в/в или внутрь по 0,3 г 2 раза в сутки, линезолид — в/в или внутрь по 0,6 г 2 раза в сутки ± фторхинолон [15].

Использование в гастроэнтерологии. В настоящее время появились публикации об эффективном использовании ЛФ при лечении язвенной болезни желудка и 12-перстной кишки, особенно это актуально при неэффективности первой и второй линии терапии. Причина очевидна: *Helicobacter pylori* в настоящее время резистентен ко многим антибиотикам.

При метаанализе европейских рекомендаций

Saad B. и соавт. сделали вывод, что 10-дневная тройная терапия (ЛФ + амоксициллин + ИПП) превосходит эффективность 7-дневной квадротерапии (висмут + тетрациклин + метронидазол + ИПП).

Giannini E.G. и соавт. подтвердили, что ЛФ может быть эффективно использован в дозе 500 мг 2 раза в сутки в течение 4 или 7 дней [11].

На рынке Украины широко применяется Левоцин-Н (левофлоксацин), который выпускается украинской компанией Nikopharm во флаконах для в/в инъекций в дозировке 100 мг — 500 мг и 150 мг — 750 мг. Качество подтверждено GMP, наличие полиэтиленовой упаковки обеспечивает удобство в применении и безопасность. Высокий уровень эффективности препарата Левоцин-Н позволяет рекомендовать его для лечения больных, страдающих респираторными заболеваниями, с целью профилактики и постоперационных осложнений, воспаления мочевыводящих путей, мягких тканей и острых синуситов, хронического бактериального простатита, язвенной болезни желудка и 12-перстной кишки.

Список использованной литературы

1. Дорофеев С.Д. Применение левофлоксацина в урологической практике // *Гострі та невідкладні стані у практиці лікаря*. — 2013. — № 1.
2. Березняков И.Г. Левофлоксацин при лечении бактериальных инфекций: настоящее и будущее // *Хвороби та антибіотики*. — 2010. — № 1 (03).
3. Яковлев С.В. Место фторхинолонов в лечении бактериальных инфекций // *Русс. мед. журнал*. — 2003. — № 11 (8).
4. Яковлев С.В. Значение левофлоксацина при респираторных и урогенитальных инфекциях в амбулаторной практике // *Русский медицинский журнал*. — 2006. — № 4.
5. Инструкция препарата «Левоцин-Н».
6. Юдина Л.В. Левофлоксацин — альтернативный препарат для лечения пациентов с инфекционным обострением ХОЗЛ // *Здоровье Украины*. — 2018. — № 3 (424).
7. Мамчур В.И. Фармакологические грани левофлоксацина // *Семейная медицина*. — 2017. — № 2 (70).
8. Юдина Л.В. Место респираторных фторхинолонов в лечении больных негоспитальной пневмонией на амбулаторном этапе // *Здоровье Украины*. — 2018. — № 3.
9. Симонов С.С. Негоспитальная пневмония: классификация, диагностика, лечение // *Український медичний часопис*. — 2011. — № 2 (82).
10. Бабушкина А.В. Левофлоксацин. Аспекты клинического проявления // *Український медичний часопис*. — 2010. — № 2 (76).
11. Lund V, Gwaltney J., Baquero F., Echols R. et al. Infectious rhinosinusitis in adults: classification, etiology and management // *J. Ear. Nose Throat*. — 1997. — Vol. 76. — P. 22.
12. Левофлоксацин в урології: огляд сучасних рекомендацій // *Здоров'я України*. — 2016. — № 1 (5).
13. Фомин П.Д. Применение левофлоксацина в абдоминальной хирургии // *Український хіміотерапевтичний журнал*. — 2010. — № 1 (2-3).
14. Белобородов В.Б. Проблемы антибактериальной терапии в лечении инфекционных осложнений в хирургии // *Consilium medicum*. — Хирургия. — 2009.
15. Гельфанд Б.Р. Хирургические инфекции кожи и мягких тканей. Российские национальные рекомендации. 2-е перераб. и доп. изд. — М., 2015.

Надійшла до редакції 04.07.2018

CLINICAL USE OF THE MEDICINAL PRODUCT LEVOCIN-N

E.V. Suprun

Abstract

The present review article shows us the results of administration of 3rd generation fluoroquinolones (Levocrin-N) in anesthesiology, surgery, traumatic surgery, gastroenterology and other medical fields. Analysis of the clinical use of Levocrin-N applied to treat the number of diseases demonstrates its high efficiency and absence of complications and it also proves that this product can be recommended for wide use among the clinicians.

Keywords: fluorquinolones, levofloxacin, pneumonia, treatment, Levocrin-N.



ХІ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ «СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ РАЦИОНАЛЬНОГО ПИТАНИЯ» — КРУПНЕЙШЕЕ СОБЫТИЕ В ОТЕЧЕСТВЕННОЙ ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИИ

Крупнейшим событием этого года в отечественной гастроэнтерологии стала XI научно-практическая конференция «Современные аспекты рационального питания», которая состоялась 17-18 мая в Киеве. Конференция является ежегодным мероприятием и успешно проходит в этом году уже в одиннадцатый раз и служит площадкой для общения, обмена опытом и для эффективного решения непростых задач, стоящих перед специалистами в области гастроэнтерологии и диетологии. Место проведения мероприятия — конференц-холл «Депо» по адресу ул. Антоновича, 50. Организаторами конференции выступили Министерство здравоохранения Украины, Национальная медицинская академия последиplomного образования имени П.Л. Шупика, Ассоциация диетологов Украины и Группа компаний «МедЭксперт».

Научно-практическая конференция «Современные аспекты рационального питания» традиционно рассматривает самые актуальные тенденции в гастроэнтерологии и практической диетологии. В работе конференции приняли участие ведущие специалисты Украины в области гастроэнтерологии и диетологии, а также специалисты по здоровому питанию, эндокринологи, педиатры, неврологи, семейные врачи, генетики и косметологи.

Участники конференции получили возможность на протяжении двух дней послушать лекции экспертов, принять активное участие в дискуссиях и мастер-классах. Благодаря партнерам мероприятия участники могли попробовать вкусные, а главное полезные коктейли и снеки, которые соответствуют принципам здорового питания.

Основные направления работы конференции:

- информационно-образовательные возможности способствования здоровому выбору в питании;
- новые направления науки о питании и актуальные вопросы практической диетологии;

- влияние диет и продуктов питания на здоровье и течение заболевания;
- поведение и привычки питания и риски опасности для здоровья;
- спортивное питание, микроэлементы и витамины;
- роль микробиома кишечника в развитии патологии внутренних органов;
- возможности коррекции композиции кишечной микробиоты;
- совершенствование диетотерапии и комплексного лечения функциональной гастроэнтерологической патологии;
- диетотерапия в комплексном лечении функциональной гастроэнтерологической патологии.

В рамках конференции работала выставочная экспозиция, представляющая современные лекарственные препараты, лечебное и оздоровительное питание.

Все участники конференции получили сертификаты национального образца от Ассоциации диетологов Украины.

<http://www.medkniga.kiev.ua>

GO

Свінціцький А.С.

**Діагностика та лікування
ревматичних захворювань**

навчальний посібник

У навчальному посібнику представлено класичні та сучасні відомості про етіологію, патогенез, класифікацію, клінічну картину, алгоритми діагностики і лікування ревматичних захворювань.

Видання розраховане на терапевтів, лікарів загальної практики — сімейної медицини, ревматологів, ортопед-травматологів, слухачів курсів спеціалізації та передатестаційних циклів, лікарів-інтернів та студентів старших курсів вищих медичних навчальних закладів III-IV рівня акредитації.



Катеренчук І.П., Циганенко І.В.

**Ендотеліальна дисфункція
та кардіоваскулярний ризик:**

причини, механізми розвитку, клінічні прояви, лікування і профілактика

У монографії висвітлені новітні уявлення про функції ендотелію, процес синтезу ендотелієм біологічно активних речовин, біологічна роль оксиду азоту, проаналізовано фактори, які позитивно впливають на ендотелій.

Детально охарактеризовані умови, що є несприятливими для функціонування ендотелію, визначені провідні механізми розвитку та характеристики ендотеліальної дисфункції, її роль у розвитку кардіоваскулярного ризику.



Гострі та невідкладні стани в неврології: навчальний посібник. Погорелов О.В.	NEW
Діагностика та лікування ревматичних захворювань: навчальний посібник. Свінціцький А.С.	NEW
Гиперчувствительность к лекарственным препаратам. Руководство для врачей. Кайдашев И.П.	NEW
Инфаркт миокарда — не вырок! Катеренчук И.П.	NEW
Сучасні технології та методи кардіореабілітації. Швед М.І., Левицька Л.В.	
Діагностичні алгоритми в неврології. Яворська Н.П., Гриб В.А., Смілевська В.В., Генік С.І.	
Антимікробна терапія в оториноларингології. Науменко О.М., Задорожня А.Г., Юрочко Ф.Б.	
Актуальна гінекологія: від лікаря до пацієнта. Ткачук Т.Є.	
Клінічне тлумачення і діагностичне значення лабораторних показників у клініці внутрішньої медицини. Катеренчук І.П.	
Краткое пособие к клиническому исследованию больного. Сокол М.С.	
Проблема боли в общеврачебной практике. Лысенко Г.И.	
Діагностика та лікування хвороб нирок. Свінціцький А.С., Мойсеєнко В.О.	
Діагностика та лікування поширених захворювань органів травлення. Свінціцький А.С.	
Избранные вопросы амбулаторной кардиологии. Корниенко С.И.	
Основні синдроми й методи обстеження в пульмонології та фізіотерапії. Тодоріко Л.Д., Бойко А.В.	

Как избежать сердечно-сосудистых катастроф. Коваленко В.В.	NEW
Этюды о природе человека. Мечников И.И.	
Цицурін Федір Степанович: погляд крізь сторіччя. Дземан М.І.	
Мое водолечение. Кнейп С.	
Анатомия стресса. Ганс Селье и его последователи	

Замовити книги можна за телефоном (044) 485-15-86, на сайті www.medkniga.kiev.ua або в книгарнях за адресами:

Вінниця	Магазин «Дім книги», вул. Інтернаціональна, 3/2. Тел. 0-432-65-65-99.
Житомир	Магазин «Світ книг», вул. Київська, 17/1. Тел. 0-412-47-27-52.
Запоріжжя	Книгарня «Медична книга», вул. Сталеварів, 31-Б (ЗДМУ). Тел. 0-612-220-72-27; 0-66-292-43-75.
Івано-Франківськ	Книгарня «Академія», пл. Ринок, 14. Тел. 0-342-77-86-25.
Кропивницький	Магазин «Книжковий світ», вул. Набережна, 11. Тел. 0-522-24-94-64.
Конотоп	Магазин «Книголюб», пл. Миру, 1. Тел. 0-5447-2-35-01.
Лебедин	Магазин «Книголюб», пл. Інтернаціональна, 4-А. Тел. 0-5445-2-12-36.
Луцьк	Магазин «Знання», пр. Волі, 41. Тел. 0-332-77-00-46.
Львів	Магазин «Медична книга», вул. Пекарська, 69-А (хол стоматологічного центру). Тел. 0-32-240-30-45, 0-97-994-78-23. Книгарня «Ноти», пр. Тараса Шевченка, 16. Тел. 0-32-261-19-64. Магазин «Дім книги», пл. Міцкевича, 8. Тел. 0-32-235-70-04.
Миколаїв	Магазин «Будинок книги», вул. Радянська, 3-А. Тел. 0-512-37-29-82.
	Магазин «Кобзарь», пр. Леніна, 122. Тел. 0-512-55-20-07.
Одеса	Магазин «Бібліомед», вул. Базарна, 61. Тел. 0-97-795-44-84.

Полтава	Книжковий кіоск, вул. Шевченка, 23 (УМКА). Тел. 050-857-97-37.
Рівне	Книгарня «Дружба», Майдан Незалежності, 5. Тел. 0-362-26-15-97.
Ромни	Магазин «Книголюб», вул. Соборна, 8-А. Тел. 0-5448-2-26-44.
Суми	Супермаркет «Книголюб», вул. Козацький Вал, 1. Тел. 0-542-22-53-00.
Тернопіль	Магазин «Дім книги», вул. Й. Сліпого, 1. Тел. 0-352-43-03-71. Магазин «Дім книги», вул. Коперніка, 19. Тел. 0-352-43-01-39.
Ужгород	Магазин «Книги», пр. Свободи, 3. Тел. 0-50-673-47-02.
Харків	Книжковий магазин, вул. Корчагинців, 58 (ХМАПО). Тел. 0-66-749-75-22. Магазин «Учбова книга», вул. Декабристів, 22. Тел. 0-552-22-26-10.
Херсон	Магазин «Учбова книга», вул. І. Кулика, 135. Тел. 0-552-34-22-90. Магазин «Учбова книга», вул. 40-річчя Жовтня, 27, 1-й поверх (ХДУ).
Хмельницький	Магазин «Книжковий світ», вул. Подільська, 25. Тел. 0-382-70-45-45.
Черкаси	Магазин «Дім книги», вул. Грушевського, 50. Тел. 0-382-70-40-04.
Чернівецький	Магазин «Світ», вул. Байди Вишневецького, 38. Тел. 0-472-36-03-37.
Чернівці	Магазин «Лучаферул», вул. Ольги Кобилянської, 39. Тел. 0-67-372-33-09.
Чернігів	Магазин «Підручники», вул. Вороб'євського, 29. Тел. 0-462-61-40-21.
Шостка	Магазин «Книголюб», вул. Комуністична, 1. Тел. 0-5449-7-07-66.



Конгрес буде проходити в НСК «Олімпійський» (вул. Велика Васильківська, 55 — метро Олімпійська, Палац спорту)

Адреса оргкомітету: 03151, Київ-151, вул. Народного ополчення, 5, ДУ «ННЦ «Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска» НАМНУ,

Оргкомітет XIX Національного Конгресу кардіологів України, тел. для довідок: 249-70-03, факс: 249-70-03, 275-42-09, E-mail: orgmetod2017@gmail.com, сайт: www.strazhesko.org.ua

Вельмишановний(а) колего!

**26-28 вересня 2018 року в м. Києві
буде проходити XIX Національний конгрес
кардіологів України і я запрошую Вас до
активної участі у ньому**

Цьогорічною тематикою Конгресу буде серцево-судинні захворювання: від профілактики до лікування.

В рамках Конгресу будуть проходити пленарні засідання, на яких будуть представлені лекції відомих вітчизняних та зарубіжних вчених, секційні засідання, майстер-класи, симпозиуми, семінари, де будуть висвітлені основні питання сучасної кардіології та можливості лікування пацієнтів.

Уже стало доброю традицією проведення Спільного засідання Європейського товариства кардіологів та Асоціації кардіологів України, а також Українсько-Французького мітингу 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 XIX Національного конгресу кардіологів України. Чекаємо від Вас пропозицій в формуванні програми та тези доповідей на адресу оргкомітету.

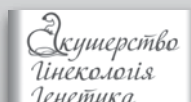
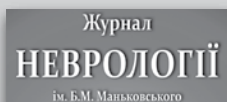
З повагою,
Президент Асоціації кардіологів України,
Віце-президент НАМН України
академік НАМН України,
професор В.М. Коваленко

Безкоштовна передплата на електронну версію журналу

ШАНОВНІ КОЛЕГИ!

Для того, щоб оформити БЕЗКОШТОВНУ передплату на електронну версію будь-якого журналу Видавничого дому «МЕДКНИГА», необхідно:

1. Надіслати свій e-mail на нашу електронну адресу med_peredplata@ukr.net
2. Вказати назву журналу, який би Ви хотіли отримувати:
 - «Практикуючий лікар»
 - «Акушерство. Гінекологія. Генетика»
 - «Ендокринологія»
 - «Журнал Неврології» ім. Б.М. Маньковського
3. Вказати Ваше прізвище, ім'я та спеціальність.
4. Вказати Ваш контактний номер телефону.





СВІНЦІЦЬКИЙ АНАТОЛІЙ СТАНІСЛАВОВИЧ (ДО 70-РІЧЧЯ ВІД ДНЯ НАРОДЖЕННЯ)

2 травня 2018 року виповнилося 70 років від дня народження головного редактора науково-практичного видання «Практикуючий лікар», завідувача кафедри внутрішніх хвороб стоматологічного факультету Національного медичного університету імені О.О. Богомольця, доктора медичних наук, професора Анатолія Станіславовича Свінціцького.

Народився Анатолій Станіславович на Житомирщині. У 1963 році після закінчення з похвальною грамотою 8-ми класів школи вступив до Житомирського фармацевтичного училища. В 1966 році у рамках виробничої практики брав участь в науковій експедиції з вивчення поширення осоки парвської (*Carex brevicollis*) на Поділлі.

В 1967 році після закінчення з відзнакою училища був призваний до лав армії. Спочатку службу проходив у навчальному підрозділі в Чернігові, а з грудня 1967 року — у Ленінграді (нині — Санкт-Петербург) на посаді начальника аптеки однієї з військових частин. Саме в цей період під впливом спілкування з військовими медиками і спостереження за їх роботою у нього формується рішення стати лікарем.

В 1969 році Анатолій Станіславович вступає до Київського медичного інституту (нині — Національний медичний університет імені О.О. Богомольця) на лікувальний факультет. Уже з першого курсу відмінне навчання поєднує з активною роботою в студентських громадських організаціях і наукових гуртках. Після завершення 4-го курсу він проходив виробничу практику в клініці медичного факультету Лейпцизького університету (Німецька Демократична Республіка).

В 1975 році А.С. Свінціцький отримав диплом про вищу освіту з відзнакою, був занесений до Золотої книги пошани та рекомендований на наукову роботу на кафедру госпітальної терапії № 2 (нині — кафедра внутрішніх хвороб стоматологічного факультету), яку очолював професор А.П. Пелешук. Цей видатний клініцист відіграв вирішальну роль в долі Анатолія Станіславовича: як у виборі за лікарський фах терапевтичного напрямку,

так і щодо становлення як лікаря, педагога та вченого. З того часу в стінах рідної alma mater він понад 40 років успішно займається науковою, навчально-методичною, лікувально-консультативною, виховною та громадською роботою.

Під час навчання в клінічній ординатурі Анатолій Станіславович почав роботу над кандидатською дисертацією на тему: «Функциональное состояние миокарда и его изменения в процессе лечения у больных инфекционно-аллергической формой бронхиальной астмы», яку успішно захистив у 1981 році.

В 1977 році він обраний на посаду асистента, у 1985 році — доцента, а з 1990 року — завідувач кафедри. У 1981-1987 роках працював заступником декана I лікувального факультету.

В 1991 році захистив докторську дисертацію на тему: «Состояние гастродуоденальной системы при основных ревматических заболеваниях», а у 1995 році йому було присвоєно вчене звання «професор».

У вересні 2005 року професор А.С. Свінціцький призначений деканом з інтернатури та підвищення кваліфікації лікарів, а з березня 2008 року по лютий 2013 року обіймав посаду проректора з науково-педагогічної, лікувальної роботи та післядипломної освіти Національного медичного університету імені О.О. Богомольця.

Нині Анатолій Станіславович є відомим в Україні та за її межами вченим у низці галузей внутрішньої медицини (ревматології, гастроентерології, пульмонології) та педагогіки вищої медичної освіти. Він проявив себе як здібний, цілеспрямований вчений-клініцист, який є гідним продовжувачем славетних традицій київської

школи терапевтів. Наукові роботи професора А.С. Свінціцького характеризуються оригінальністю, високим методичним рівнем і прикладним значенням.

Основні його наукові дослідження стосуються вивчення особливостей виникнення та перебігу патології органів шлунково-кишкового тракту в умовах супутнього ураження опорно-рухового апарату та дії радіоактивного чинника, а також розробки сучасних алгоритмів діагностики та лікування цих коморбідних станів. Він першим описав особливості ураження слизової оболонки шлунка у хворих на ревматоїдний артрит.

Анатолій Станіславович одним із перших у вітчизняній медичній науці та практиці започаткував вивчення гастропатій, асоційованих із прийманням нестероїдних протизапальних препаратів, й донині продовжує вказаний напрям.

Під його керівництвом виконані науково-дослідні роботи прикладного значення, результати яких дали можливість підвищити ефективність лікування ерозивно-виразкових уражень верхніх відділів травного тракту, зменшити частоту ускладнень фармакотерапії ревматичних захворювань у хворих із супутньою гастродуоденальною патологією, удосконалити діагностику та здійснювати диференційоване лікування гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби та патологічного гастроєзофагеального рефлюксу, модифікувати морфологічний метод виявлення Н. pylori, оптимізувати діагностику та терапію ерозій шлунка при захворюваннях жовчних шляхів, розробити ефективні стратегії ведення пацієнтів з різними типами функціональної диспепсії, покращити результати лікування осіб з артеріальною гіпертензією у поєднанні з хронічною ішемією мозку тощо.

У доробку Анатолія Станіславовича понад 850 наукових праць, в т.ч. 64 підручники, монографії, навчальні посібники, довідники, 35 патентів. Основними з них є такі: підручники «Внутрішня медицина» (українською (2008, 2009) і російською (2008, 2010) мовами), «Фармакотерапія» (2012), «Сімейна медицина» (українською (2013), російською (2015), англійською (2016) мовами), «Внутрішня медицина: поради лікарю загальної практики» (2014), посібники «Госпітальна терапія. Частина I (пульмонологія, кардіологія, ревматологія)» (1993), «Госпітальна терапія. Частина II (гастроентерологія, нефрологія, гематологія)» (1994), «Енциклопедія сімейного врача» (1995), «Гастроентерологія» (1995), «Нефрологія» (1995), «Ревматологія» (1996), «Фармакотерапевтичний справочник гастроэнтеролога» (2000), «Рецептурный справочник врача» (2003), «Внутрішні хвороби: навчальний посібник у 10 частинах» (2004), «Діагностика та лікування поширених захворювань органів травлення» (2004, 2007), «Ревматичні хвороби та синдроми» (2006),

«Рациональная диагностика и фармакотерапия заболеваний органов дыхания» (2007, 2013), «Діагностика та лікування захворювань системи крові» (2010), «Пороки серця в практиці сімейного лікаря» (2010), «Практикум з внутрішньої медицини» (2010), «Гастроєзофагеальна рефлюксна хвороба» (2011), «Жовчний рефлюкс у клінічній практиці» (2012), «Діагностика та лікування хвороб нирок» (2014), «Діагностика та лікування ревматичних захворювань» (2017), монографії «Кардиопротекторы» (2005), «Феномен академічної школи Вадима Миколайовича Іванова» (2009), «Остеоартроз: генезис, діагностика, лікування» (2009), «Псориатический артрит (вопросы генезиса, диагностика и лечение)» (2009), «Нестероїдні протизапальні препарати: ефективність, доступність і прийнятність для пацієнта» (2011), «Патріарх київської школи внутрішньої медицини Анатолій Петрович Пелешук (до 100-річчя від дня народження)» (2013), «Лікар світлої мудрості (до 100-річчя від дня народження Анатолія Петровича Пелешука): біобібліографічний показчик» (2013), «Синдром раздраженного кишечника: от патогенеза к лечению» (2014) тощо. Крім того, професор А.С. Свінціцький є співавтором і головним редактором порталу для лікарів «eMPendium: внутрішні хвороби» (<http://empendium.com/ua>), розробником Державного формуляру лікарських засобів і низки медико-технологічних документів за темами: «Гастроєзофагеальна рефлюксна хвороба», «Хронічний панкреатит», «Пептична виразка шлунка і дванадцятипалої кишки», «Неалкогольна жирова хвороба печінки», «Алкогольна хвороба печінки», «Аутоімунний гепатит», «Цироз печінки та його ускладнення», «Ревматоїдний артрит» тощо.

Він створив потужну терапевтичну школу. Під його безпосереднім керівництвом підготовлено та захищено 4 докторські й 27 кандидатських дисертаційних робіт, нині виконуються 2 докторські та 4 кандидатські дисертації.

Анатолій Станіславович бере активну участь у громадській роботі. Наразі він є головою Українського товариства лікарів польського походження при Спільці поляків України, членом Президії Асоціації ревматологів України, Правління Українського товариства терапевтів, проблемної комісії МОЗ та НАМН України «Гастроентерологія», консультативно-експертної групи з розробки розділу «Ревматологія. Лікарські засоби» Державного формуляру лікарських засобів, спеціалізованих вчених рад Д 26.616.01 з кардіології та ревматології при ДУ «Національний науковий центр «Інститут кардіології імені М.Д. Стражеска» НАМН України» і Д 26.003.08 з внутрішніх хвороб, гастроентерології, кардіології та ревматології при Національному медичному університеті імені О.О. Богомольця. Окрім цього, протя-

гом багатьох років професор А.С. Свінціцький був консультантом Державного експертного центру МОЗ України, членом Центрального формулярного комітету МОЗ України, Координаційної ради з післядипломної освіти МОЗ України, робочої групи МОЗ України з підготовки та проведення в Україні фінальної частини чемпіонату Європи 2012 року з футболу, підкомісії з післядипломної медичної освіти Науково-методичної комісії післядипломної освіти МОН України, Координаційної ради з науки та інновацій за напрямом «Науки про життя, нові технології профілактики та лікування найпоширеніших захворювань» Державного агентства з питань науки, інновацій та інформатизації України, Правління Спільки поляків України і Товариства житомирян тощо.

З 1999 року Анатолій Станіславович є координатором навчальної програми спільного проекту МОЗ України та благодійного фонду «Діти Чорнобиля» федеральної землі Нижня Саксонія (Федеративна Республіка Німеччина). За роки співпраці Україна безкоштовно отримала 150 апаратів ультразвукової діагностики, у межах проекту під керівництвом А.С. Свінціцького спільно з німецькою стороною здійснено підготовку понад 1700 фахівців з ультразвукової діагностики.

Протягом 2003-2006 років він був позаштатним консультантом Комітету Верховної Ради України з питань охорони здоров'я, материнства і дитинства. Брав участь у розробці низки законопроектів з питань медицини, організував поїздку делегації Верховної Ради України до Варшави для ознайомлення з досвідом роботи лікарського самоврядування у системі лікарських палат Республіки Польща. Нині підтримує тісні наукові та творчі зв'язки з навчальними, науковими і лікувальними закладами багатьох країн світу.

Професор А.С. Свінціцький є головним редактором науково-практичного видання «Практикуючий лікар», а також членом редакційних рад та колегій багатьох інших медичних журналів: «Medycyna Praktyczna» (Республіка Польща), «Reumatologia/Rheumatology» (Республіка Польща), «Developmental Period Medicine (Medycyna Wieku Rozwojowego)» (Республіка Польща), «Ginekologia i Położnictwo» (Республіка Польща), «Український ревматологічний журнал», «Український пульмонологічний журнал», «Сучасна гастроентерологія», «Гастроентерологія», «Запорізький медичний журнал», «Східноєвропейський журнал внутрішньої та сімейної медици-

ни», «Актуальні проблеми нефрології», «Клінічна фармація», «Сучасні інфекції», «Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція», «Клиническая инфектология и паразитология», «Літопис травматології та ортопедії», «Сучасні аспекти військової медицини», «Львівський клінічний вісник», «Український науково-медичний молодіжний журнал» тощо.

За вагомий внесок у розвиток медичної науки і практики та високий професіоналізм його обрано дійсним членом Польської академії медицини (1998), Всесвітньої академії медицини імені Альберта Швейцера (1999), Академії наук вищої школи України (2007) та відзначено премією імені Ф.Г. Яновського НАН України (1997), нагрудним знаком «Відмінник освіти України» (1998), подяками голови Київської міської державної адміністрації (2001) і Варшавської лікарської палати (2015), почесними грамотами Київського міського голови (2002), Міністерства охорони здоров'я України (2004, 2007, 2009), голови Житомирської обласної державної адміністрації (2005), відзнаками Київського міського голови «Знак Пошани» (2004), «Fellow Royal Scientist» Міжнародної колегії кардіологів (2010), «Гордість медицини України» Українського медичного клубу (2016), медалями «В честь 1500-летия г. Киева» (1981), імені Альберта Швейцера (1998), імені М.Д. Стражеска «За заслуги в охороні здоров'я» НАМН України (2001), Миру в пам'ять про Нагасакі Всесвітньої академії медицини імені Альберта Швейцера (2005), імені Є. Москви Варшавської лікарської палати (2011), імені д-ра Вл. Беганського Ченстоховського лікарського товариства (2011), «Laudabilis» Варшавської лікарської палати (2013), «Gloria Medicinae» Польського лікарського товариства (2013), «Gratiarum Actio» Польського ревматологічного товариства, Інституту ревматології у Варшаві, журналу «Reumatologia/Rheumatology» (2013), Міжнародною премією суспільної довіри «Golden OTIS» (2013), Кавалерським хрестом ордену «За заслуги перед Республікою Польща» (2014) тощо.

Редколегія науково-практичного видання «Практикуючий лікар», колектив кафедри внутрішніх хвороб стоматологічного факультету Національного медичного університету імені О.О. Богомольця, колеги, учні, друзі щиро вітають Анатолія Станіславовича з ювілеєм і бажають йому міцного здоров'я, невичерпної енергії, успіхів, добра та благополуччя на довгі роки!