

ПРАКТИКУЮЧИЙ ЛІКАР

ПРАКТИКУЮЩИЙ ВРАЧ
THE PRACTITIONER

Журнал заснований у 2012 році
Свідоцтво про державну реєстрацію серія KB №18599-7399 Р від 18.01.2012 р.

ПРАКТИКУЮЧИЙ ЛІКАР

№ 1 (9), 2014

Заснований у 2012 році

**Періодичність виходу –
4 рази на рік**

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

Усі права стосовно опублікованих статей залишаються за редакцією. Відповідальність за добір та викладення фактів у статтях несуть автори. Передрук можливий із посиланням на джерело. До друку приймаються рецензовані наукові матеріали, які відповідають вимогам до публікації у виданні.

*Підписано до друку 04.03.2014 р.
Формат 60х84 1/8. Друк офсетний.
Папір крейдяний. Наклад 13000 прим.*

**Видається за наукового сприяння
НМУ ім. О.О. Богомольця.
Рекомендовано до друку Вченою радою
медичного факультету №1
НМУ ім. О.О. Богомольця,
протокол №5 від 03.03.2014**

Адреса редакції:

Кафедра внутрішньої медицини №3
НМУ ім. О.О. Богомольця,
вул. Ю. Коцюбинського, 9, м. Київ, 04053.
Телефон: (044) 486-49-80, 486-19-55
Факс: (044) 486-56-29
E-mail: sasnmu@mail.ru,
svintsitskyi@gmail.com,
vm3@nmu.kiev.ua

Видавець ПП Медкнига

вул. Фрунзе, 160А, м. Київ, 04073

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. Влас

(093) 701-22-93

Відділ передплати

Т.О. Деркач

(093) 827-54-57

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.
Борисенко А.В.
Бульда В.І.
Венцківський Б.М.
Гиріна О.М.
Голубовська О.А.
Дзедман М.І.
Долженко М.М.
Дудар Л.В.
Жарінов О.Й.
Журавльова Л.В.
Заремба Є.Х.
Захараш М.П.
Колесникова І.П.
Коломоець М.Ю.
Крамарьов С.О.
Кужко М.М.
Маньковський Б.М.

Мельник В.С.
Мойсеєнко В.О.
Напрєєнко О.К.
Никула Т.Д.
Павленко Р.І.
Пасечніков С.П.
Петренко В.І.
Селюк М.М.
Соколова Л.І.
Степаненко В.І.
Ткач С.М.
Тяжка О.В.
Хайтович М.В.
Чернобровий В.М.
Чешук В.Є.
Чухрієнко Н.Д.
Щербиніна М.Б.
Яременко О.Б.

Відповідальний секретар: Свінціцький І.А.

РЕДАКЦІЙНА РАДА

Біловол О.М.
Єфімов А.С.
Коваленко В.М.
Майданник В.Г.
Нетяженко В.З.
Пиріг Л.А.
Фомін П.Д.
Синяченко О.В.
Фомін П.Д.
Чайковський Ю.Б.
Чекман І.С.

Широбоков В.П.
Дегенгардт Ф. (Німеччина)
Зінчук В.В. (Білорусь)
Кухаж Е. (Польща)
Макаревич А.Е. (Білорусь)
Мусял Я. (Польща)
Рапопорт С.І. (Росія)
Сорока М.Ф. (Білорусь)
Хоростовська-Винітко Й.
(Польща)

ПЕРЕДОВА

А.С. Свінціцький. Сучасні засади діагностики та лікування бронхіальної астми в осіб похилого віку 5

КАРДІОЛОГІЯ

Є.Х. Заремба, О.М. Голик, Н.О. Рак. Клінічний випадок вазоренальної гіпертензії, зумовленої стенозом правої та лівої ниркових артерій на ґрунті фібромускулярної дисплазії 11

Т.С. Міщенко, К.В. Харіна, Г.В. Лінська. Вторинна профілактика в пацієнтів із лакунарними інфарктами 15

УНІФІКОВАНИЙ КЛІНІЧНИЙ ПРОТОКОЛ первинної, екстреної та вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги (2012). АРТЕРІАЛЬНА ГІПЕРТЕНЗІЯ (продовження) 20

ЗАХВОРЮВАННЯ ОРГАНІВ ТРАВЛЕННЯ

Н.Б. Губергриц, Г.М. Лукашевич, О.А. Голубова. Рациональный подход к лечению сочетанных функциональных заболеваний органов пищеварения 25

Л.В. Журавльова, Т.А. Моїсеєнко. Функціональний стан жовчного міхура у хворих на метаболічний синдром залежно від особливостей раціону 32

ЕНДОКРИНОЛОГІЯ

Д.Г. Коньков, Г.Д. Коньков. Современные аспекты медикаментозного лечения гирсутного синдрома: сравнительный анализ между антиандрогенными препаратами (обзор) 37

М.В. Власенко. Інсулінотерапія при цукровому діабеті. Типові помилки практикуючого лікаря 46

ЗАХВОРЮВАННЯ ОПОРНО-РУХОВОГО АПАРАТУ

А.С. Свінціцький. Роль місцевої терапії в лікуванні хворих на остеоартроз 50

І.П. Катеренчук, Т.І. Яромола. Гострий і хронічний суглобовий біль: оптимізація терапії нестероїдними протизапальними засобами в загальнолікарській практиці 53

НЕВРОЛОГІЯ

А.М. Харламова, Е.В. Лазарева, А.С.Мельниченко, Г.А. Городник. Диалипон в комплексной терапии у пациентов с острыми нарушениями мозгового кровообращения по ишемическому типу 61

М.Г. Матюшко, О.О. Плетінка, А.В. Тимрієнко, Н.В. Ралець. Постгерпетична невралгія – правильний діагноз та оптимальне лікування (літературний огляд і власні дослідження) 66

В.М. Мардзвік, М.В. Мардзвік. Досвід застосування препарату Медітан у пацієнтів із вторинним синдромом неспокійних ніг 70

Н.В. Бобрик. Особливості поширеності розсіяного склерозу у світі: огляд літератури та результати власних досліджень на теренах Волинської області 74

ЗАХВОРЮВАННЯ ОРГАНІВ ДИХАННЯ

А. Makarevich, S. Lemiasheuskaya, A. Pochtavcev, A. Lemiasheuski, M. Nedzvedz. Respiratory muscles status changes during chronic obstructive pulmonary disease progression 79

ГІНЕКОЛОГІЯ

А.В. Бойчук, В.О. Худоб'як. Вірус простого герпесу як кофактор у розвитку дисплазій і ракових процесів шийки матки в жінок, які інфіковані вірусом папіломи людини (огляд) 89

ДЕРМАТОЛОГІЯ

Н.П. Красько, Н.Ю. Резниченко, Д.А. Равлюк, О.А. Левченко. Контактный дерматит в практике косметолога 93

КОМОРБІДНІ СТАНИ

І.А. Родионова, С.В. Скрипниченко, Т.С. Скрипниченко. Дифференциальная диагностика тромбоцитопений у пациентов с идиопатической тромбоцитопенической пурпурой и пациентов с ВИЧ-инфекцией (на примере клинических случаев) 97

ПІСЛЯДИПЛОМНА ОСВІТА

А.С. Свінціцький. Навчання лікарів упродовж професійного життя – вимога часу 101

ІСТОРІЯ МЕДИЦИНИ

М.І. Дземан. Федір Степанович Цицурін: погляд крізь сторіччя на постать першого київського професора-терапевта (частина II) 106

Медичні події 116

Передплата 120

ПЕРЕДОВА

А.С. Свінціцький. Сучасні засади діагностики та лікування бронхіальної астми в осіб похилого віку 5

КАРДІОЛОГІЯ

Є.Х. Заремба, О.М. Голик, Н.О. Рак. Клінічний випадок вазоренальної гіпертензії, зумовленої стенозом правої та лівої ниркових артерій на ґрунті фібромускулярної дисплазії 11

Т.С. Міщенко, К.В. Харіна, Г.В. Лінська. Вторинна профілактика в пацієнтів із лакунарними інфарктами 15

УНІФІКОВАНИЙ КЛІНІЧНИЙ ПРОТОКОЛ первинної, екстреної та вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги (2012). АРТЕРІАЛЬНА ГІПЕРТЕНЗІЯ (продовження) 20

ЗАХВОРЮВАННЯ ОРГАНІВ ТРАВЛЕННЯ

Н.Б. Губергриц, Г.М. Лукашевич, О.А. Голубова. Рациональный подход к лечению сочетанных функциональных заболеваний органов пищеварения 25

Л.В. Журавльова, Т.А. Моїсеєнко. Функціональний стан жовчного міхура у хворих на метаболічний синдром залежно від особливостей раціону 32

ЕНДОКРИНОЛОГІЯ

Д.Г. Коньков, Г.Д. Коньков. Современные аспекты медикаментозного лечения гирсутного синдрома: сравнительный анализ между антиандрогенными препаратами (обзор) 37

М.В. Власенко. Інсулінотерапія при цукровому діабеті. Типові помилки практикуючого лікаря 46

ЗАХВОРЮВАННЯ ОПОРНО-РУХОВОГО АПАРАТУ

А.С. Свінціцький. Роль місцевої терапії в лікуванні хворих на остеоартроз 50

І.П. Катеренчук, Т.І. Ярмола. Гострий і хронічний суглобовий біль: оптимізація терапії нестероїдними протизапальними засобами в загальнолікарській практиці 53

НЕВРОЛОГІЯ

А.М. Харламова, Е.В. Лазарева, А.С.Мельниченко, Г.А. Городник. Диалипон в комплексной терапии у пациентов с острыми нарушениями мозгового кровообращения по ишемическому типу 61

М.Г. Матюшко, О.О. Плетінка, А.В. Тимрієнко, Н.В. Ралець. Постгерпетична невралгія – правильний діагноз та оптимальне лікування (літературний огляд і власні дослідження) 66

В.М. Мардзвік, М.В. Мардзвік. Досвід застосування препарату Медітан у пацієнтів із вторинним синдромом неспокійних ніг 70

Н.В. Бобрик. Особливості поширеності розсіяного склерозу у світі: огляд літератури та результати власних досліджень на теренах Волинської області 74

ЗАХВОРЮВАННЯ ОРГАНІВ ДИХАННЯ

А. Makarevich, S. Lemiasheuskaya, A. Pochtavcev, A. Lemiasheuski, M. Nedzvedz. Respiratory muscles status changes during chronic obstructive pulmonary disease progression 79

ГІНЕКОЛОГІЯ

А.В. Бойчук, В.О. Худоб'як. Вірус простого герпесу як кофактор у розвитку дисплазій і ракових процесів шийки матки в жінок, які інфіковані вірусом папіломи людини (огляд) 89

ДЕРМАТОЛОГІЯ

Н.П. Красько, Н.Ю. Резниченко, Д.А. Равлюк, О.А. Левченко. Контактный дерматит в практике косметолога 93

КОМОРБІДНІ СТАНИ

І.А. Родионова, С.В. Скрипниченко, Т.С. Скрипниченко. Дифференциальная диагностика тромбоцитопений у пациентов с идиопатической тромбоцитопенической пурпурой и пациентов с ВИЧ-инфекцией (на примере клинических случаев) 97

ПІСЛЯДИПЛОМНА ОСВІТА

А.С. Свінціцький. Навчання лікарів упродовж професійного життя – вимога часу 101

ІСТОРІЯ МЕДИЦИНИ

М.І. Дземан. Федір Степанович Цицурін: погляд крізь сторіччя на постать першого київського професора-терапевта (частина II) 106

Медичні події 116

Передплата 120

CONTENTS

LEADING ARTICLE

- A.S. Svintsitskyi.* Current principles of diagnosis and treatment of bronchial asthma in the elderly 5

CARDIOLOGY

- Ye.Kh. Zaremba, O.M. Holyk, N.O. Rak.* Medical case of renovascular hypertension caused by stenosis of the left and right renal arteries on the basis of fibromuscular dysplasia 11
- T.S. Mishchenko, K.V. Kharina, H.V. Linska.* Secondary prevention in patients with lacunar infarctions 15
- UNIFIED CLINICAL PATHWAY** of primary, emergency and secondary (specialized) medical care (2012).
ARTERIAL HYPERTENSION (continued) 20

DISEASES OF THE DIGESTIVE SYSTEM

- N.B. Gubergriys, G.M. Lukashevich, O.A. Golubova.* Rational approach to the treatment of combined functional diseases of the digestive system 25
- L.V. Zhuravliova, T.A. Moiseienko.* Functional state of gallbladder in patients with metabolic syndrome according to diet 32

ENDOCRINOLOGY

- D.G. Konkov, G.D. Konkov.* Modern aspects of drug treatment of hirsutism: comparisons of different antiandrogens (review) 37
- M.V. Vlasenko.* Insulin therapy in diabetes mellitus. Practitioner's common mistakes 46

DISEASES OF THE MUSCULOSKELETAL SYSTEM

- A.S. Svintsitskyi.* Role of local therapy in treatment of patients with osteoarthritis 50
- I.P. Katerenchuk, T.I. Yarmola.* Acute and chronic articular pain: optimization of therapy in general practice by using nonsteroid anti-inflammatory drugs 53

NEUROLOGY

- A.M. Kharlamova, Ye.V. Lazareva, A.S. Melnichenko, G.A. Gorodnik.* Dialipon in combined therapy in patients with acute cerebrovascular accidents by ischemic type 61
- M.H. Matiushko, O.O. Pletinka, A.V. Tymriyenko, N.V. Ralets.* Postherpetic neuralgia: correct diagnosis and optimal treatment (literature review and personal observations) 66
- V.M. Mardzvik, M.V. Mardzvik.* Experience of use of the drug Meditan in patients with the restless legs syndrome ... 70
- N.V. Bobryk.* Features of prevalence of multiple sclerosis in the world: literature review and personal observations on the territory of Volyn region 74

DISEASES OF THE RESPIRATORY SYSTEM

- А.Э. Макаревич, С.С. Лемешевская, А.Ю. Почтавец, А.И. Лемешевский, М.К. Недзведзь.* Изменения состояния дыхательной мускулатуры при прогрессировании хронической обструктивной болезни легких 79

GYNECOLOGY

- A.V. Boichuk, V.O. Khydobiyak.* Herpes simplex virus as a cofactor in the development of dysplasia and processes of the cervix in women infected with human papillomavirus (review) 89

DERMATOLOGY

- N.P. Krasko, N.Yu. Reznichenko, D.A. Ravliuk, O.A. Levchenko.* Contact dermatitis in cosmetologist's practice 93

COMORBIDITIES

- I.A. Rodionova, S.V. Skrypnychenko, T.S. Skrypnychenko.* Differential diagnosis of thrombocytopenia in patients with idiopathic thrombocytopenic purpura and HIV-infected patients 97

POSTGRADUATE EDUCATION

- A.S. Svintsitskyi.* Training of doctors throughout professional life - time requirement 101

HISTORY OF MEDICINE

- M.I. Dzeman.* Fedir S. Tsytsurin: a view through the centuries on the figure of the first Kyiv professor-therapist (Part II) 106

MEDICAL EVENTS

SUBSCRIPTION 120

А.С. Свінціцький

Національний медичний
університет ім. О.О. Богомольця

СУЧАСНІ ЗАСАДИ ДІАГНОСТИКИ ТА ЛІКУВАННЯ БРОНХІАЛЬНОЇ АСТМИ В ОСІБ ПОХИЛОГО ВІКУ

Резюме

Сьогодні спостерігається значний ріст захворюваності на бронхіальну астму (БА), особливо серед осіб похилого віку, бронхолегенева система яких зазнає різних функціональних і морфологічних змін. Захворювання в багатьох випадках важко не лише діагностувати, а й лікувати через низку особливостей (множинність супутньої патології, стертість і неспецифічність проявів БА, виснаження адаптаційних механізмів, швидке погіршення стану при пізнорозпочатій терапії, частий розвиток ускладнень, спричинених як самою хворобою, так й лікуванням). Усе це необхідно обов'язково враховувати при веденні даної категорії хворих.

Ключові слова

Бронхіальна астма, особи похилого віку, клінічний перебіг, діагностика, лікування.

Останніми роками спостерігається значний ріст захворюваності на бронхіальну астму (БА). Причиною цієї негативної тенденції є підвищення алергійної реактивності населення через розвиток хімічної промисловості, забруднення довкілля, що збільшує контакт з алергенами та призводить до виникнення хронічних захворювань дихальних шляхів і розвитку БА [5, 11]. Сьогодні у світі налічується близько 300 млн хворих на БА. У більшості випадків вона починається в дитячому, молодому або середньому віці, але в останні десятиріччя все частіше спостерігається дебют хвороби у старших людей; при цьому ризик смерті у них вищий, ніж у молодих [21, 24, 37, 41]. У різних країнах світу питома вага пацієнтів з БА у віці понад 65 років становить від 6,5 до 17% всієї популяції [16, 32].

Особливості функціонального стану дихальної системи в пацієнтів похилого віку (ППВ)

Нині кількість хворих на БА похилого і старечого віку становить близько 45% від загальної кількості пацієнтів з цією патологією. Бронхолегенева система у них зазнає різних функціональних і морфологічних змін. Захворювання в багатьох випадках важко не лише діагностувати, а й лікувати через низку особливостей, серед яких найбільше значення мають множинність супутньої патології, стертість і неспецифічність проявів БА, виснаження адаптаційних механізмів, швидке погіршення стану при пізнорозпочатій терапії, частий розвиток ускладнень, спричинених як самою хворобою, так й лікуванням [4, 8, 9].

Процеси старіння людини супроводжуються

обмеженням функціональних резервів всіх органів і систем, зокрема апарату зовнішнього дихання. Зміни стосуються кістково-м'язового скелету грудної клітки, повітроносних шляхів, легеневої паренхіми. Інволютивні процеси в еластичних волокнах, атрофія миготливого епітелію, дистрофія клітин залозистого епітелію зі згущенням слизу та зниженням секреції, ослаблення перистальтики бронхів внаслідок атрофії м'язового шару, зниження кашльового рефлексу призводять до порушення фізіологічного дренажу й самоочищення бронхів, що в поєднанні зі змінами мікроциркуляції створює передумови для хронічного перебігу запальних захворювань бронхолегеневої системи [8].

У ППВ із БА ступінь порушення функції легень залежить також від тривалості захворювання та тяжкості його клінічних проявів. Такі чинники, як час з моменту встановлення діагнозу або фенотип хвороби, впливають на прогресуюче зниження об'єму форсованого видиху за 1-у секунду (ОФВ₁). Значне щорічне зниження цього показника спостерігається при вперше виявленій БА й ранньому початку неатопічної форми захворювання, яка фенотипічно переважає в ППВ.

Зниження вентиляційної здатності легень і газообміну, а також дискоординація вентиляційно-перфузійних відносин зі збільшенням об'єму вентиляційних, але неперфузованих альвеол сприяють прогресуванню дихальної недостатності [8, 42].

Алергічні реакції в ППВ

Установлено, що зі збільшенням віку відбувається зниження чутливості до алергенів. З урахуванням цих змін в алергічному запаленні можна припустити, що перебіг алергічного риніту та БА

у ППВ має бути м'якшим. Однак співвідношення між рівнем загального IgE і рівнем захворюваності у ППВ, у яких була діагностована БА, зберігається [36]. Крім того, чутливість до конкретних алергенів, таких як внутрішні алергени кліщів домашнього пилу й тарганів, більш чітко пов'язана з наявністю БА у ППВ [15]. Хоча для ППВ алергічне запалення характерне в ослабленому вигляді, наявні також численні неалергічні тригери, які зазвичай пов'язані з симптомами риніту й загостреннями БА. Вони включають подразники (наприклад, неприємні запахи та холодне повітря), респіраторні інфекції. Вказані тригери можуть бути пов'язані із запальними змінами, аналогічними тим, які відбуваються при дії алергену.

Серед алергенів, які сприяють формуванню гіперсенситибілізації та розвитку БА у ППВ, провідну роль відіграють алергени з вогнищевих інфекцій. Найчастішим їх джерелом є захворювання органів дихання: хронічний бронхіт, пневмонія. Так, до 80% загострень БА у дорослих викликано вірусною інфекцією верхніх дихальних шляхів. У ППВ спадкова схильність виражена менше, зустрічається переважно інфекційно-алергічна форма БА, що виникає внаслідок запальних захворювань органів дихання. В організмі формується підвищена чутливість до продуктів розпаду власних тканин, бактерій, токсинів з інфекційного джерела. Можливий одночасний початок БА й запального процесу в легенях, частіше бронхіту, бронхіоліту, пневмонії [9, 33, 40].

Імунологічні особливості

Результати численних досліджень показують, що зниження імунної функції в процесі старіння сприяє більш частому розвитку інфекційних захворювань [28], автоімунних хвороб [18], злоякісних пухлин, що безпосередньо пов'язано з порушенням імунного нагляду [29]. Найбільш вивченим компонентом імунної системи є Т-клітинна популяція. Відомо, що інволюція тимусу починається одразу після народження і підлягає заміні жировою тканиною, що майже завершується до 60 років. Отже, зниження кількості циркулюючих наївних Т-клітин відбувається поступово, і кількість Т-клітин пам'яті (CD45RO+) зрештою переважає. Крім того, відзначається зменшення кількості рецепторів Т-клітин і зниження активності клітин Т-хелперів [39]. Інші вікові зміни Т-клітинної популяції включають також зниження проліферативних реакцій, рівня CD8+ Т-клітин, Fas-опосередкованого Т-клітинного апоптозу [38], зсув профілів цитокінів Th1 на Th2 при стимуляції [30] і збільшення DR+ Т-клітин [43]. Якщо будь-яка з цих особливостей є більш-менш вираженою при специфічних запальних захворюваннях, чи є вона такою при БА достеменно невідомо.

Клінічна картина

У клінічній практиці ППВ з БА можна умовно розділити на дві групи [21, 31, 32]. До першої групи входять ППВ, у яких діагноз встановлено вперше у віці понад 65 років, а клінічна картина захворювання має такі особливості:

- вікові зміни вегетативної нервової та ендокринної систем, реактивності організму визначають малосимптомний перебіг БА;
- у більшості ППВ БА з самого початку набуває хронічного перебігу і характеризується постійним ускладненим свистячим диханням і задишкою, яка особливо посилюється при фізичному навантаженні та в періоди нападів ядухи, – все це зумовлено розвитком у ППВ обструктивної емфіземи легень;
- спостерігається кашель з виділенням невеликої кількості світлого, густого, слизистого харкотиння;
- напади ядухи частіше виникають при загостренні захворювань органів дихання, коли активується інфекційно-запальний процес;
- при прогресуванні хвороби розвивається сенситибілізація до алергенів зовнішнього середовища (побутового і домашнього пилу, пилку рослин, ліків тощо), тобто моновалентна алергія переходить у полівалентну;
- напад може провокуватись іншими чинниками зовнішнього і внутрішнього середовища: ендокринними зрушеннями, метеорологічними впливами тощо;
- негативні та позитивні емоції можуть спричинювати тяжкі напади БА;
- часто провокуючим чинником є фізичне перенавантаження;
- за останні роки збільшилась кількість пацієнтів із хронічними захворюваннями легень, що поєднуються з ішемічною хворобою серця (ІХС), причому остання часто перебігає атипово, без стенокардії;
- напади БА можуть виникати в різні періоди доби, але у ППВ вони з'являються частіше вночі, що пов'язано з накопиченням під час сну в бронхах секрету, який подразнює слизову оболонку, рецептори і сприяє нападу БА, має значення також підвищення тону блукаючого нерва;
- крім бронхоспазму, що є основним функціональним порушенням при БА у будь-якому віці, у ППВ її перебіг ускладнюється віковою емфіземою легень, тому в подальшому до легеневої недостатності швидко приєднується серцева;
- у ППВ часто, особливо в період загострення легеневого процесу, через наявність атеросклеротичного кардіосклерозу, артеріальної гіпертензії (АГ), які сприяють недостатності лівого шлуночка серця, спостерігається поєднана форма бронхіальної та серцевої астми, що спричинює важкий перебіг захворювання.

Друга група – це пацієнти з БА, які захворіли в молодому віці та продовжують хворіти в похилому. У таких хворих напади БА перебігають гостро; перебіг захворювання набуває характеру астматичного бронхіту; через за давненість хвороби є виражені зміни бронхолегеневого апарату – обструктивна емфізема легень, хронічний бронхіт, пневмосклероз і ознаки легеневого серця.

Діагностика

Сьогодні є доволі актуальним питання щодо своєчасної діагностики БА, яка виникла вперше в ППВ. Для встановлення цього діагнозу велике значення мають скарги (кашель, як правило, пароксизмальний, напади задиху та/або свистяче дихання). Часто БА у ППВ дебютує після перенесеної гострої респіраторної інфекції, пневмонії [44].

Атопія не є визначальною у виникненні БА у ППВ, однак лікарю слід зібрати відомості про всі супутні захворювання алергічного і неалергічного генезу (атопічний дерматит, набряк Квінке, рецидивуюча кропив'янка, екзема, риносинусопатія, поліпоз різної локалізації, наявність БА у родичів) [8, 12].

Під час гострих нападів спостерігається експіраторне порушення дихання зі свистом, задишка, кашель, ціаноз (пацієнт сидить, нахилившись уперед, опираючись на руки, дихальні м'язи напружені). На початку нападу кашель сухий, часто болючий. Після його закінчення з кашлем виділяється невелика кількість тягучого слизистого харкотиння. Порівняно з особами молодого віку, в ППВ дихання часте, зумовлене гіпоксією.

При перкусії легень визначається коробковий звук. Ми маємо можливість вислухати багато звучних свистячих хрипів, іноді також й вологі. При аускультатії серця – тони приглушені, тахікардія. У ППВ на висоті нападу може виникнути гостра серцева недостатність, пов'язана з рефлекторним спазмом вінцевих судин, підвищенням тиску в системі легеневої артерії, зниженням скоротливої здатності міокарда, а також через наявність у цьому віці супутніх захворювань серцево-судинної системи (АГ, атеросклеротичний кардіосклероз). Це значною мірою зумовлено тяжкою гіпоксією, що часто виникає у ППВ на висоті нападу.

До обов'язкових методів дослідження відноситься спірометрія з тестом на зворотність обструкції. Ознаками порушення бронхіальної прохідності є зниження $ОФВ_1 < 80\%$ від належного і співвідношення $ОФВ_1$ до форсованої життєвої ємкості легень (ФЖЄЛ) $< 70\%$. Обструкція є зворотною, якщо через 15-45 хв після інгаляції бронхолітика спостерігається приріст $ОФВ_1$ не менше, ніж на 12% (або на понад 200 мл) порівняно з вихідним рівнем [3]. У зв'язку з тим, що з віком у хворих знижується чутливість і кількість β_2 -рецепторів дихальних шляхів, як бронхолітик у ППВ частіше застосовують комбінацію β_2 -агоніста і холінолітика [41].

Для оцінки варіабельності порушень бронхіальної прохідності використовується також пікфлоуметрія. Об'єктивне підтвердження скороминущої бронхообструкції у ППВ може бути ускладненим через важкість виконання ними діагностичних тестів при спірометрії та пікфлоуметрії [1, 34].

Такі пацієнти нерідко мають більш виражену, ніж хворі молодого віку, бронхіальну обструкцію і меншу її зворотність після інгаляції бронхолітика, що у багатьох випадках ускладнює диференційний діагноз БА і хронічного обструктивного захворювання легень (ХОЗЛ) [14]. Тому варто також проводити визначення дифузійної здатності легень, зниження якої спостерігається у хворих на ХОЗЛ, на відміну від пацієнтів з БА [3, 23].

Лабораторні дослідження включають:

- визначення кількості еозинофілів у периферійній крові, виявлення кристалів Шарко-Лейдена, спіралей Куршмана та еозинофілів у харкотинні (слід враховувати, що у ППВ відсутня чітка еозинофілія в крові та харкотинні);
- визначення вмісту імуноглобулінів у крові: при інфекційній та атопічній БА знижується рівень IgG і IgA; при високому рівні IgE і низькому рівні IgA БА перебігає тяжко, з ускладненнями у вигляді інфекцій дихальних шляхів, тоді як при низькому рівні IgE і відсутності IgA загострення настають значно рідше.

Алергологічне обстеження допомагає у діагностиці БА та орієнтує лікаря на алерген або групу алергенів, до яких є підвищена чутливість організму. Але варто пам'ятати, що шкірні проби на алергени у ППВ менш інформативні, ніж у молодих. Також може спостерігатися неспецифічна реакція через підвищену ламкість капілярів і зміни загальної імунологічної реактивності. Разом з тим, у 50-75% хворих старше 65 років наявна гіперчутливість як мінімум до одного алергену [7]. Встановлено також тісний зв'язок між рівнем IgE сироватки й поширеністю БА в людей у віці понад 60 років [24].

Рентгенологічне дослідження грудної клітки допомагає визначити ступінь змін у легенях і виключити інші патологічні процеси, подібні до БА (обструктивна емфізема легень, стиснення трахеї пухлиною або закупорення нею головного бронха, пневмонія тощо). Потрібно звертати увагу на особливі складнощі, які виникають при спробі відрізнити БА від серцевої астми, яка у ППВ нагадує бронхіальну.

Існує залежність гіперчутливості дихальних шляхів від параметрів функції легень у пацієнтів з різною тривалістю захворювання (табл.) [31].

Діагностичні критерії БА у ППВ [20, 25, 35]:

- наявність задишки, що супроводжується свистячими хрипами та кашлем і триває не менше 12 місяців; при цьому вказані симптоми не є

Таблиця. Особливості БА в ППВ із різною тривалістю захворювання

Параметри	БА у пацієнтів <65 років	Ранішедіагнована БА у пацієнтів >65 років	Впершедіагнована БА у пацієнтів >65 років
Астматичне запалення	Мастоцити, CD4+лімфоцити, еозинофіли	Мастоцити, CD4 +, CD8 + лімфоцити, еозинофіли, нейтрофіли	Мастоцити, CD4+, CD8+ лімфоцити, еозинофіли
Функція легень	Може бути нормальною	Виразене порушення	Більш значне щорічне зниження ОФВ ₁
Зворотність обструкції	Часто тотальна	Часто незворотна	Велике значення ОФВ ₁ і ОФВ ₁ /ФЖЄЛ до й після використання бронходилататорів
Гіперчутливість бронхів	Пов'язана із запаленням	Збільшується з віком – пов'язана з функцією легень	Збільшується з віком – пов'язана із інтенсивністю запалення

зумовленими захворюваннями серцево-судинної системи;

- зворотність бронхіальної обструкції після інгаляції короткодійних β_2 -адреноміметиків;
- позитивна відповідь на лікування інгаляційними, пероральними і парентеральними глюкокортикоїдами (ГК);
- наявність еозинофілів у харкотинні.

Диференційна діагностика

У ППВ значною мірою зникає межа між БА та ХОЗЛ. У цьому випадку проводиться пробний курс лікування (1-3 тижні) ГК в дозі 30-40 мг/добу в перерахунку на преднізолон. При БА значно поліпшуються самопочуття та стан хворого, швидкісні показники спірометрії, знижується потреба в бронхолітиках. Пацієнту підбирають базисну терапію, в основі якої мають бути інгаляційні ГК.

Нерідко причиною нападоподібного кашлю та задухи в ППВ може стати трахеобронхіальна дискінезія або функціональний експіраторний стеноз трахеї – синдром, який характеризується патологічною розтяжністю й слабкістю мембранозної стінки трахеї з її пролабуванням у просвіт трахеї та частковим або повним перекриттям (експіраторний колапс). Кашель і задуха при цьому синдромі частіше виникають при сміху, гучному мовленні. Невідповідність скарг і фізичних даних, відсутність ефекту пробної терапії бронхоспазмолітиками та ГК, патологічна рухливість мембранозної стінки трахеї при трахеоскопії дозволяють уточнити діагноз.

Причиною пароксизмального кашлю та скороминущої бронхообструкції в ППВ може бути гастроєзофагеальна рефлюксна хвороба (ГЕРХ). При підозрі на зв'язок кашлю й бронхоспазму з рефлюкс-езофагітом показані ендоскопічне дослідження, проведення добової рН-метрії та манометрії стравоходу паралельно з моніторингом бронхіальної прохідності, пікфлоуметрією. Адекватне лікування ГЕРХ може призвести до повного регресу або значного зменшення всіх її проявів, включаючи й бронхолегеневі [8].

Лікування

Метою терапії БА незалежно від віку пацієнта має бути повне усунення або суттєве зменшення симптомів, досягнення кращих показників функції

зовнішнього дихання, зменшення кількості й тяжкості загострень, запобігання виникнення ускладнень, а також супутніх захворювань, раціональне використання лікарських засобів (ЛЗ) [2, 8, 17, 26].

Для досягнення контролю БА у ППВ важливо забезпечити не лише хворого, але і його родичів та близьких необхідною інформацією про хворобу, способи її контролю в домашніх умовах, правила користування ЛЗ, зокрема інгаляторами. ППВ потребують систематичного і ретельного спостереження. Для них необхідно складати пам'ятки з режиму прийому та дозування ЛЗ, контролювати правильність виконання інгаляцій, оцінювати швидкісні показники вдиху, особливо актуальне застосування спейсера [10, 13, 19, 27].

Принципи лікування ППВ із БА [1, 3, 8, 9, 21, 22]:

- призначати ЛЗ з оптимальним ефектом і найменшою вірогідністю виникнення побічних проявів;
- надавати перевагу інгаляційному способу введення протизапальних і бронхорозширювальних засобів;
- незалежно від тяжкості перебігу БА потрібно оцінювати швидкісні показники вдиху (визначати інспіраторний потік) для того, щоб вибрати оптимальний інгалятор;
- оптимізувати способи введення ЛЗ до організму (при базисній терапії використовувати інгалятори, які активуються вдихом, спейсери, небулайзери – в період загострення);
- ретельно дотримуватися правил профілактики можливих ускладнень (гігієна порожнини рота тощо);
- навчати пацієнтів (бажано індивідуально) постійно контролювати виконання рекомендацій з лікування;
- адекватно лікувати супутні захворювання, виключити ЛЗ, які можуть негативно впливати на перебіг БА.

Враховуючи рекомендації, протоколи й стандарти надання медичної допомоги хворим на БА, представлені вітчизняними та зарубіжними експертними групами, а також наш власний досвід, при лікуванні ППВ з БА пропонуємо дотримуватися таких принципів:

1. Імунотерапію (специфічну алерговакцинацію) у більшості ППВ не проводять, тому що виникнення БА частіше всього не пов'язане зі специ-

фічною сенсibiliзацією.

2. Більшості ППВ показана комплексна індивідуальна базисна медикаментозна терапія, яка включає протизапальні та бронхоспазмолітичні засоби. Для тривалого контролю за БА потрібно надавати перевагу інгаляційним ГК. До базисної терапії можна додати інгаляційні β_2 -агоністи пролонгованої дії, якщо бронхоспазмолітики короткої дії в максимальних дозах не є ефективними.

3. У ППВ для усунення та профілактики епізодів ускладненого дихання, ядухи або пароксизмального кашлю використовують інгаляційні β_2 -агоністи короткої дії. Якщо виникають небажані ефекти (стимуляція серцево-судинної системи, тремор скелетних м'язів тощо), можна зменшити їх дозу за рахунок комбінації з антихолінестеразними ЛЗ. У ППВ у період загострення БА краще застосовувати бронхоспазмолітики через небулайзер [6].

4. Пролонговані теофіліни, враховуючи їх побічні ефекти (аритмогенний, гастроінтестинальний тощо), обмежено застосовують в усіх вікових групах, особливо у ППВ. Їх призначають при неефективності та непереносимості β_2 -агоністів і у випадку, коли пацієнти надають перевагу застосуванню ЛЗ всередину (за відсутності GERX).

5. При призначенні місцевої протизапальної терапії ППВ необхідно враховувати, що всі відомі інгаляційні ГК – беклометазону дипропіонат, будесонід, флутиказону пропіонат – дають достатній протизапальний ефект. Для успіху лікування також велике значення мають згода пацієнта виконувати рекомендації лікаря і медичної сестри, вміння користуватися різними пристроями (спейсерами, небулайзерами) для оптимального введення ЛЗ і техніка виконання інгаляцій, яка повинна бути зручною і необтяжливою для хворого. Застосування інгаляційних ГК показане більшості пацієнтів протягом тривалого часу.

6. Частота відомих ускладнень тривалої терапії ГК (глюкокортикоїдна недостатність кіркової речовини надниркових залоз, гіперглікемія, АГ, остеопороз тощо) останнім часом зменшується через

переважне застосування інгаляційного способу введення ЛЗ. Актуальною залишається проблема остеопорозу, спричиненого ГК, у поєднанні з сенільним остеопорозом. Своєчасне переведення ППВ на інгаляційні ГК, динамічне спостереження за станом кісткової тканини (денситометрія), медикаментозна профілактика і лікування остеопорозу значно покращують якість життя пацієнтів.

7. У ППВ часто виникають захворювання серцево-судинної системи, насамперед ІХС і АГ. Лікування пацієнтів з поєднаною патологією завжди є складним через небезпеку ятрогенної дії. Актуальність проблеми полягає в тому, що деякі ЛЗ, які призначають при ІХС та АГ, небажано застосовувати або протипоказані при БА (β -блокатори, інгібітори АПФ, які можуть спричинити кашель, бронхоспазм). Водночас деякі ЛЗ, що застосовуються для лікування БА, можуть негативно впливати на серцево-судинну систему (β_2 -агоністи, перевагу надають ЛЗ з найбільшою селективністю – сальбутамолу, вентоліну). Серед антигіпертензивних ЛЗ при БА у ППВ обирають антагоністи кальцію [19].

8. Більшість ППВ мають хвороби опорно-рухового апарату з артралгіями, які лікують нестероїдними протизапальними препаратами. У пацієнтів з «аспіриновою» астмою призначення цих ЛЗ може призвести до тяжкого загострення хвороби, навіть зі смертельним результатом.

Отже, потрібно застосовувати індивідуальний підхід до лікування хворого на БА для виключення всіх небажаних наслідків і забезпечення ефективності терапії, яка залежить не лише від механізму дії ЛЗ, але й від повноти його доставки до органу-мішені (у даному випадку – дистальні бронхи).

Висновки

Ведення ППВ із БА передбачає знання лікарем широкого кола питань внутрішньої медицини, а лікування потребує комплексного підходу з урахуванням всіх супутніх захворювань та вікових особливостей функціонального стану не лише дихальної, але й інших систем організму [8].

Список використаної літератури

1. Глобальная стратегия лечения и профилактики бронхиальной астмы (пересмотр 2011 г.) [Текст] / под ред. А.С. Белевского. - М.: Российское респираторное общество, 2012. - 108 с.
2. Горячкина Л.А. К вопросу о современной терапии бронхиальной астмы у пожилых пациентов [Текст] / Л.А. Горячкина, О.С. Дробик // Трудный пациент. - 2010. - №3. - С. 40-44.
3. Емельянов А.В. Бронхиальная астма в пожилом и старческом возрасте [Текст] / А.В. Емельянов // Consillium Medicum. - 2006. - №12. - С. 927-932.
4. Задионченко В.С. Фармакотерапия внутренних болезней в поликлинике [Текст]: Руководство для врачей / В.С. Задионченко, П.А. Кольцов, Ю.А. Ливандовский. - М.: Анахарсис, 2010. - 560 с.
5. Многоликая бронхиальная астма, диагностика, лечение и профилактика [Текст] / под ред. Г.Б. Федосеева, В.И. Трофимова, М.А. Петровой. - СПб.: Нордмедиздат, 2011. - 344 с.
6. Овчаренко С.И. Пожилые больные бронхиальной астмой: особенности ингаляционной терапии [Текст] / С.И. Овчаренко // Consillium Medicum. - 2006. - №4. - С. 425-430.
7. Особенности своеобразия проявлений бронхиальной астмы в гериатрическом возрасте [Текст] / С.Я. Батагов, В.И. Трофимов, В.И. Немцов [и др.] // Пульмонология. - 2003. - №2. - С. 38-42.
8. Палеев Н.Р. Бронхиальная астма у пожилых: особенности течения, дифференциальный диагноз, лечение [Текст] / Н.Р. Палеев, Н.К. Черейская // Врач. - 2005. - № 10. - С. 8-13.

9. Фармакотерапія [Текст]: Підручник у 2 кн. / за ред. Б.А. Самури, А.С. Свінціцького. - К.: ВСВ «Медицина», 2012. - Кн. 2. - 792 с.
10. Яшина Л.А. Бронхиальная астма у лиц пожилого возраста [Текст] / Л.А. Яшина // Здоров'я України. - 2011. - №21. - С. 32-33.
11. Akgun K.M. Epidemiology and management of common pulmonary diseases in older persons [Text] / K.M. Akgun, K. Crothers, M. Pisani // J. Gerontol. A. Biol. Sci. Med. Sci. - 2012. - Vol. 67. - P. 276-291.
12. Ariano R. Late onset asthma in the elderly and its relationship with atopy [Text] / R. Ariano, R.C. Panzani // Eur. Ann. Allergy Clin. Immunol. - 2012. - Vol. 44. - P. 35-41.
13. Asthma and ageing: an end user's perspective - the perception and problems with the management of asthma in the elderly [Text] / S.C. Jones, D. Iversen, P. Burns [et al.] // Clin. Exp. Allergy. - 2011. - Vol. 41. - P. 471-481.
14. Asthma in older adults: observations from the epidemiology and natural history of asthma: outcomes and treatment regimes (TENOR) study [Text] / R.G. Slavin, T. Haselkorn, J.H. Lee [et al.] // Ann. Allergy Asthma Immunol. - 2006. - Vol. 96. - P. 406-414.
15. Asthma in the elderly - cockroach sensitization and severity of airway obstruction in elderly nonsmokers [Text] / L. Rogers, C. Cassino, K.I. Berger [et al.] // Chest. - 2002. - Vol. 122. - P. 1580-1586.
16. Asthma in the elderly: current understanding and future research needs [Text] / N.A. Hanania, M.J. King, S.S. Braman [et al.] // J. Allergy Clin. Immunol. - 2011. - Vol. 128, Suppl. 3. - P. S4-S24.
17. Barua P. Overcoming gaps in the management of asthma in older patients: new insights [Text] / P. Barua, M.S. O'Mahony // Drugs Aging. - 2005. - Vol. 22. - P. 1029-1059.
18. Boren E. Inflamm-aging: autoimmunity, and the immune-risk phenotype [Text] / E. Boren, M.E. Gershwin // Autoimmun. Rev. - 2004. - Vol. 3. - P. 401-406.
19. Bozek A. Adherence to asthma therapy in elderly patients [Text] / A. Bozek, J. Jarzab // J. Asthma. - 2010. - Vol. 47. - P. 162-165.
20. Braman S.S. Asthma in older adults [Text] / S.S. Braman, N.A. Hanania // Clin. Chest Med. - 2007. - Vol. 28. - P. 685-702.
21. Ciebiada M. Astma oskrzelowa u osób w podeszłym wieku [Tekst] / M. Ciebiada, M. Barylski, M. Gorska-Ciebiada // Geriatria. - 2010. - Tom 4. - S. 43-50.
22. Diagnosis and management of asthma in older adults [Text] / S.H. Chotirmall, M. Watts, P. Branagan [et al.] // J. Am. Geriatr. Soc. - 2009. - Vol. 57. - P. 901-909.
23. Differences between asthma and COPD in elderly [Text] / B.A. Sin, O. Akkoca, S. Saryal [et al.] // J. Investig. Allergology Clin. Immunol. - 2006. - Vol. 16. - P. 44-50.
24. Enright P.L. The diagnosis of asthma in older patients [Text] / P.L. Enright // Exp. Lung. Res. - 2005. - Vol. 31, Suppl. 1. - P. 15-21.
25. Gibson P.G. Asthma in older adults [Text] / P.G. Gibson, V.M. McDonald, G.B. Marks // Lancet. - 2010. - Vol. 376. - P. 803-813.
26. Gillman A. Asthma in the elderly [Text] / A. Gillman, J.A. Douglass // Asia Pac. Allergy. - 2012. - Vol. 2. - P. 101-108.
27. Goeman D.P. Optimal management of asthma in elderly patients strategies to improve adherence to recommended interventions [Text] / D.P. Goeman, J.A. Douglass // Drugs Aging. - 2007. - Vol. 24. - P. 381-394.
28. Host resistance and immune responses in advanced age [Text] / S.C. Castle, K. Uyemura, T. Tulop, T. Makinodan // Clin. Geriatr. Med. - 2007. - Vol. 23. - P. 463-479.
29. Immunity, ageing and cancer [Text] / E. Derhovanessian, R. Solana, A. Larbi, G. Pawelec // Immun. Ageing. - 2008. - Vol. 5. - ID 11.
30. Is ageing associated with a shift in the balance between Type 1 and Type 2 cytokines in humans? [Text] / M. Sandmand, H. Bruunsgaard, K. Kemp [et al.] // Clin. Exp. Immunol. - 2002. - Vol. 127. - P. 107-114.
31. Lindner K. Astma u osób starszych [Tekst] / K. Lindner, B. Panaszek, Z. Machaj // Pol. Arch. Med. Wewn. - 2007. - Tom 117. - S. 350-354.
32. Lindner K. Odrębności diagnostyczne astmy oskrzelowej u osób w podeszłym wieku [Tekst] / K. Lindner, B. Panaszek, Z. Machaj // Pneumonol. Alergol. Pol. - 2008. - Tom 76. - S. 246-252.
33. Mathur S.K. Allergy and asthma in the elderly [Text] / S.K. Mathur // Semin. Respir. Crit. Care Med. - 2010. - Vol. 31. - P. 587-595.
34. Reed C.E. Asthma in the elderly: diagnosis and management [Text] / C.E. Reed // J. Allergy Clin. Immunol. - 2010. - Vol. 126. - P. 681-687.
35. Rybacka-Chabros B. Astma u ludzi w podeszłym wieku [Tekst] / B. Rybacka-Chabros // Wiad. Lek. - 2007. - Tom LX, №5-6. - S. 277-280.
36. Serum total IgE and specific IgE to Dermatophagoides pteronyssinus, but not eosinophil cationic protein, are more likely to be elevated in elderly asthmatic patients [Text] / M.J. King, S.C. Bukantz, S. Phillips [et al.] // Allergy Asthma Proc. - 2004. - Vol. 25. - P. 321-325.
37. Slavin R.G. Asthma in the elderly [Text] / R.G. Slavin // Respiratory Digest. - 2006. - Vol. 8. - P. 3-11.
38. Swain S. Homeostasis and the age-associated defect of CD4 T cells [Text] / S. Swain, K. Clise-Dwyer, L. Haynes // Semin. Immunol. - 2005. - Vol. 17. - P. 370-377.
39. The influence of age on T cell generation and TCR diversity [Text] / K. Naylor, G. Li, A.N. Vallejo [et al.] // J. Immunol. - 2005. - Vol. 174. - P. 7446-7452.
40. The relationship between airway hyper-responsiveness, markers of inflammation and lung function depends on the duration of the asthmatic disease [Text] / L. Gronke, F. Kannies, O. Holz [et al.] // Clin. Exp. Allergy. - 2002. - Vol. 32. - P. 57-63.
41. Underdiagnosed asthma in older people: an underestimated problem [Text] / D. Wilson, S.L. Appleton, R.J. Adams, R.E. Ruffin // M.J.A. - 2005. - Vol. 183. - P. 20-22.
42. Urso D.L. Asthma in the elderly [Text] / D.L. Urso // Curr. Gerontol. Geriatr. Res. - 2009. - Vol. 2009. - ID 858415.
43. Wills-Karp M. Interleukin-13 in asthma pathogenesis [Text] / M. Wills-Karp // Immunol. Rev. - 2004. - Vol. 202. - P. 175-190.
44. Yorgancioglu A. Is the diagnosis of asthma different in elderly? [Text] / A. Yorgancioglu, A. Sakar Coskun // Tuberk. Toraks. - 2012. - Vol. 60. - P. 81-85.

Надійшла до редакції 26.02.2014

CURRENT PRINCIPLES OF DIAGNOSIS AND TREATMENT OF BRONCHIAL ASTHMA IN THE ELDERLY

A.S. Svintsitsky

Summary

Bronchial asthma (BA) is a common disease in the elderly. Along with ageing, various functional and morphological changes in bronchopulmonary system are observed. It is difficult not only to diagnose but also to treat elderly patients (EP) because of specific features of BA clinical course (comorbidity, nonspecific manifestations of the disease, depletion of adaptive mechanisms, rapid deterioration at late start of treatment, frequent development of complications caused both by the disease and treatment). These features must be taken into consideration in the management of BA in EP.

Keywords: bronchial asthma, elderly patients, clinical course, diagnosis, treatment.

Є.Х. Заремба,
О.М. Голик, Н.О. Рак

Львівський
національний університет
ім. Данила Галицького

КЛІНІЧНИЙ ВИПАДОК ВАЗОРЕНАЛЬНОЇ ГІПЕРТЕНЗІЇ, ЗУМОВЛЕНОЇ СТЕНОЗОМ ПРАВОЇ ТА ЛІВОЇ НИРКОВИХ АРТЕРІЙ НА ГРУНТІ ФІБРОМУСКУЛЯРНОЇ ДИСПЛАЗІЇ

Резюме

У статті описано клінічний випадок та основні аспекти перебігу вазоренальної гіпертензії, зумовленої стенозом правої та лівої ниркових артерій на ґрунті фібромускулярної дисплазії, сучасні методи діагностики та лікування цього захворювання.

Ключові слова

Вазоренальна гіпертензія, стеноз, стентування, клінічний випадок.

Хворий А. 1989 р. н. надійшов до кардіологічного відділення КМКЛШМД м. Львова 22.05.2013 р. зі скаргами на помірні болі колючого характеру в ділянці серця, головні болі, запаморочення, нудоту, шум у вухах і голові, підвищення артеріального тиску (АТ) до 180/100 мм рт.ст., загальну слабкість, швидку втомлюваність, зниження працездатності та болі в горлі.

Вважає себе хворим протягом останніх 8 років, коли вперше виявили підвищення АТ до 200/120 мм рт.ст. у військовому комісаріаті. Через деякий час хворий почав зауважувати утвори на шкірі за ходом нервових волокон, м'якої консистенції, не болючі, не спаяні з оточуючими тканинами. З'явилися на шкірі плями кавового кольору, середньої величини, без ознак запалення та зовнішнього дискомфорту. Звернувся до лікаря і був направлений 28.02.2010 р. у кардіологічне відділення КМКЛШМД м. Львова для діагностики та лікування. Під час надходження турбували болі пекучого характеру в ділянці серця, задишка та серцебиття при фізичному навантаженні, підвищення АТ до 190/120 мм рт.ст., біль у колінних суглобах при зміні погодних умов, висипання на обличчі й тулубі, загальна слабкість. Висновок судинного хірурга: у хворого на ґрунті фібромускулярної дисплазії спостерігається вазоренальна гіпертензія з артеріовенозною мальформацією лівої нирки. Враховуючи топічне ураження нирко-

вої артерії, показана операція автотрансплантації нирки з реконструкцією артерій *ex vivo* в умовах гіпотермії нирки.

Після проведеного стаціонарного лікування, враховуючи результати обстежень, хворому рекомендовано планову хірургічну малоінвазивну маніпуляцію – стентування обох ниркових артерій. Проведено стентування лівої й правої ниркових артерій (квітень 2010 р.), післяопераційний період був задовільним, АТ встановився в межах 135-145/80-90 мм рт.ст. без прийому гіпотензивних середників. Хворому періодично проводили амбулаторне та стаціонарне лікування. Останнє звернення в кардіологічне відділення КМКЛШМД м. Львова зумовлене наростанням описаних вище скарг протягом останнього тижня.

Загальний стан середньої важкості. Свідомість ясна. Положення в ліжку активне. Будова тіла правильна. Конституція нормостенічна. Шкірні покриви та видимі слизові чисті, блідо-рожевого кольору, виявлено шкірні утвори за ходом нервових волокон, які не болять при пальпації, м'якої консистенції, що не спаяні з оточуючими тканинами. Плями по тілу – середньої величини, кавового кольору, без ознак запалення та зовнішнього дискомфорту. Периферичні набряки відсутні. Підшкірна жирова клітковина розвинена помірно. Периферичні лімфовузли не збільшені, не болючі, не спаяні з оточуючими тканинами. Тонус м'язів збережений. Кістково-суглобова система без видимих патологічних змін. Температура тіла 36,7 °C.

Дихання носом вільне, грудна клітка нормостенічної форми. Обидві половини грудної клітки симетричні, рівномірно беруть участь в акті дихання. При пальпації грудна клітка не болюча. Голосове тремтіння проводиться симетрично з обох сторін. Перкуторно над легеньми – ясний легеневиий звук, аускультативно дихання везикулярне, частота дихання (ЧД) 18/хв.

Серцево-судинна система: ділянка серця без деформації. Патологічної пульсації судин ший не виявлено. Верхівковий поштовх пальпується у V міжребер'ї на 1,5 см до середини від лівої середньо-ключичної лінії, площею 1,5 см². Межі відносної серцевої тупості: права – 1 см від правого краю грудни, ліва – на 1 см до середини від лівої середньо-ключичної лінії, верхня – нижній край III ребра. Аускультативно – тони серця ритмічні. Чисті, дещо ослаблені, акцент II тону над аортою. АТ – 150/90 мм рт.ст., ЧСС – 68 уд/хв., пульс – 68 уд/хв., задовільного напруження та наповнення.

Система органів травлення: язик вологий, не обкладений, живіт не збільшений за розмірами, доступний для поверхневої та глибокої пальпації, не болючий. При аускультативі вислуховуються перистальтичні шуми. Печінка не виступає з-під краю реберної дуги, нижній край при пальпації загострений, не болючий. Селезінка не пальпується. Випорожнення – без патології.

Система органів виділення: ділянка нирок не змінена, при пальпації нирки не болючі. Симптом Пастернацького негативний з обох сторін. Сечовипускання вільне, діурез достатній.

Дані лабораторних методів обстеження при

надходженні. Загальний аналіз крові: гемоглобін – 169 г/л, лейкоцити – $5,0 \times 10^9$ /л, еозинофіли – 2%, паличкоядерні – 2%, сегментоядерні – 66%, лімфоцити – 24%, моноцити – 6%, ШОЕ – 10 мм/год. Загальний аналіз сечі: білок 0,033, лейкоцити – 4-6 у полі зору, циліндри гіалінові 0-0-0-1 у полі зору. Дослідження ліпідного спектру крові: холестерин ЛПНЩ – 2,95 ммоль/л, ЛПДНЩ – 0,60 ммоль/л, коефіцієнт атерогенності – 2,89. Коагулограма: протромбіновий індекс – 107,1%, загальний фібриноген – 4,7 г/л.

Результат мікробіологічного дослідження слизу з зіву: виявлено 1×10^5 *Neisseria perflava*, 1×10^5 *Str. pyogenes*, 1×10^5 *Str. viridans*.

Результати додаткових методів обстеження та консультації спеціалістів перед стентуванням обох ниркових артерій.

Ультразвукове дослідження (УЗД) ниркових артерій від 15.02.2010 р.: ниркові артерії відходять від аорти в типових місцях. Стеноз проксимальної частини правої ниркової артерії 65%, дистальніше кровоплин магістрального типу. Стеноз 70% середньої третини лівої ниркової артерії, дистальніше кровоплин магістрально порушений (рис.).

Висновок: ультразвукові (УЗ) ознаки реноваскулярної гіпертензії, спричиненої фібромускулярною дисплазією.

Протокол аортографії та селективної ангіографії за Селдінгером від 16.02.2010 р.: Кровопостачання лівої нирки здійснюється трьома артеріями. Дві верхні артерії кровопостачають верхній полюс лівої нирки. Від обох із них відходять гілки до артеріовенозної мальформації (клубок судин та контрастування в ранню капілярну фазу дре-

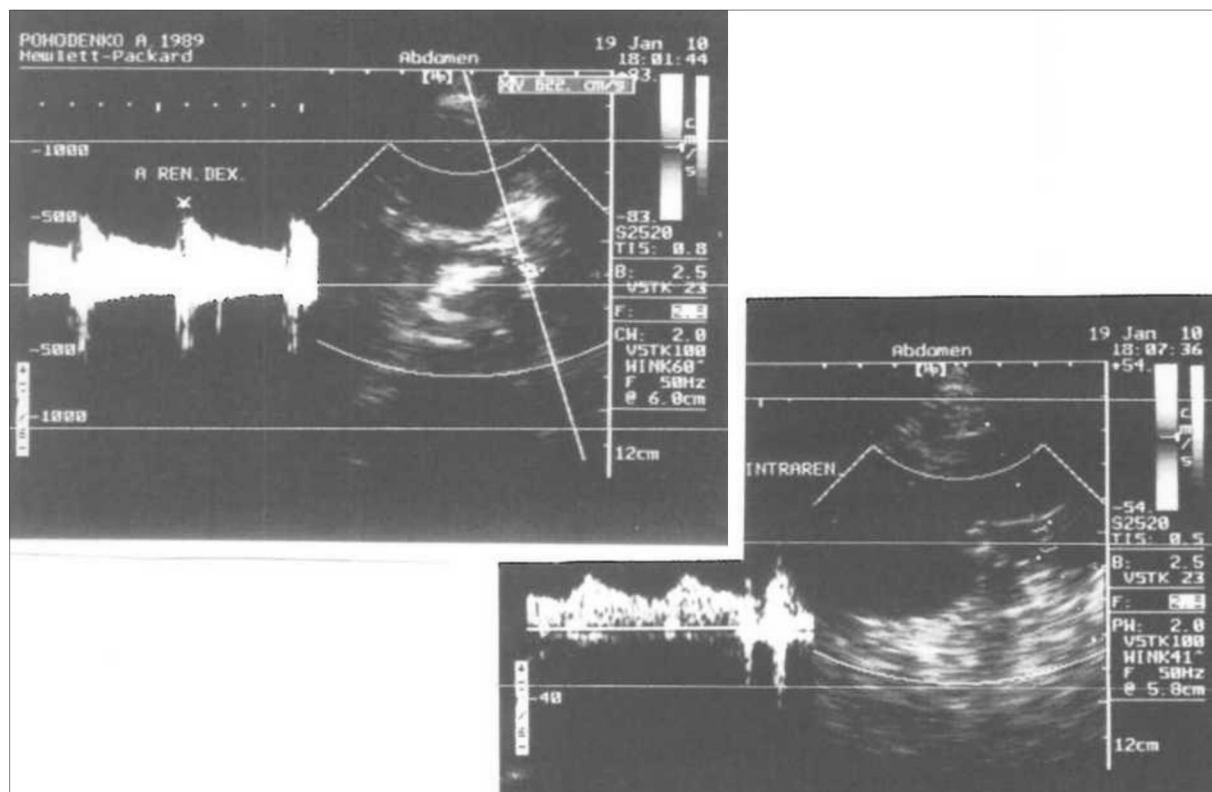


Рисунок. Ангіографія судин нирок

нуючої вени – вени лівої нирки). Вузол АВМ розташований за межами нирки. Критичний стеноз (більше 95%) устя правої ниркової артерії та критичний стеноз (більше 95%) устя основної гілки лівої ниркової артерії.

Результати додаткових методів обстеження та консультації спеціалістів після стентування обох ниркових артерій.

Протокол аортографії та селективної ангіографії за Селдінгером від 26.05.10 р.: стан після стентування артерії правої нирки та основної артерії лівої нирки. У правій нирковій артерії 100% відновлення кровоплину без ознак рестенозу. В основній артерії лівої нирки залишковий стеноз до 30% (гемодинамічно незначний). Стеноз устя лівої додаткової артерії нирки 60%. Артеріовенозна мальформація (АВМ) кровопостачання – із додаткової гілки, яка відходить від аорти. Кровопостачання АВМ – із басейну верхньої додаткової лівої артерії нирки, яке візуалізувалось при попередніх ангіографічних обстеженнях, відсутнє.

УЗД ниркових артерій від 16.04.2013 р.: Права нирка завдовжки 117 мм. Ліва нирка завдовжки 115 мм. Стан – після білатерального стентування ниркових артерій. Стеноз – близько 60% правої ниркової артерії дистальніше від стента. Стеноз – близько 55% лівої ниркової артерії дистальніше від стента.

Висновок: УЗ ознаки стану після стентування ниркових артерій.

Результати додаткових методів обстеження та консультації спеціалістів при надходженні:

Ехо-КГ (30.05.2013 р.): розміри камер серця – у нормі, гіпертрофія стінок лівого шлуночка. Структура клапанів – звичайна, скоротливість міокарда – задовільна, ФВ 75%. Аномальна хорда – у лівому шлуночку.

УЗД органів черевної порожнини (28.05.2013 р.): печінка 130 мм, не збільшена, структура дрібнозерниста, середня ехогенність, жовчні протоки не розширені, дещо розширені судини, об'ємних утворів не виявлено. Холедох не розширений, жовчний міхур – у нормі, стінка нормальна, конкрементів не виявлено. Підшлункова залоза – у нормі, структура гомогенна, об'ємних утворів не виявлено, середньої ехогенності. Нирка права: розміри 108x43 мм, корковий шар 14 мм, ехогенність – середня. Чашково-мискова система (ЧМС) – не розширена, без затримки сечі, конкременти – солі, об'ємних утворів не виявлено. Ліва: розміри 110x60 мм., корковий шар 17 мм, ехогенність середня. ЧМС не розширена, без затримки сечі, конкременти – солі, об'ємних утворів не виявлено. Селезінка – у нормі, структура нормальна.

Висновок офтальмолога (27.05.2013 р.): Виразжена ангіопатія сітківки.

Висновок ЛОР-спеціаліста (23.05.2013 р.): Риноскопія: слизова носа рожева, волога. Фарингоскопія: слизова глотки задньої стінки зерниста, гіперемована, п/ш з казеозним вмістом у лакунах.

Діагноз: Хронічний фаринготонзиліт.

Висновок завідувача відділенням інтервенційної радіології (03.06.2013 р.): Рестеноз ниркових артерій гемодинамічно незначущий.

Велоергометричне дослідження (07.06.2013 р.): Проба сумнівно позитивна, не доведена до кінця, внаслідок появи задухи та стискаючого болю за грудиною. Ці явища зникли після припинення навантаження. На ЕКГ на висоті навантаження депресія сегменту ST у II, AVF, V5; II-й функціональний клас. Працездатність пацієнта знижена, виявлено зниження резервуарів серцево-судинної системи, зниження коронарної забезпеченості.

Клінічний діагноз: Вазоренальна гіпертензія, стеноз правої та лівої ниркових артерій на ґрунті фіброремодельної дисплазії. Стан після стентування обох ниркових артерій (квітень 2010 р.). Ознаки рестенозу обох ниркових артерій. Гіпертензивне серце. Гіпертонічний криз (від 21.05.2013 р.), ускладнений гострою гіпертензивною енцефалопатією. СН II А, ФК III зі збереженою систолічною функцією ЛШ (ФВ 75%). Виразена ангіопатія сітківки. Зниження толерантності до фізичного навантаження. Нирковокам'яна хвороба. Хронічний пієлонефрит, у стадії загострення.

Хвороба Реклінгаузена. Хронічний декомпенсований фаринготонзиліт.

Проведене лікування:

- режим I, II, III;
- дієта №10;
- Sol. Analgin 50% – 2,0 в/м 2 р/д; Sol. Dimedrol 1% – 1,0;
- Sol. Corvitini 0,5 в/в крап. за схемою; Sol. NaCl 0,9% – 50,0;
- Sol. Glucosae 5% – 200,0 в/в крап. 1 р/д; Sol. Insulini 4 од.; Sol. Cardioarginini 10,0;
- Sol. Vitamini B6 1% – 1,0 в/м;
- Sol. Vitamini B12 200γ 1,0 в/м;
- Sol. Ac. Ascorbinici 5% – 2,0 в/м 1 р/д;
- Tab. Aspirin-cardio 100 mg по 1 табл. на ніч;
- Tab. Corinfar 20 mg по 1 табл. 1р/д;
- Tab. Amoxiclav 500 mg по 1 табл. 2 р/д;
- Tab. Nimesulid 100 mg по 1 табл. 2/д;
- Tab. Decatulen по 1 табл. 4 р/д;
- Sp. Hivalex 4 р/д;
- Sp. Humer 4р/д.

Хворого у задовільному стані виписано додому під постійний нагляд за місцем проживання сімейного лікаря, кардіолога та кардіохірурга з дотриманням призначених рекомендацій:

- дотримання умов праці та відпочинку, контроль артеріального тиску;
- дієтотерапія;
- корінфар 20 мг по 1 табл. 1 раз на день постійно;
- аспірин-кардіо 100 мг по 1 табл. на ніч постійно;
- квертин по 1 табл. 3 рази на день протягом місяця;
- кардіоаргінін 100 мл по 1 чайній ложці 2 рази на день протягом місяця;
- олія амаранту по 1 чайній ложці 3 рази на день;
- полоскання горла розчином перекису водню,
- морської солі, ромашкою, шавлією, евкалиптом;

- збір трав нирковий:
 - соснові шишки і хвоя – 2 частини;
 - листя берези – 2 частини;
 - подорожник – 1 частина;
 - материнка – 1 частина;
 - мати-і-мачуха – 1 частина;
 - польовий хвощ – 1 частина;
 - м'ята – 1 частина.

Збір трав нирковий перемішати, 2 ст. л. запарити 1 л води, дати настоятися, приймати по 2/3 склянки 3 рази на день перед їдою.

На цей час відомо близько 20 видів патологічних пошкоджень ниркових судин, які призводять до порушення ниркового кровообігу та розвитку вазоренальної гіпертензії. Серед них спостерігаються вроджені вади (фібромускулярна дисплазія, аневризми ниркових артерій, артеріовенозні фістули, коарктація аорти зі стенозом ниркової артерії, ангіоми, перекручування ниркової ніжки, множинні ниркові артерії, гіпоплазія, атрезія, стиснення ниркової артерії ніжками діафрагми та набуті фактори (атеросклеротичний стеноз або оклюзія, аортоартеріїт, нефроптоз із супутнім функціональним або набутим стенозом ниркової артерії, травма, внаслідок якої виникає тромбоз або аневризма, стиснення артерії ззовні за рахунок організації гематоми, заочеревинної пухлини, ретроперитонеальний фіброз, перев'язка додаткових ниркових судин, артеріовенозні фістули після біопсій нирок).

Частіше зустрічаються атеросклероз, фібромускулярна дисплазія та аортоартеріїт. Фібромускулярна дисплазія зустрічається приблизно у 20% хворих на вазоренальну гіпертензію. При атеросклерозі уражуються середній і дистальний сегменти, біфуркація гілки 1-го та 2-го порядку й внутрішньониркові артерії. Частіше хворіють люди до 30 років, відношення жінок до чоловіків 5:1. Морфологічний субстрат фібромускулярної дисплазії – розростання міоцитів і сполучної тканини, які створюють перешкоду для кровообігу, пошкодження внутрішньої еластичної мембрани з утворенням аневризми.

Патогенез вазоренальної гіпертензії (ВРГ): звуження ниркової артерії призводить до пониження тиску в привідних артеріолах, що стимулює барорецептори щільної плями (macula densa), структури, тісно пов'язаної з юкта-гломерулярним апаратом (ЮГА), де посилюється секреція реніну. Ренін під впливом ферменту печінки ангіотензиногену сполучається з а2-глобуліном крові й утво-

рює неактивну форму ангіотензин-1. Ангіотензин-1 під дією ангіотензинперетворюючого ферменту (АПФ) перетворюється на ангіотензин-2, який викликає гіпертензивну дію, безпосередньо впливаючи на тонус артеріол, і стимулює секрецію альдостерону. Дія альдостерону пов'язана з підвищеною реабсорбцією натрію, зі збільшенням об'єму позаклітинної рідини й плазми, набуханням стінок судин, підвищенням чутливості до пресорних впливів. Характерними ознаками ВРГ є: стійка висока гіпертонія (особливо в молодих людей), відсутність тимчасового зниження артеріального тиску, відсутність сімейного (спадкового) характеру захворювання, резистентність до гіпотензивної терапії, зловисний перебіг гіпертензивного синдрому, судинний шум над місцем відходження судинних артерій, поява артеріальної гіпертензії після болю в проекції нирки, травми або операції на ній, асиметрія пульсу та артеріального тиску на верхніх і нижніх кінцівках. При дослідженні очного дна значно частіше зустрічається ангіоспастична ретинопатія, унаслідок підвищеної продукції еритропоєтину в таких хворих високий рівень еритроцитів і гемоглобіну крові, затримка з появою контрастної рідини в порожнинах нирки, зменшення розмірів нирки, гіперконцентрація контрастної речовини на пізніх стадіях.

Лікування.

1. Медикаментозне: постійний контроль артеріального тиску, мінімізація пошкодження органів-мішеней, запобігання побічній дії медикаментів.
2. Оперативне: рентгеноваскулярна балонна дилатація; суперселективна емболізація сегментарної ниркової артерії при артеріовенозній фістулі ниркових судин; відкриті оперативні втручання (трансаортальна ендартеректомія, резекція ниркової артерії з реімплантацією в аорту або анастомозом «кінець у кінець», спленоренальний анастомоз, використання трансплантатів, автотрансплантація нирки і нефректомія).

Незалежно від того, виконувалось оперативне лікування чи ні, – обов'язковим є утримання рівня цифр артеріального тиску на нормальних величинах, а після операції обов'язкова антикоагулянтна терапія.

Прогноз захворювання залежить від форми ураження артерій. Стан пацієнтів із фіброзом середньої оболонки зазвичай стабільний, у той час як при гіперплазії середньої оболонки часто спостерігається прогресування процесу, у результаті – нефросклероз і ниркова недостатність.

Надійшла до редакції 06.09.2013

MEDICAL CASE OF RENOVASCULAR HYPERTENSION CAUSED BY STENOSIS OF THE LEFT AND RIGHT RENAL ARTERIES ON THE BASIS OF FIBROMUSCULAR DYSPLASIA

Ye.Kh. Zaremba, O.M. Holyk, N.O. Rak

Summary

The article describes the medical case and the main aspects of the course of renovascular hypertension caused by stenosis of the left and right renal arteries on the basis of fibromuscular dysplasia, modern methods of diagnosis, and treatment of this disease

Keywords: renovascular hypertension, stenosis, stenting, medical case.

Т.С. Міщенко,
К.В. Харіна, Г.В. Лінська

ДУ «Інститут неврології,
психіатрії та наркології
Національної академії медичних
наук України», м. Харків

ВТОРИННА ПРОФІЛАКТИКА В ПАЦІЄНТІВ ІЗ ЛАКУНАРНИМИ ІНФАРКТАМИ

Резюме

У статті наведено результати дослідження 35 хворих, які перенесли лакунарні інсульти (ЛІ) не пізніше 6 місяців від початку дослідження, віком від 54 до 75 років із гіперліпідемією. Доля жінок із ЛІ була більшою (18 хворих - 51,4%). Середній вік хворих склав $64,7 \pm 9,9$ років. Результати нашого дослідження дозволяють зробити висновок, що препарат Лівостор може бути ефективно використаний із метою вторинної профілактики цереброваскулярних захворювань.

Ключові слова

Цереброваскулярні захворювання, мозкові інсульти, Лівостор.

Мозкові інсульти (МІ) – одна з основних причин смертності та інвалідизації населення планети. Щорічно у світі близько 16 млн хворих вперше захворюють МІ, а близько 7 млн осіб вмирають у результаті його. Інсульт є другою, а в деяких країнах третьою причиною смертності населення і однією з основних причин інвалідизації дорослого населення.

При цьому захворюваність і смертність від МІ широко варіює в різних країнах світу. У середньому частота інсульту становить 150-200 випадків на 100 тис. населення. У найближчі десятиліття експерти ВООЗ прогнозують подальше зростання кількості МІ. Згідно з прогнозами до 2020 року захворюваність інсультом зросте на 25%, що обумовлено «старінням» населення планети і зростанням поширеності в популяції таких факторів ризику МІ як артеріальна гіпертензія (АГ), хвороби серця, цукровий діабет (ЦД), дисліпідемія, гіподинамія, ожиріння, куріння та інші.

МІ – це і одна з головних причин інвалідизації дорослого населення. Відновлення колишньої працездатності після МІ у більшості людей проблематично. Тільки 10-20% повертаються до праці, із них близько 8% зберігають свою професійну придатність. Від 20 до 43% потребують стороннього догляду, у 33-48% спостерігаються явища геміпарезу, а 18-27% мають мовні порушення [1-5].

Інсульт руйнує життя не тільки самих пацієнтів, а й тих, хто забезпечує за ними догляд, і є величезним фінансовим тягарем для систем охорони здоров'я в різних країнах. Наприклад, у Сполученому Королівстві сумарні суспільні витрати (прямі і непрямі), пов'язані з наданням допомоги пацієнтам з інсультом, оцінюються у 8,9 млрд фунтів стерлінгів на рік.

Також актуальна проблема МІ і в Україні. Щорічно від 100 до 120 тис. жителів країни захворюють на МІ. У 2012 році вперше захворіли на МІ 111615 жителів України, що на 100 тис. населення

становить 297,8 (у середньому показник захворюваності в країнах Європи становить 200 випадків на 100 тис. населення). 35,5% всіх МІ в Україні відбулися в людей працездатного віку. Ще 36819 жителів України перенесли транзиторні ішемічні атаки (ТІА), які сьогодні відносять до невідкладних станів [6, 7].

Найбільша кількість МІ спостерігається вже кілька десятиліть у східних і південних областях України, а найменша – у західних областях.

Основними факторами ризику розвитку МІ в країні є АГ, ЦД, хвороби серця, зловживання алкоголем, куріння, гіперхолестеринемія та ін. Найчастіше у хворого на МІ спостерігається наявність від 2 до 4 факторів ризику [7].

Смертність від МІ протягом 5 років в Україні набула тенденції до стабілізації і зниження. Але у 2012 році показник смертності від інсульту вищий. Внаслідок МІ померло 41635 жителів країни, що на 100 тис. населення становить 111,0. Це у 2-3 рази більше, ніж у розвинених країнах світу.

МІ посідає одне з основних місць серед причин інвалідизації дорослого населення країн світу. Тільки в європейських країнах 7 млн людей стали інвалідами внаслідок МІ.

В Україні близько 20 тис. жителів країни стають інвалідами внаслідок ЦВЗ, що на 10 тис. населення становить 4,2 випадки. Інсульт накладає особливі обов'язки на членів сім'ї хворого, значно знижуючи їх працездатний потенціал і лягає важким соціально-економічним тягарем на суспільство. Середня величина прямих і непрямих витрат на одного хворого інсультом становить 55000-73000 доларів на рік. 3-6% усіх витрат на охорону здоров'я в розвинених країнах Європи припадає на МІ [7-9]. 25% всіх МІ – це повторні порушення мозкового кровообігу, смертність від яких значно більша, ніж від першого інсульту.

В останній час великі надії на зниження темпу прогресування цереброваскулярної патології, зокрема атеросклерозу зв'язують із застосуванням

статинів – препаратів, що пригнічують синтез холестерину в печінці, зменшують його вміст у крові і уповільнюють розвиток атеросклерозу. Впровадження статинів у нас в країні набуває все більш широкого масштабу, базується на сучасних досягненнях доказової медицини [10-12].

У відповідності з сучасними поглядами до факторів, що прискорюють розвиток атеросклерозу, віднесені приналежність до чоловічої статі, куріння, наявність АГ, ЦД, ожиріння, а також зміна співвідношення фракцій холестерину (ХС) у крові за рахунок підвищення ХС ліпопротеїдів низької щільності (ХС ЛПНЩ) і зниження ХС ліпопротеїдів високої щільності (ХС ЛПВЩ) [13].

Важливе значення в лікуванні гіперліпідемії мають дієтичні заходи, рекомендований спосіб життя і корекція факторів ризику (таких як АГ, паління, ЦД). У всіх рекомендаціях не принижуються значення фізичної активності та кардіопротективної дієти, спрямованої на скорочення споживання жирів тваринного походження і холестерину, однак пріоритети в лікуванні хворих віддані тривалій гіполіпідемічній терапії статинами. Лише при їх застосуванні можливе досягнення значного гіполіпідемічного ефекту [11-13].

Статини широко застосовуються в лікуванні кардіоваскулярних хвороб. Разом із цим вони недостатньо використовуються в первинній та вторинній профілактиці МІ. Доказова база, щодо застосування статинів у хворих із перенесеним інсультом або ТІА, не дає чітких відповідей на низку питань, що накопичилися, результати досліджень суперечливі і не дають можливості скласти чітку думку про наявність або відсутність впливу ліпідознижуючої терапії на профілактику цереброваскулярної патології. Сьогодні ще тривають дослідження стосовно ефективності статинів у гострому періоді МІ. Остаточних їх результатів поки ще немає [13].

Статини (або інгібітори ГМГ-КоА-редуктази) були створені в середині 70-х років минулого сторіччя, але в клінічну практику були впроваджені тільки в середині 80-х після ретельного вивчення їх властивостей. Вони закономірно стали одними з найбільш продаваних ліків у світі. До теперішнього часу накопичений великий досвід застосування статинів у клінічній практиці. Після закінчення в 1994 році дослідження 4S стало ясно, що статини реально можуть збільшувати тривалість життя хворих із коронарним атеросклерозом. Тоді аналізувалися результати спостереження за 4444 пацієнтами (чоловіки і жінки у віці від 35 до 70 років), які страждали на ішемічну хворобу серця (ІХС), із рівнем загального ХС на тлі гіполіпідемічної дієти від 5,5 до 8,0 ммоль/л. Пацієнти були рандомізовані на групи плацебо і симвастатину в стартовій дозі 20 мг на добу. Дозу симвастатину коректували через 12 тижнів і 6 місяців, і в деяких хворих вона була збільшена до 40 мг на добу. Спостереження за хворими тривало в середньому 5,4 року. Головним результатом дослідження стало високодостовірне зниження ризику загальної смертності на

30% і серцево-судинної смертності на 42% [14].

Останнім часом статини розглядаються як невідмінна складова лікувальних програм при багатьох серцево-судинних, а також цереброваскулярних захворюваннях. Разом із тим, за статистичними даними, в Україні лише близько 1% хворих, яким показано призначення статинів, реально отримують препарати цієї групи [15].

У даний час до статинів пред'являються великі вимоги. Крім високої ефективності необхідні докази їх безпеки [16].

Метааналіз 164 короткострокових клінічних досліджень показав, що зниження рівня ліпопротеїдів низької щільності (ХС ЛПНЩ) на тлі терапії 10 мг оригінального аторвастатину можна зіставити з ефективністю 40 мг ловастатину або симвастатину і в середньому становить 35%. У свою чергу 20 мг аторвастатину відповідає за ефективністю 80 мг ловастатину або симвастатину, які призводять до зменшення концентрації ХС ЛПНЩ приблизно на 45% [16-21].

У великому багатоцентровому проспективному англо-скандинавському дослідженні 19342 хворих артеріальною гіпертензією високого і вкрай високого ризику без ІХС (ASCOT-LLA) показано, що зниження ХС ЛПНЩ на 29% на тлі терапії оригінальним аторвастатином у дозі 10 мг на добу призводить до зменшення частоти фатального і нефатального інсульту на 27% ($p=0,024$), серцево-судинних ускладнень на 21% ($p=0,0005$) і коронарних подій на 29% ($p=0,0005$). Отже, зниження рівня ХС ЛПНЩ на 1% тягне за собою зменшення ризику серцево-судинних захворювань приблизно на 1% [18].

У відношенні первинної профілактики цереброваскулярних катастроф (для осіб, які раніше їх не переносили) за даними великого метааналізу (більше 90000 хворих із 26 досліджень), де застосування різних статинів (аторвастатину, симвастатину, правастатину і флувастатину) знижувало ризик розвитку ішемічних інсультів (ІІ) і ТІА на 21% без істотного впливу на ризик розвитку геморагічних інсультів. На тлі цих даних, можна говорити про те, що зазначені статини знижують цереброваскулярний ризик при первинній профілактиці [20].

Щодо вторинної профілактики мозкових катастроф (у осіб, які раніше їх вже переносили) даних відносно впливу статинів набагато менше, спектр ефективних статинів обмежується виключно аторвастатином. Симвастатин у субаналізі дослідження HPS для осіб, які раніше вже перенесли мозкові катастрофи, істотного впливу на частоту їх повторення в подальшому не чинив (10,3% у групі симвастатину і 10,4% у групі плацебо). Відносно аторвастатину є дані спеціально спланованого великого дослідження SPARCL, в якому в осіб, які раніше перенесли ІІ або ТІА, препарат забезпечував істотне (на 16%, $p=0,03$) зниження частоти повторного розвитку фатальних і нефатальних ІІ. При аналізі частоти фатальних ІІ в групі аторвастатину, зазначалося більш значне їх зниження – на 43%, ($p=0,03$) [19-23].

Згідно з результатами мультицентрового рандомізованого подвійного сліпого плацебо-контрольованого дослідження SPARCL, в якому брав участь 4731 пацієнт із 205 клінік 27 країн світу, агресивна статинотерапія (застосування аторвастатину в дозі 80 мг на добу) у пацієнтів із нещодавно перенесеним інсультом або TIA і без відомої коронарної патології зумовила зменшення ризику фатального чи нефатального інсульту на 16% порівняно з плацебо. Абсолютне зменшення 5-річного ризику всіх інсультів склало 2,2%. Цей ризик зменшився за рахунок II (їх частота достовірно знизилася на 23%, частота TIA – на 26%), у той час як частота геморагічних інсультів у групі аторвастатину дещо підвищилася (55 випадків у порівнянні з 33 випадками в групі плацебо), хоча кількість фатальних геморагічних інсультів в обох групах достовірно не відрізнялася. Крім того, прийом аторвастатину привів до зниження ризику розвитку основних коронарних подій на 35%, всіх коронарних подій – на 42%, основних серцево-судинних подій – на 20%, необхідності в реваскуляризації – на 45%, всіх серцево-судинних подій – на 26%. Абсолютне зменшення 5-річного ризику основних серцево-судинних подій досягло 3,5%. За даними додаткового аналізу цього дослідження було показано, що підвищення частоти геморагічних інсультів стосувалося лише осіб, що мали геморагічні інсульти раніше, але не хворих, які раніше перенесли II або TIA. Крім того, навіть у хворих, які раніше перенесли геморагічні інсульти, але мали супутню ІХС, застосування аторвастатину знижувало сумарний серцево-судинний і судинно-мозковий ризик [19].

Результати цього дослідження вплинули на рішення питання щодо вторинної профілактики у хворих, що перенесли MI та TIA.

Сучасна точка зору стосовно призначенню статинів із метою вторинної профілактики у хворих у гострому періоді MI викладена в рекомендаціях із лікування і профілактики інсульту та TIA, підготовленої спільно експертами Європейської інсультної асоціації (ESA) та Європейської ініціативної групи проти інсульту (EUSI). У них рекомендовано не залишати прийом статинів на весь період інсульту, якщо хворий отримував їх до інсульту.

Було доведено, що різке припинення прийому статинів у хворих, що приймали їх раніше і які припинили статинотерапію після інсульту, несприятливо позначається на клінічному стані хворого, сприяє більш вираженому пошкодженню мозкової тканини та обумовлює гірші функціональні результати, більш високу частоту виражених неврологічних порушень у хворих, що вижили, більш значні розміри інфаркту мозку в порівнянні з контрольною групою [24].

Відповідно з такими даними в Рекомендаціях щодо попередження інсультів у осіб, що вже мали II або TIA (складених спільно експертами Американської кардіологічної асоціації, Американської

асоціації з попередження інсультів та Американською академією неврологів), застосування статинів (у першу чергу, аторвастатину) рекомендовано всім хворим, які перенесли II або TIA. Лікування статинами в таких хворих повинно починатися після виходу з гострої фази II/TIA (зазвичай ще в період перебування в стаціонарі). Переважний вибір більш високих дозувань (аторвастатин – 80 мг/добу, при неможливості – 40 мг/добу). Цільові рівні ХС ЛПНЩ для таких хворих у цілому складають <2,5 ммоль/л, а для осіб із цукровим діабетом, супутньої ІХС, важкими і погано контрольованими факторами ризику (наприклад, у тих, хто продовжує куріння) – <1,75-1,8 ммоль/л. Лікування має бути тривалим. Статини слід обережно використовувати з метою судинно-мозкової протекції у хворих, які перенесли геморагічні інсульти [21-24].

Таким чином, сучасні схеми ведення пацієнтів із цереброваскулярною, а також серцево-судинною патологією, вимагають жорсткого контролю стану ліпідного обміну з метою зниження прогресування захворювань та зменшення кількості їх ускладнень. Препаратами, які найбільш ефективно знижують атерогенні ліпідні фракції є статини.

У даний час спостерігається швидке зростання кількості як оригінальних препаратів статинів, так і їхніх численних аналогів. При проведенні фармакотерапії лікарю доводиться вирішувати проблему вибору препарату, ґрунтуючись не лише на даних про його клінічну ефективність, а й реальну вартість. Враховуючи необхідність оптимізації фармакотерапевтичної допомоги хворим та економічний аспект питання цікавим виявився препарат **Лівостор** (Київський вітамінний завод, діюча речовина аторвастатин). Слід зазначити, що препарат випускається в різних дозах (10, 20 та 40 мг), що сприяє зручності його призначення. Це дозволяє підбирати режим дозування індивідуально з урахуванням вихідного рівня ліпопротеїдів, мети терапії та ефективності лікування. Максимальна доза становить 80 мг 1 раз на добу.

У зв'язку з вищепереліченим, нашою метою було дослідити ефективність та безпеку застосування препарату **Лівостор** задля вторинної профілактики в пацієнтів із перенесеними лакунарними інсультами (ЛІ).

Метою дослідження є:

1. Вивчити клініко-неврологічні особливості хворих із перенесеними ЛІ.
2. Вивчити стан ліпідного спектра сироватки крові у хворих із перенесеними ЛІ на тлі прийому препарату **Лівостор**.
3. Оцінити безпечність препарату **Лівостор** у хворих із перенесеними ЛІ.
4. Визначити вплив препарату **Лівостор** на стан судинорухової функції та товщину комплексу інтима-медіа (ТІМ).

Матеріали та методи

Клініко-неврологічний, метод нейровізуаліза-

ції (КТ та МРТ головного мозку), біохімічний, дуплексне сканування судин, статистичний.

Концентрацію загального ХС, тригліцеридів у сироватці крові визначали ензиматичним методом за допомогою реактивів фірми «СРА» на фотометрі ПМ 2110.

Стан судинорухової функції ендотелію вивчали за результатами проби з потікзалежною вазодилатацією плечової артерії за методикою Celermajer D.S. у модифікації Іванової О.В. [23]. Дослідження судинорухової функції ендотелію та ТІМ проводили на сканері ULTIMA PA (Україна РАДМИР) широкосмуговим лінійним датчиком 5-12 МГц.

Оцінка біохімічних та доплерографічних параметрів, ТІМ та стану судинорухової функції ендотелію проводилась до лікування та вдруге через 6 місяців від початку лікування на тлі прийому препарату **Лівостор**.

Результати та їх обговорення

У дослідження було включено 35 хворих, які перенесли ЛІ не пізніше 6 місяців від початку дослідження, віком від 54 до 75 років із гіперліпідемією. Доля жінок із ЛІ була більшою (18 хворих – 51,4%). Середній вік хворих склав $64,7 \pm 9,9$ років.

Діагноз ЛІ головного мозку було виставлено згідно з критеріям TOAST. Ураження дрібних гілок середньо-мозкової артерії (за даними нейровізуалізації) в обох півкулях зустрічалося у 22 випадках (62,9%), в одній півкулі – у 13 (37,1%) пацієнтів. Основним чинником ЛІ в більшості пацієнтів була гіпертонічна хвороба ІІІ ст. – 21 хворий (60,0%). В інших випадках це був атеросклероз – 4 хворих (11,4%), а в 10 хворих (28,6%) мало місце поєднання обох нозологій.

Клінічні прояви у хворих цього підтипу ішемічного інсульту характеризувались поступовим розвитком вогнищевих симптомів. За синдромальною структурою частіше зустрічались такі синдроми: ізольований моторний парез – у 15 хворих (42,8%), синдром дизартрії – невправності в руці – 10 хворих (28,6%). ЛІ з ізольованою гемігіперестезією та атактичний геміпарез зустрічались у 7 хворих (20%) та в 3 (8,6%) випадках відповідно. Серед обстежених нами пацієнтів переважали хворі із середнім і легким ступенем тяжкості ЛІ. Симптоми захворювання характеризувались поступовим розвитком вогнищевих симптомів та їх регредієнтною течією, а також задовільним відновленням функцій. Плин захворювання був сприятливим.

Рівень загального ХС у всіх хворих був вищий за 6,5 ммоль/л. Усі пацієнти на момент дослідження не приймали гіполіпідемічні препарати раніше або припинили їх прийом не менше ніж за 2 місяці до дослідження. У дослідження не включали пацієнтів із захворюваннями печінки у фазі загострення або стійким підвищенням рівнів трансаміназ; патологією м'язової системи; хронічною нирковою недостатністю.

Всім пацієнтам призначався препарат **Лівостор** у дозі 20 мг 1 раз на добу протя-

гом 6 місяців незалежно від прийому їжі в комбінації з терапією іншими препаратами, що входять до вторинної профілактики.

Ефективність терапії оцінювали за величиною відхилення рівня загального холестерину, альфа-холестерину, тригліцеридів, ліпопротеїдів дуже низької щільності (ЛПДНЩ), ХС ЛПНЩ та бета-ліпопротеїдів. Безпечність терапії оцінювали за кількістю і видом зареєстрованих небажаних побічних явищ, а також при виявленні клінічно значущих змін біохімічних показників крові, зокрема підвищення рівня трансаміназ.

Вміст загального ХС у сироватці крові до початку терапії склав $6,88 \pm 0,70$ ммоль/л; показник альфа-холестерину складав $1,21 \pm 0,32$ ммоль/л, ЛПДНЩ – $0,91 \pm 0,35$ ммоль/л, ЛПНЩ – $4,76 \pm 0,73$ ммоль/л, бета-ліпопротеїдів – $72,00 \pm 16,00$ ммоль/л, рівень тригліцеридів був $1,99 \pm 1,08$ ммоль/л. Коефіцієнт атерогенності в сироватці крові склав $4,69 \pm 1,00$.

Після 6 місяців терапії **Лівостором** рівень загального ХС зменшився до $4,94 \pm 0,50$ ммоль/л, тригліцеридів до $1,38 \pm 0,92$ ммоль/л, бета-ліпопротеїдів до $56,00 \pm 12,00$ ммоль/л. ЛПДНЩ знизилась до нормальних показників $0,80 \pm 0,26$ ммоль/л. Показник альфа-холестерину змінився незначно $1,30 \pm 0,25$ ммоль/л. Коефіцієнт атерогенності знизився до $3,00 \pm 0,91$. Динаміка деяких біохімічних показників крові на тлі терапії препаратом **Лівостор** представлена в таблиці 1.

Дослідження стану судинорухової функції ендотелію за даними проби потікзалежної вазодилатації на початку лікування виявило значне зниження судинорухової функції ендотелію у всіх хворих. У процесі лікування визначено суттєве її покращання. У 9 (25,7%) хворих функція ендотелію нормалізувалась (розширення плечової артерії після лікування в пробі потікзалежної вазодилатації складав $\geq 10\%$), у 24 хворих (68,6%) виявлено суттєве збільшення розширення плечової артерії в пробі. У 2 хворих (5,7%) динаміки судинорухової функції ендотелію не виявлено. Результати представлено в таблиці 2.

Таким чином, прийом препарату **Лівостор** у хворих із лакунарними інсультами призводить до нормалізації або суттєвого покращання судинорухової функції ендотелію.

У нашому дослідженні визначалася також ТІМ. У результаті лікування, ТІМ достовірно не змінилася. До лікування цей показник склав $1,12$ мм ($0,75 \pm 1,8$ мм),

Таблиця 1. Динаміка деяких біохімічних показників крові на тлі терапії препаратом Лівостор

Показник	Початок лікування	Через 6 місяців
Загальний ХС	$6,88 \pm 0,70$	$4,94 \pm 0,50$
Альфа-холестерин	$1,21 \pm 0,32$	$1,30 \pm 0,25$
ЛПДНЩ	$0,91 \pm 0,35$	$0,80 \pm 0,26$
ЛПНЩ	$4,76 \pm 0,73$	$3,52 \pm 0,71$
Бета-ліпопротеїди	$72,00 \pm 16,00$	$56,00 \pm 12,00$
Тригліцериди	$1,99 \pm 1,08$	$1,38 \pm 0,92$
Аспартатамінотрансфераза (АСТ)	$0,24 \pm 0,02$	$0,27 \pm 0,09$
Аланінамінотрансфераза (АЛТ)	$0,33 \pm 0,04$	$0,39 \pm 0,10$

після лікування – 1,09 мм (0,67÷1,81мм). Це пояснюється тим, що термін дослідження був коротким. За даними більшості досліджень, що вивчають вплив статинів на ТІМ, тільки застосування високих доз статинів протягом тривалого часу (від 1 року і більше) сприяло достовірному зменшенню цього показника. Так, у дослідженні ARBITER було виявлено зниження ТІМ на 0,034 мм у групі

пацієнтів із гіперхолестеринемією (ГХС), які отримували 80 мг аторвастатину, порівняно з групою пацієнтів, які отримували правастатин, де не було достовірної зміни ТІМ. Дослідження ASAP, що включає 325 пацієнтів із ГХС, показало достовірне зниження ТІМ на 0,031 мм у групі пацієнтів, які отримували аторвастатин у дозі 80 мг, у групі пацієнтів які отримували симвастатин відзначено підвищення ТІМ на 0,036 мм порівняно з вихідними значеннями.

Таким чином, при проведенні терапії препаратом **Лівостор** було виявлено найбільш значуще зниження таких показників, як загальний ХС, ЛПДНЩ, бета-ліпопротеїдів та коефіцієнту атерогенності. Показники альфа-холестерину майже

Таблиця 2. Динаміка стану потікзалежної дилатації в процесі лікування

Параметр	Середня арифметична (n=35)	
	до лікування	після лікування
Потікзалежна вазодилатація, %		
Mean ± sd	5,51±1,40	8,21±1,70 *
Min-Max	3,7÷6,8	5,6÷11,9
Mean ± sd середнє значення параметра та величина його стандартного відхилення Min-Max мінімальне та максимальне значення параметру Умовні позначки: * — різниця між основною групою до лікування та після достовірна (p<0,05)		

не змінювались. Тож, препарат **Лівостор** впливає на рівень холестерину та тригліцеридів. Побічних явищ і клінічно значущих підвищень трансаміназ, які б зумовили відміну препарату виявлено не було. Також виявлено нормалізацію або суттєве покращання судинорухової функції ендотелію.

Результати нашого дослідження дозволяють зробити висновок, що препарат **Лівостор** може бути ефективно використаний із метою вторинної профілактики цереброваскулярних захворювань. Крім того, препарат **Лівостор** продемонстрував свою безпечність і переносимість.

Список використаної літератури

- Хобзей М.К. Стан неврологічної служби України в 2012 році [Текст] / М.К. Хобзей, О.М. Зінченко, М.В. Голубчиков, Т.С. Міщенко. - Київ, 2012. - 29 с.
- Bergen D.C. Nervous system disorders: a global epidemic / D.C. Bergen, D. Silberberg // Arch. Neurol. - 2002. - V. 59. - P. 1194-96.
- Зозуля І.С. Церебральні предиктори розвитку інфаркту мозку у хворих з атеросклеротичним ураженням сонних артерій [Текст] / І.С. Зозуля, В.І. Боброва // Збірник наук. праць співробітників КМАПО ім. П.Л. Шупика. - Київ, 2005. - Вип. 14, кн. 1. - С. 454-457.
- Вінничук С.М. Мозковий інсульт: сучасний погляд на проблему та стратегію лікування [Текст] / С.М. Вінничук // Мистецтво лікування. - 2004. - № 5. - С. 8-15.
- Зозуля І.С. Епідеміологія цереброваскулярних захворювань в Україні [Текст] / І.С. Зозуля, А.І. Зозуля // Український медичний часопис. - 2011. - № 5 (85).
- Волошин П.В. Аналіз поширеності та захворюваності на нервові хвороби в Україні [Текст] / П.В. Волошин, Т.С. Міщенко, Є.В. Лекомцева // Міжнародний неврологічний журнал. - 2006. - №3 (7). - С. 9-13.
- Патогенетические факторы риска различных типов мозгового инсульта и их влияние на прогноз [Текст] / А.А. Скоромец и соавт. // Медицинский академический журнал. - 2008. - Т.8. - № 2. - С. 55-61.
- Виленский Б.С. Инсульт - современное состояние проблемы [Текст] / Б.С. Виленский // Неврологический журнал. - 2008. - №2. - С. 4-10.
- Міщенко Т.С. Організація допомоги хворим на інсульт. Епідеміологія інсульту. Регістри інсульту [Текст] / Т.С. Міщенко // Другий національний конгрес: Інсульт та судинномозкові захворювання. - 2010. - С. 5-6.
- Бокерія Л.А., Оганов Р.Г. Монография. Все о холестерине (национальный доклад). Заключение и рекомендации // Профилактическая медицина. - 2010. - № 2 (128). - С. 37-39.
- Дзяк Г.В., Лутай М.И., Волков В.И. Профилактика сердечно-сосудистых осложнений у пациентов группы риска // Здоров'я України. - 2007. - № 9. - С. 9.
- Волошин П.В. К вопросу о классификации сосудистых заболеваний головного мозга [Текст] / П.В. Волошин, Т.С. Мищенко // Український вісник психоневрології. - 2002. - Т. 10. - Вип. 2 (31). - С. 12-17.
- Марцевич С.Ю., Кутишенко Н.П. Достижение целевого уровня липидов у больных высокого сердечно-сосудистого риска: имеет ли значение выбор препарата? // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. - 2008; № 1. - С. 83-86.
- 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; 344 (8934): 1383-1389.
- Сіренко Ю.М., Граніч В.М., Сидоренко П.І., Кушнір С.М. Ефективність та безпечність аторвастатину у хворих на артеріальну гіпертензію після інсульту // Журнал «Артеріальна гіпертензія» 1(1). - 2008. - С. 48-50.
- Сусеков А.В. Ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы при вторичной профилактике атеросклероза: 30 лет спустя // Consilium medicum. - 2005. - № 11. - С. 896-903.
- Грацианский Н.А. Аторвастатин: результаты испытаний при невысоком исходном холестерине липопротеидов низкой плотности // Consilium medicum. - 2005. - № 11. - С. 903-912.
- Sever P.S., Dahlof B., Poulter N.R. et al. for the ASCOT investigators. The Prevention of coronary events and stroke with atorvastatin in hypertensive subjects with average or below average cholesterol levels. The Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial: Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA) // Lancet. - 2003. - Vol.361. - P. 1149-1158.
- SPARCL Investigators. High-dose atorvastatin after stroke or transient ischemic attack // N. Engl. J. Med. - 2006. - Vol. 355. - P. 549-559.
- Cholesterol Treatment Trialists' Collaborators. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90,056 participants in 14 randomised trials of statins // Lancet. - 2005. - Vol. 366. - P. 1267-1278.
- Armitage J. The safety of statins in clinical practice // The Lancet, 2007. - Vol. 370, no. 9601. P. 1781-1790.
- Ballantyne C.M., Lipka L.J., Sager P.T. et al. (2004) Long-term safety and tolerability profile of ezetimibe and atorvastatin coadministration therapy in patients with primary hypercholesterolaemia. Int. J. Clin. Pract. - №58(7). - P. 653-658.
- Иванова О.В., Рогоза Т.В., Балахонова Т.В. и др. Определение чувствительности плечевой артерии к напряжению сдвига на эндотелии как метод оценки состояния эндотелийзависимой вазодилатации с помощью ультразвука высокого разрешения у больных с артериальной гипертензией. Кардиология. - 1998. - № 3. - С. 37-41.
- ESC/EAC Guidelines for the management of dyslipidaemias. Eur. Heart J. (2011): 32 (14): 1769-1818.

Надійшла до редакції 24.02.2014

УНІФІКОВАНИЙ КЛІНІЧНИЙ ПРОТОКОЛ первинної, екстреної та вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги (2012)*

АРТЕРІАЛЬНА ГІПЕРТЕНЗІЯ

(продовження, початок див. у №2, 4, 2013)

ПЕРЕЛІК СКОРОЧЕНЬ

АГ	-	артеріальна гіпертензія	MPT	-	магнітно-резонансна томографія
АК	-	антагоністи кальцію	MT	-	маса тіла
АЛТ	-	аланінамінотрансфераза	OM	-	органи-мішені
АСТ	-	аспартатамінотрансфераза	OT	-	обхват талії
АТ	-	артеріальний тиск	ОЧП	-	органи черевної порожнини
ББ	-	бета-адреноблокатори	САТ	-	сistolічний артеріальний тиск
ББК	-	блокатори кальцієвих каналів	ССР	-	серцево-судинний ризик
БРА	-	блокатори рецепторів ангіотензину II	ССЗ	-	серцево-судинні захворювання
ГК	-	гіпертензивний криз	ТГ	-	тригліцериди
ДАТ	-	діастолічний артеріальний тиск	ТТГ	-	тиреотропний гормон
ДоплерКГ	-	доплер-ехокардіографія	ТД	-	тіазидний діуретик
ЕКГ	-	електрокардіографія	УЗД	-	ультразвукове дослідження
ЕхоКГ	-	ехокардіографія	УКПМД	-	уніфікований клінічний протокол медичної допомоги
ЗАК	-	загальний аналіз крові	УОМ	-	ураження органів-мішеней
ЗАС	-	загальний аналіз сечі	ФР	-	фактори ризику
ЗХС	-	загальний холестерин	ЦД	-	цукровий діабет
іАПФ	-	інгібітори ангіотензинперетворюючого ферменту	ХХН	-	хронічна хвороба нирок
ІМТ	-	індекс маси тіла	ХСЛПНЩ	-	холестерин ліпопротеїнів низької щільності
ІХС	-	ішемічна хвороба серця	ХСЛПДНЩ	-	холестерин ліпопротеїнів дуже низької щільності
КТ	-	комп'ютерна томографія	ХСЛПВЩ	-	холестерин ліпопротеїнів високої щільності
ЛПМД	-	локальний протокол медичної допомоги	ЧСС	-	частота серцевих скорочень
МКАХ	-	медична карта амбулаторного хворого			

А.3.3. СХЕМА МЕДИКАМЕНТОЗНОГО ЛІКУВАННЯ

Вибір стратегії лікування

- Пацієнти з АГ потребують щоденного лікування впродовж усього життя.
- Рішення про вибір стратегії лікування залежить від рівня систолічного та діастолічного АТ у пацієнта та сумарного серцево-судинного ризику.
- Усім пацієнтам рекомендують заходи немедикаментозної корекції: відмова від тютюнопаління, раціональне харчування, обмеження вживання солі та алкоголю, підтримання оптимальної маси тіла, достатнього рівня фізичного навантаження тощо.
- Медикаментозне лікування обов'язково призначається всім пацієнтам зі стабільно підвищеним АТ, починаючи з рівня 160/100 мм рт.ст.
- Медикаментозне лікування обов'язково призначається пацієнтам при рівні АТ менше 160/100 мм рт.ст (АГ I ступеня), але з високим і дуже високим ризиком.
- Пацієнтам з АГ I ступеня (АТ менше 160/100 мм рт.ст.) з низьким та помірним ризиком лікування починають з призначення заходів немедикаментозної корекції. При їх неефективності – відсутності досягнення цільового рівня АТ упродовж декількох тижнів – заходи немедикаментозної корекції доповнюють призначенням лікарських засобів. Важливо враховувати те, що кожен із заходів немедикаментозної корекції призводить до зменшення АТ на 3-4 мм рт.ст.
- Для стартової та підтримуючої антигіпертензивної терапії застосовуються тіазидні (тіазидоподібні) діуретики в низьких дозах, АК (ББК), іАПФ, антагоністи рецепторів ангіотензину та β-блокатори (препарати I ряду). Порядок переліку лікарських засобів не означає пріоритетності їх застосування.
- Пацієнтам, в яких рівень АТ перевищує 160/100 мм рт.ст., та пацієнтам з більш низьким рівнем АТ за наявності високого і дуже високого ризику, лікування бажано починати з комбінованої антигіпертензивної терапії.
- При неефективності двокомпонентної антигіпертензивної терапії необхідно додати 3-й препарат. Один із препаратів у комбінації має бути діуретиком.
- При виборі лікарського засобу чи комбінації препаратів необхідно враховувати попередній досвід застосування в пацієнта препарату даного класу, ураження органів-мішеней, наявність клінічних проявів серцево-судинних захворювань, уражень нирок чи цД, можливість взаємодії з препаратами, які використовують для лікування супутньої патології в пацієнта, побічну дію препаратів, вартість препаратів.
- Необхідно надавати перевагу лікарським засобам, антигіпертензивний ефект яких триває більше 24 годин при прийомі 1 раз на добу.
- У пацієнтів з АГ I ступеня та з низьким чи помірним сумарним серцево-судинним ризиком антигіпертензивна терапія може починатись як з монотерапії, так і з комбінації 2 препаратів I ряду в низьких дозах.
- Комбінації антигіпертензивних препаратів, що довели свою ефективність, наведені в А.3.3.1. Найбільш поширеною раціональною трикомпонентною комбінацією є іАПФ/БРА + АК (ББК) + ТД.
- При відсутності нормалізації АТ на фоні терапії трьома лікарськими засобами потрібно, у першу чергу, упевнитись, що пацієнт приймає призначене лікування. При неефективності антигіпертензивної терапії трьома препаратами різних груп пацієнта направляють на консультацію до кардіолога.
- Використання фіксованих комбінацій препаратів допомагає спростити режим лікування і посилити прихильність пацієнта.
- При недостатній ефективності або неможливості застосування препаратів I ряду в складі комбінованої терапії використовують препарати II ряду (альфа₁-адреноблокатори, петльові діуретики, блокатори реніну, алкалоїди раувольфії, центральні альфа₂-агоністи та селективні агоністи імідазолінових рецепторів).

* Затверджено Наказом Міністерства охорони здоров'я №384 від 24.05.2012 р.

** Тут і далі – із незначними скороченнями та стилістичними правками

А.3.3.1. Комбінації антигіпертензивних лікарських засобів, що довели свою ефективність:

1	тіазидний діуретик* + інгібітор АПФ
2	тіазидний діуретик* + БРА
3	АК (БКК) + інгібітор АПФ
4	АК (БКК) + БРА
5	інгібітор АПФ (БРА) + АК (БКК) + тіазидний діуретик

* - або тіазидоподібний діуретик

А.3.3.2. Рекомендації вибору лікарських засобів для лікування пацієнтів АГ залежно від клінічної ситуації

Ураження органів мішеней	
Гіпертрофія лівого шлуночка	БРА, іАПФ, АК (БКК)
Початкові ознаки атеросклерозу	АК (БКК), іАПФ
<i>Ураження нирок, а саме:</i>	
Мікроальбумінурія	іАПФ, БРА
Дисфункція нирок	іАПФ, БРА
ХХН/протеїнурія	іАПФ, БРА, петльові діуретики
<i>Асоційовані клінічні стани</i>	
Перенесений інсульт	Будь-які антигіпертензивні препарати
Перенесений інфаркт міокарда	ББ, іАПФ, БРА
ІХС, Стенокардія	ББ, АК (БКК)
Хронічна серцева недостатність	Діуретики, ББ, іАПФ, БРА, антагоністи альдостерону
Фібриляція передсердь пароксизмальна	іАПФ, БРА
Фібриляція передсердь постійна	ББ, недигідропіридинові АК (БКК)
ХХН/протеїнурія	іАПФ, БРА, петльові діуретики
Захворювання периферичних артерій	АК (БКК)
<i>Особливі клінічні ситуації</i>	
Ізольована систолічна артеріальна гіпертензія (вік 60 років і старше)	АК (БКК), діуретики
Артеріальна гіпертензія в осіб віком 60 років і старше	БРА, АК (БКК), діуретики
Метаболічний синдром	БРА, іАПФ, АК
цукровий діабет	БРА, іАПФ
Вагітність	АК (БКК), метилдопа, ББ

А.3.3.3. Абсолютні і відносні протипоказання до призначення різних груп антигіпертензивних лікарських засобів

Клас препаратів	Абсолютні протипоказання	Відносні протипоказання
Тіазидні діуретики	Подагра	Метаболічний синдром, порушення тесту толерантності до глюкози (у високих дозах), вагітність
ББ	Атріовентрикулярна блокада 2-3 ступеня, брадикардія (ЧСС<55), бронхіальна астма	Захворювання периферичних артерій, метаболічний синдром, порушення тесту толерантності до глюкози, спортсмени й фізично активні пацієнти, хронічне обструктивне захворювання легень
АК (БКК) дигідропіридинові		Тахіаритмії, хронічна серцева недостатність
АК (БКК) недигідропіридинові	Атріовентрикулярна блокада 2-3 ступеня, брадикардія (ЧСС<55), хронічна серцева недостатність	
іАПФ	Вагітність, гіперкаліємія, двосторонній стеноз ниркових артерій, ангіоневротичний набряк в анамнезі	Хронічний кашель
БРА	Вагітність, гіперкаліємія, двосторонній стеноз ниркових артерій	Обструкція жовчних шляхів, тяжкі порушення функції печінки, холестази

А.3.3.4. Призначення статинів

- При відсутності протипоказань призначення статинів є обов'язковим для пацієнтів з АГ та:
 - встановленим серцево-судинним захворюванням;
 - цукровим діабетом;
 - високим та дуже високим серцево-судинним ризиком.
- При призначенні статинів потрібно проводити:
 - контроль рівня ЗХС та АЛТ через 3-4 тижні від початку прийому та після кожного підвищення дози. У разі перевищення верхньої межі активності ферментів у три рази статини відміняються;
 - при появі скарг на біль у м'язах та/або слабкість – статини відміняються, необхідно визначити рівень креатинфосфокінази в крові.

3. Цільові рівні ЗХС і ХС ЛПНЩ у пацієнтів групи високого ризику становлять, відповідно, менше 4,5 ммоль/л та менше 2,5 ммоль/л.

А.3.4. ГІПЕРТЕНЗИВНИЙ КРИЗ (ГК) – це раптове значне підвищення АТ від базового рівня (нормального або підвищеного), яке майже завжди супроводжується появою чи посиленням розладів з боку органів-мішеней або вегетативної нервової системи. Гіпертензивні кризи, як ускладнені, так і неускладнені потребують надання невідкладної медичної допомоги для попередження або обмеження ураження органів мішеней.

Гіпертензивний криз		
	Неускладнений	Ускладнений
Оцінка стану	Відсутні ознаки гострого або прогресуючого порушення уражених органів-мішеней. Можливі клінічні симптоми: головний біль; – кардіалгія; – екстрасистолія; – розлади вегетативної нервової системи (тремтіння, часте сечовиділення)	Ознаки гострого або прогресуючого порушення уражених органів-мішеней: інфаркт міокарда, інсульт, гостра недостатність лівого шлуночка, гостре розшарування аневризми, нестабільна стенокардія, аритмії (пароксизмальна тахікардія, фібриляція передсердь), транзиторна ішемічна атака, еклампсія, гостра гіпертензивна енцефалопатія, кровотеча (у т.ч. післяопераційна, носова)
Лікування	Амбулаторне лікування. Зниження АТ впродовж кількох годин орієнтовно на 25% упродовж першої години або до 160/100 мм рт.ст. Перевага надається препаратам для перорального прийому	Термінова госпіталізація до відділення інтенсивної терапії. Зниження АТ впродовж години. Внутрішньовенне введення препаратів

А.3.4.1. Алгоритм дії лікаря загальної практики при наданні медичної допомоги пацієнтові з неускладненим гіпертензивним кризом

Основне завдання – попередити розвиток ускладнень.

1. Забезпечити моніторинг АТ.
2. Заспокоїти пацієнта й пояснити тактику лікування (за необхідності призначити седативні препарати).
3. Провести оцінку клінічного стану, у т.ч. ризик виникнення ускладнень, які загрожують життю, визначити причину підвищення АТ (уточнити, коли останній раз пацієнт приймав планові антигіпертензивні лікарські засоби).
4. Надати антигіпертензивні препарати (сублінгвально/перорально) (див. А.3.4.2. Лікарські засоби для лікування неускладнених кризів).

Лікар обирає препарат (чи комбінацію препаратів), орієнтуючись на стан пацієнта (вік, рівень АТ, ЧСС, наявність вегетативних розладів та супутньої патології), положення даного протокола та досвід пацієнта щодо використання антигіпертензивних препаратів. Зниження АТ при неускладненому гіпертензивному кризі проводиться упродовж годин/доб. АТ потрібно знизити до відносно безпечного рівня, швидкість зниження середнього АТ повинна становити не більше ніж 25% упродовж першої години. Для того, щоб уникнути надмірного зниження АТ, рекомендується починати лікування з низьких доз антигіпертензивних препаратів, при необхідності – повторити їх прийом через 1-2 години. Особливо обережно потрібно підходити до зниження АТ у пацієнтів з ознаками вираженого атеросклерозу, зокрема, пацієнтів старечого віку. У цієї категорії пацієнтів призначення АК (БКК) короткої дії (ніфедипіну) може призвести до розвитку нападу стенокардії внаслідок швидкої та вираженої гіпотензивної дії препарату та розвитку синдрому обкрадання. При необхідності призначення ніфедипіну його доцільно призначати в 1/2-1/3 стандартної дози в комбінації з пропранололом (при відсутності протипоказань).

5. Важливо узгодити з пацієнтом дозу й час наступного прийому планових антигіпертензивних препаратів, щоб попередити підвищення АТ. У разі необхідності провести корекцію планової терапії.
6. При потребі провести необхідні інструментальні/лабораторні дослідження: ЕКГ, офтальмоскопію очного дна тощо – для виявлення потенційно небезпечного ураження органів-мішеней і можливої причини кризового перебігу АГ.
7. При неможливості забезпечення моніторингу АТ та клінічних симптомів, пацієнт із гіпертензивним кризом підлягає госпіталізації.

Найбільш часті проблеми при наданні медичної допомоги пацієнтові з гіпертензивним кризом: пізня діагностика, неналежна оцінка симптомів, невчасне (занадто пізно) призначення терапії, що не дозволило уникнути ураження органів-мішеней, неправильний вибір препарату, неналежний моніторинг АТ та інших клінічних симптомів, занадто швидке зниження АТ, що призвело до порушення перфузії внутрішніх органів.

А.3.4.2. Лікарські засоби для лікування неускладнених ГК

Лікарський засіб	Доза та спосіб введення	Час дії	Побічні ефекти
Каптоприл	25 мг під язик або перорально, за необхідності – повторити через 90-120 хв до 100 мг каптоприлу	Початок дії – 15-30 хв, максимум – 30-90 хв, тривалість – 4-6 годин	Гіпотензія в пацієнтів із ренін-залежною гіпертензією
Ніфедипін (таб./ краплі) + пропранолол 20 мг для попередження рефлекторної тахікардії)	5-10 мг під язик/5 крапель	Початок дії – 15-30 хв, тривалість – до 6 годин	Головний біль, тахікардія, почервоніння обличчя
Клонідин	0,075-0,3 мг перорально	30-60 хвилин	Сухість у роті, сонливість. Протипоказаний при атріовентрикулярній блокаді
Пропранолол	20-40 мг сублінгвально	15-30 хв, тривалість – до 6 годин	Брадикардія, бронхообструкція
Фуросемід	40 мг перорально	30-60 хв	Ортостатична гіпотензія, слабкість
Торасемід	10-20 мг перорально	30-60 хв	Ортостатична гіпотензія, слабкість
Бендазол, 1% розчин	3-5 мл внутрішньовенно 4 – 8 мл внутрішньом'язово	10-30 хв	Ефективніший у комбінації з іншими антигіпертензивними засобами

А 3.4.3. Диференційований підхід до терапії пацієнтів з ускладненим ГК

Рекомендації розроблені Робочими групами з невідкладної кардіології та артеріальної гіпертензії Асоціації кардіологів України у співпраці з Науково-практичним товариством неврологів, психіатрів та наркологів України (Артеріальна гіпертензія, 2011, № 3, С. 64-95).

Морбідний фон, орган-мішень	Початок терапії	Мета терапії	Препарати вибору	Не рекомендовані препарати
Гостра гіпертензивна енцефалопатія	Початковий рівень АТ > 140/90 мм рт.ст.	Зниження серАТ* на 25% упродовж 8 годин	Лабеталол, есмолол	Нітропрусид, гідралазин
Гострий ішемічний інсульт	При проведенні ТЛТ* САТ > 185 або ДАТ > 110 мм рт.ст.	Зниження та підтримання САТ < 180 та ДАТ < 105 мм рт. ст. упродовж 24 годин	Лабеталол, урапідил	Нітропрусид
	Без ТЛТ САТ > 220 або ДАТ > 120 мм рт.ст.	Зниження серАТ на 10-15% за 2-3 години, на 15-25% упродовж 24 годин	Лабеталол, урапідил	Нітропрусид
Геморагічний інсульт	САТ > 180 або серАТ > 130 мм рт.ст.	Не підвищений ВЧТ* (< 25) - САТ < 160 та серАТ < 110 мм рт. ст. упродовж 24 годин. Підвищений ВЧТ* (> 25) - САТ < 180 серАТ < 130 та перфузійний тиск ГМ* > 60-80 мм рт.ст. Зниження САТ до 140 мм рт.ст. вважається безпечним	Лабеталол, урапідил, есмолол	Нітропрусид, гідралазин
Субарахноїдальна кровотеча	САТ > 160 мм рт.ст.	До операції – зниження та підтримання САТ < 140 мм рт.ст.; після операції – підтримання рівня САТ < 200 мм рт.ст.	Лабеталол, урапідил, есмолол. Німодипін усім пацієнтам (попередження мозкового вазоспазму)	Нітропрусид, гідралазин
Гострий коронарний синдром	САТ > 160 або ДАТ > 100 мм рт.ст.	Зниження серАТ на 20-30%	Бета-блокатори, нітрогліцерин	Нітропрусид, еналаприлат
Гостра лівошлункочкова недостатність	Початковий рівень АТ > 140/90 мм рт.ст.	Зниження серАТ на 20-30%	Основні – нітрогліцерин/нітропрусид + петльовий діуретик. Альтернатива – еналаприл, урапідил	Есмолол, метопролол, лабеталол
Розшарування аорти	САТ > 120 мм рт.ст.	САТ від 100 до 120 мм рт.ст, серАТ < 80 мм рт.ст. (бажано зменшення ЧСС < 60 за хв)	Есмолол/ лабеталол/ метопролол (I ряд) чи ділтіазем/верапаміл (при протипоказаннях до бета-блокаторів) + нітропрусид, еналаприл, урапідил (II ряд - за недостатнього ефекту бета-блокаторів)	Призначення вазодилаторів до застосування бета-блокаторів

Морбідний фон, орган-мішень	Початок терапії	Мета терапії	Препарати вибору	Не рекомендовані препарати
Інтра- та постопераційна гіпертензія	САТ або серАТ > 20% від рівня АТ до операції	Зниження ДАТ на 10-15% або до 110 мм рт.ст. за 30-60 хв. У цілому зниження серАТ не більше 25%. Зниження АТ проводити на фоні помірної інфузійної терапії	Урапідил, лабетолол, есмолол	—
	Кардіохірургія – АТ > 140/90 мм рт.ст. або серАТ > 105 мм рт.ст.	Підтримання САТ < 140 та ДАТ < 90 мм рт.ст.	Урапідил, нітрогліцерин, лабетолол, есмолол, нітропрусид	Не рекомендоване застосування бета-блокаторів при супутній серцевій недостатності
Еклампсія	Судоми при АТ ≥ 140/90 мм рт.ст. у вагітної, роділлі чи породіллі	Припинення судом, відновлення прохідності дихальних шляхів	Магнію сульфат	Інгібітори АПФ
Гіперсимпатикотонія (феохромцитома/інтоксикація кокаїном, амфетамінами тощо/синдром відміни клонідину)	Початковий рівень АТ > 140/90 мм рт.ст.	Зниження серАТ на 20-30%	Альфа-адреноблокатор (урапідил) Альтернативні: нітрогліцерин/нітропрусид, верапаміл	Бета-адреноблокатори без попереднього призначення альфа-блокаторів

Примітка: серАТ – середній АТ, ТЛТ – тромболітична терапія, ВЧТ - внутрішньочерепний тиск, ГМ - головний мозок, перфузійний тиск ГМ = серАТ – ВЧТ.

А 3.4.4. Госпіталізація при ГК



За необхідності термінової госпіталізації рекомендується терміновий контакт зі службою ШМД і прибуття бригади ШМД на місце виклику відповідно до нормативу надання екстреної медичної допомоги в межах 10-хвилинної транспортної доступності в містах та 20-хвилинної транспортної доступності в сільській місцевості з урахуванням чисельності та густоти проживання населення, стану транспортних магістралей, інтенсивності руху транспорту (відповідно до наказу МОЗ України від 01.06.2009 № 370 «Про єдину систему надання екстреної медичної допомоги»).

Рекомендується транспортування пацієнта у важкому стані з попереднім інформуванням закладу охорони здоров'я, що приймає пацієнта.

Доведено, що такий порядок дій зменшує смертність і покращує результати лікування. Алгоритм госпіталізації пацієнтів з неускладненими ГК у конкретному закладі охорони здоров'я визначається затвердженим локальним протоколом з клінічним маршрутом пацієнта або відповідним наказом. Перелік необхідних дій при госпіталізації пацієнта наведено у Додатку № 5. Надання медичної допомоги на догоспітальному етапі пацієнтам з ГК (екстрена медична допомога).

*Продовження в наступних номерах журналу

**Н.Б. Губергриц,
Г.М. Лукашевич, О.А. Голубова**

**Донецкий национальный
медицинский университет
им. М. Горького**

РАЦИОНАЛЬНЫЙ ПОДХОД К ЛЕЧЕНИЮ СОЧЕТАННЫХ ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ОРГАНОВ ПИЩЕВАРЕНИЯ

Резюме

У статті проаналізовано ефекти натуральних компонентів комплексного препарату Ектіс. Автори провели дослідження ефективності цього препарату при поєднаних функціональних захворюваннях органів травлення й довели, що препарат є ефективним при комбінації функціональної диспепсії та біліарних розладів. Він сприяє зменшенню вираженості клінічних проявів, зменшенню «відхилення» панкреатичних ферментів у кров, корекції дисфункції жовчного міхура у хворих із поєднаною функціональною гастроентерологічною патологією.

Ключові слова

Поєднані функціональні захворювання органів травлення, дисфункція сфінктера Одді, функціональна диспепсія, лікування, комплексний препарат, натуральні компоненти.

Проблема диагностики и лечения функциональных заболеваний органов пищеварения становится все более актуальной для практического врача. Это связано, конечно, с увеличением частоты этой патологии, а при условии ее длительного течения без адекватной терапии, возможна соматизация расстройств с развитием органических изменений.

Общие механизмы патогенеза функциональной патологии органов пищеварения объясняют развитие одновременно двух и более заболеваний у одного и того же пациента (табл. 1) - эту ситуацию называют синдромом перекреста [17, 36]. Так, функциональную диспепсию (ФД) диагностируют у 42-87% больных с синдромом раздраженной кишки (СРК) [31]. Возможно сочетание ФД с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью (ГЭРБ) и СРК [20], ФД с дисфункцией желчного пузыря (ЖП) [11].

Показано, что такое сочетание сопровождается более выраженными клиническими проявлениями [11, 17, 39], приводящее к более сложной диагностике и более длительному лечению.

Описан также феномен трансформации одного функционального заболевания пищеварительного тракта в другое [34].

Функциональные заболевания органов пищеварения имеют многофакторный патогенез. К основным механизмам развития этой патологии относят генетическую предрасположенность, висцеральную гиперчувствительность, расстройство

центральных регуляторных систем, сенсорно-моторную дисфункцию, повреждающий фактор патологической кишечной микрофлоры, воспаление в желудочно-кишечном тракте, вредные привычки в питании, психосоциальные факторы [11, 38].

Лечение любой сочетанной патологии с разнообразными клиническими проявлениями часто требует назначения целого ряда лекарственных средств, что может привести к полипрагмазии. С одной стороны, в этих ситуациях сложно добиться приверженности больных к лечению. С другой стороны, увеличивается вероятность побочных эффектов. Не случайно, при комбинированных заболеваниях желательнее назначение одного комплексного препарата вместо целого ряда лекарственных средств.

Кроме соблюдения комплаенса при сочетанных функциональных заболеваниях органов пищеварения целесообразность назначения комплексного препарата обусловлена и тем, что пациенты ожидают от врача устранения всех, даже минимальных симптомов. В частности, пациентам с функциональными расстройствами, учитывая многокомпонентный патогенез патологии, многообразие жалоб, назначают целый ряд лекарственных средств: антациды, ингибиторы протонной помпы, ферментные препараты (ФП), пробиотики, спазмолитики или прокинетики, анксиолитики, антидепрессанты и др. [7, 32, 35].

В связи с вышеизложенным мы обратили внимание на возможность назначения препарата Эктис в лечении сочетанных функциональных забо-

Таблица 1. Общность патофизиологических механизмов ГЭРБ, СРК, ФД (по А.А. Шептулину с соавт., 2010 [20])

Патофизиологические механизмы	ГЭРБ	СРК	ФД
Нарушения моторики	Увеличение числа спонтанных расслаблений нижнего пищеводного сфинктера, снижение его тонуса, снижение пищевого клиренса, повышение внутрижелудочного давления	Спазм, усиление или ослабление перистальтики толстой кишки	Нарушение аккомодации, ослабление моторики антрального отдела, нарушение антродуоденальной координации
Висцеральная гиперчувствительность	+	+	+
Нарушения защитного барьера	+	+	+
Психологические факторы	+	+	+

леваний органов пищеварения.

В состав этого препарата входят ферменты растительного происхождения, аскорбиновая кислота, инулин, корневище имбиря, листья артишока, клюква крупноплодная, актинидия китайская.

ФП растительного происхождения имеют существенно меньшую гидролизующую способность, чем ферменты животного происхождения, входящие в состав панкреатина.

Во-первых, ферменты растительного, бактериального и фунгального происхождения сохраняют свою активность при значительно более широком, чем животные ферменты, диапазоне pH - от 3,0 до 9,0. Следовательно, они не нуждаются в надежной кислотоустойчивой оболочке и/или в параллельном назначении антисекреторных средств [3, 18]. Ферменты неживотного происхождения стабильны и активны как в кислой, так и в щелочной среде [3]. Этой особенностью достигается хорошая биодоступность неживотных ФП. Особенно важна стабильность в кислой среде липазы растительного происхождения, так как сохранение ее активности принципиально важно для обеспечения эффективности заместительной терапии. Причем, важна не только толерантность неживотной липазы к кислой среде желудка пациента, но и к закислению дуоденального содержимого при снижении продукции бикарбонатов поджелудочной железой (ПЖ) в случае ее выраженной внешнесекреторной недостаточности [9]. Именно последняя ситуация является «камнем преткновения» для самых эффективных животных ферментов, имеющих оболочку, «открывающую» сами ферменты при pH>5,0.

Второе существенное преимущество липазы неживотного происхождения - отсутствие необходимости ее активации желчными кислотами. Для обеспечения липолиза животной липазой необходимо присутствие желчных кислот для активации фермента и эмульгации жиров. Поэтому традиционные ФП могут быть недостаточно эффективны при дефиците желчных кислот в двенадцатиперстной кишке (ДПК) (гепатогенная панкреатическая недостаточность при холестатических заболеваниях печени, при гипомоторике

ЖП, после холецистэктомии; в ряде случаев такой дефицит патогенетически обусловлен низкой желудочной секрецией). Конечно, эту проблему можно решить добавлением желчи или желчегонных компонентов в ФП животного происхождения (куркума и др.). Однако, добавление этих компонентов в ФП имеет и негативные стороны.

Безусловно, назначение неживотных ФП, не требующих активации желчными кислотами, имеет преимущества в вышеперечисленных ситуациях. Кроме того, бактериальная липаза не инактивируется желчными кислотами в обычных концентрациях, что важно при наличии у больных недостаточности сфинктера Одди, а также у пациентов после холецистэктомии, когда возможен избыток желчных кислот в просвете ДПК [16].

Третье положительное качество ферментов микробного, фунгального и растительного происхождения - более широкая субстратная специфичность, чем у животных ферментов. Вследствие этого неживотные ФП не нуждаются во введении дополнительных гидролизующих компонентов (например, гемицеллюлазы для расщепления полисахаридов растительных оболочек) [3].

Четвертое преимущество неживотных ферментов - устойчивость к протеазам, снижающим активность липазы, и к ингибиторам ферментов ПЖ человека и животных. Таким образом, ФП микробного, растительного и фунгального происхождения удается сохранить свою активность в организме человека, то есть удерживать в нем высокий «КПД». Животные ФП, несмотря на более высокое содержание липазы в некоторых из них, на практике могут оказывать менее выраженный терапевтический эффект из-за снижения активности липазы во внутренней среде организма человека вследствие инактивации этой липазы протеазами, ингибиторами ферментов и кислой средой желудка (и/или ДПК) [3].

Пятое преимущество ФП на основе неживотных ферментов - отсутствие риска инфицирования больного различными зоонозами, низкая вероятность аллергии. Кроме того, отсутствует необходимость специального выращивания животных как источника получения сырья для изготовления ФП.

Определенное преимущество неживотных ФП состоит также в сохранении их активности в широком диапазоне температур, что облегчает условия хранения [3, 18].

В состав препарата Эктис входит *бромелаин*. Это общее название группы протеолитических растительных ферментов.

Бромелаин представляет собой экстракт, полученный из стеблей ананаса, хотя он присутствует во всех частях свежего растения. Он обладает не только свойствами протеолитического фермента, но также имеет противовоспалительный эффект, снижает агрегацию тромбоцитов, повышает активность аденозинмонофосфата, оказывает противоопухолевое действие [24, 33].

В качестве противовоспалительного средства бромелаин используют для лечения артритов, остеоартроза [23, 25, 26]. В эксперименте показана эффективность бромелаина при опухлях молочной железы, толстой кишки, неспецифическом язвенном колите. Он ускоряет заживление ран, способствуя отторжению некротизированных тканей [22, 27, 28].

Бромелаин назначают при диспепсии различного происхождения, в т. ч. при гипацидных гастритах, хронических панкреатитах (ХП) и т. д. Он нередко является компонентом системной энзимотерапии. Возможно включение бромелаина в качестве иммуномодулятора в комплексное лечение различных аллергических заболеваний [22].

Бромелаин широко используется в кулинарии при приготовлении мясных блюд [41].

Следующий компонент препарата Эктис - *аскорбиновая кислота* (витамин С). Она участвует в образовании коллагена, серотонина из триптофана, синтезе катехоламинов и кортикостероидов. Аскорбиновая кислота также участвует в превращении холестерина в желчные кислоты. Витамин С необходим для детоксикации в гепатоцитах при участии цитохрома Р450 и сам нейтрализует супероксид-анион радикал до перекиси водорода.

Лечебное применение аскорбиновой кислоты в основном связано с ее выраженными окислительно-восстановительными свойствами. С ними связана регуляция обмена углеводов, процессов свертывания крови, синтеза коллагена и проколлагена, регенерации тканей, нормализации проницаемости капилляров [6].

Артишок, экстракт которого входит в состав Эктиса, - растение очень древнего происхождения. В настоящее время доказано, что целебное действие артишока обусловлено комплексом входящих в его состав биологически активных соединений. Важнейшими из них являются кофеилхинные кислоты (производные кофейной кислоты), флавоноиды и горькие вещества. Наибольшую лекарственную ценность представляют кофеилхинные кислоты, содержащиеся во всех частях растения [6].

Артишок обладает целым рядом очень полез-

ных для организма свойств. Гепатопротекторный эффект артишока обусловлен значительной концентрацией в нем биологически активных веществ. Помимо антиоксидантного, экстракт артишока оказывает холеретическое действие, улучшает дезинтоксикационную функцию печени, способствует нормализации липидного обмена, обладает диуретическим эффектом [21].

Применение артишока у больных с хроническими токсическими гепатитами способствует снижению концентрации малонового диальдегида, повышению активности супероксиддисмутазы, что отражает антиоксидантный эффект артишока. Кроме того, в результате лечения нормализуется детоксикационная функция печени, о чем свидетельствует повышение активности аргиназы крови [8].

Существенное терапевтическое действие оказывает еще один компонент артишока - *инулин*. Инулин - полисахарид, содержащийся в клубнях и корнях георгинов, артишоков и одуванчиков. Он представляет собой фруктозан, т. е. при его гидролизе образуется фруктоза. Было показано, что инулин, помимо стимуляции роста и активности бифидо- и лактобактерий, повышает всасывание кальция в толстой кишке, т. е. снижает риск остеопороза, влияет на метаболизм липидов, уменьшая риск атеросклеротических изменений сосудов и, возможно, предотвращая развитие сахарного диабета 2 типа. Имеются предварительные данные о антиканцерогенном эффекте инулина [12, 30, 37]. Инулин легко усваивается организмом человека, в связи с чем применяется также как заменитель крахмала и глюкозы при сахарном диабете.

В состав препарата Эктис входит также *клюква крупноплодная*. Ягоды клюквы — ценный пищевой и лечебный продукт. В них содержится 4-5% сахаров (в основном глюкоза и фруктоза), яблочная, лимонная и бензойная кислоты. Ягоды и экстракт клюквы употребляют как жаропонижающее, противочайное средство, а также для усиления действия антибиотиков и сульфаниламидов. Клюква усиливает секрецию желудочного и панкреатического соков, используется для лечения гастритов с пониженной секрецией, ХП. Морс и сироп клюквы применяют как противомочепушное средство, при авитаминозах, воспалительных заболеваниях, для снижения температуры и утоления жажды. При лечении респираторных заболеваний, ревматической лихорадки, ангины рекомендуют употреблять клюкву с медом [15].

Прием клюквенного сока также влияет на рН мочи, оказывает противомикробное действие на патогенную флору, возникающую при инфицировании мочевых путей. Ягоды клюквы обладают также мочегонным и бактерицидным действием и полезны при пиелонефрите [15].

Клюквенный сок назначают одновременно с антибиотиками при гинекологических воспалительных

заболеваниях и послеродовых осложнениях [15].

Сок также используют для приготовления мази для лечения кожных заболеваний. Клюквенный сок применяют в гнойной хирургии, а также в педиатрии в качестве витаминного средства [15].

Следующий компонент препарата Эктис — *корневище имбиря*. Имбирь — это тропическое травянистое многолетнее растение с клубневидно расчлененным корневищем. Растет в Японии, Индии, Центральной Америке, Цейлоне, Китае. Эфирное масло получают из корневищ.

Основными компонентами в составе имбиря являются цингиберен, или зингиберен (около 70%), крахмал (4%), камфен, линалоол, гингерин, фелландрен, бисаболен, борнеол, цитраль, цинеол, сахар и жир. Жгучий вкус пряности придает фенолоподобное вещество гингерол (1,5%), а приятный аромат — эфирные масла (1-3%).

Множество целебных свойств имбиря известно и современной медицине [4]:

- отхаркивающее;
- антибактериальное, противовоспалительное, антимикробное, антисептическое, бактерицидное;
- антиартериосклеротическое (очищает стенки сосудов от атеросклеротических бляшек);
- легкое слабительное, ветрогонное, желчегонное;
- антигельминтное;
- способствующее пищеварению, противоядное при отравлении грибами;
- выводящее излишки холестерина и препятствующее его накоплению;
- противосвертывающее (подавляет тромбоксансинтез и является агонистом простаглицина);
- антигипергликемическое (свежий сок);
- антиспазматическое (снимает спазмы различного происхождения);
- стимулирующее кровообращение;
- противоязвенное (лечит кожные язвы и фурункулы);
- потогонное;
- слюногонное и существенно повышающее содержание в слюне пищеварительного фермента амилазы;
- кардиотоническое (отвечает за тонус сердечной мышцы);
- повышающее половое возбуждение, мужскую и женскую потенцию;
- периферийное сосудорасширяющее;
- положительное инотропное;
- возбуждающее, тонизирующее;
- действие катализатора и синергиста с другими травами (позволяет проявить целебные свойства других лекарственных растений, если употребляется вместе с ними);
- ароматическое.

Имбирный корень улучшает пищеварение, уменьшает тошноту и рвоту, стимулирует аппетит, секрецию желчи, уменьшает метеоризм. Его применяют при болезнях печени, бронхиальной астме, для повышения потенции. Древнее название

растения «вишвабхесадж», переводимое с санскрита как «универсальное лекарство», полностью оправдывает себя и в наши дни [4].

И, наконец, последний компонент препарата Эктис — *плоды актинидии китайской* (киви). Плоды актинидии — зеленые или зеленовато-желтые ягоды, очень нежные и мягкие, на вкус — кисловато-сладкие с приятным ароматом.

Часто киви называют «витаминной бомбой». Это действительно так: по количеству и разнообразию витаминов и микроэлементов мало какой плод может сравниться с ним. Целебные плоды содержат очень большое количество витамина С, витамины А, D, E, B₁, B₂, B₃, B₆, PP, много калия, магния, натрия, железа и фосфора, бета-каротин, фолиевую и другие органические кислоты. Для того, чтобы удовлетворить суточную потребность организма в витамине С, достаточно съесть три ягоды актинидии [13].

Таким образом, разнообразие эффектов компонентов препарата Эктис, их механизм действия, естественное происхождение привели нас к мысли о целесообразности проведения клинического исследования.

Цель исследования — оценить эффективность препарата Эктис в лечении сочетанных функциональных заболеваний органов пищеварения.

Материалы и методы

Обследованы 60 больных с сочетанием ФД и функциональных билиарных расстройств (у больных диагностированы дисфункция ЖП и дисфункция сфинктера Одди по смешанному типу). Диагноз устанавливали по Римским критериям III. Возраст больных составил от 32 до 58 лет. Среди обследованных было 49 (81,7%) женщин и 11 (18,3%) мужчин. Всем больным до лечения выполняли ФГДС и ¹³C-уреазный дыхательный тест. При выявлении гастрита, эрозивно-язвенных изменений желудка, ДПК, явлений рефлюкс-эзофагита, инфекции *Helicobacter pylori* больные в исследование не включались.

У всех больных подробно выясняли жалобы, анамнез, проводили объективное, лабораторное и инструментальное обследование до и после лечения.

Выраженность жалоб оценивали с помощью показателя средней степени тяжести (ССТ) [14]. При этом использовали полуколичественную шкалу:

- 0 баллов — проявления отсутствуют;
- 1 балл — проявления минимальные;
- 2 балла — проявления умеренные;
- 3 балла — проявления выраженные либо очень выраженные.

С учетом этой шкалы вычисляли ССТ разных клинических проявлений по формуле:

$$CCT = \frac{a + 2b + 3c}{a + b + c + d} \quad (1)$$

где ССТ — средняя степень тяжести проявлений; а — количество больных с выраженностью симп-

томов в 1 балл;

b - количество больных с выраженностью симптомов в 2 балла;

c - количество больных с выраженностью симптомов в 3 балла;

d - количество больных с отсутствием симптомов.

Пациентам проводили общий анализ крови, общий анализ мочи, выполняли биохимическое исследование крови, сонографию.

Для оценки феномена «уклонения» ферментов в кровь и состояния внешнесекреторной функции ПЖ изучали активность α -амилазы крови и мочи, панкреатической изоамилазы (Р-изоамилазы) крови и мочи, липазы крови, оценивали дебиты уроамилазы - D1 (базальный), D2 (через 30 минут после приема стандартного завтрака), D3 (через 60 минут после приема того же завтрака), рассчитывали коэффициенты индукции эндогенного панкреозимина - K1 (через 30 минут после приема стандартного завтрака) и K2 (через 60 минут после приема того же завтрака). Стандартный завтрак состоял из 100 г белого хлеба, 20 г сливочного масла, 100 г творога, 200 мл чая с 5 г сахара [1].

Кроме того, у больных изучали показатели фекальной панкреатической эластазы-1 [29]. Это исследование проводили только до лечения для исключения органического заболевания ПЖ (ХП с внешнесекреторной недостаточностью ПЖ).

Все биохимические исследования проводили на анализаторе Vitalab Flexor-2000 (Нидерланды). Активность α -амилазы, Р-изоамилазы в крови, моче исследовали на том же анализаторе с использованием наборов фирмы Lachema (Чехия). Активность липазы в крови определяли на том же анализаторе с использованием наборов фирмы Sentinell (Италия).

Содержание панкреатической эластазы-1 в кале изучали на иммуноферментном анализаторе Sanofi (Франция) с использованием наборов фирмы Schebo (Германия) [29].

Сонографию ЖП и ПЖ выполняли с помощью аппарата ALOKA SSD-630 (Япония). Эти исследования выполняли только до лечения для исключения хронического холецистита и ХП.

Результаты всех проведенных исследований в контрольной группе представлены в табл. 2

До и после лечения выполняли динамическую сонографию ЖП, т. е. его ультразвуковое исследование до пищевой нагрузки (двух яичных желтков), через 15 и 60 минут после нее [10]. Для оценки индекса сократимости (ИС) ЖП вычисляли соотношение его максимального и минимального объемов, выявленных при динамической сонографии [19]. Объем ЖП определяли методом суммы цилиндров [19].

В контрольной группе ИС ЖП составил $1,84 \pm 0,03$.

Вариант дисфункции ЖП оценивали по его объему через 15 и 60 минут после пищевой нагрузки относительно объема натощак [5]. Выделяли нор-

Таблица 2. Результаты исследования функционального состояния ПЖ и сократительной функции ЖП у здоровых

Показатели	Здоровые (n=30)
	$M \pm m$
a	41 ± 6
a	176 ± 12
Р-изоамилаза крови, Ед/л	25 ± 4
Р-изоамилаза мочи, Ед/л	109 ± 14
Дебиты уроамилазы, Ед/л:	
D1	854 ± 27
D2	1169 ± 44
D3	1118 ± 32
Коэффициенты индукции панкреозимина:	
K1	$1,37 \pm 0,02$
K2	$1,31 \pm 0,05$
Липаза крови, Ед/л	28 ± 3

мальную сократительную функцию ЖП и четыре варианта его дисфункции: гиперкинетически-гипотоническую, гиперкинетически-гипертоническую, гипокинетически-гипотоническую и гипокинетически-гипертоническую. О резервуарной функции ЖП судили по его объему натощак [5].

В контрольную группу вошли 30 практически здоровых в возрасте от 35 до 62 лет, из них 26 (86,7%) женщин и 4 (13,3%) мужчин. Т.е. пол и возраст практически здоровых соответствовал полу и возрасту наших пациентов.

После первого обследования отменяли прием лекарственных средств, оказывающих влияние на органы пищеварения. Затем больных разделили на две равные группы. Больным основной группы (30 пациентов) проводили монотерапию препаратом Эктис по 2 таблетки 2 раза в день непосредственно после приема пищи. Больным рекомендовали запивать таблетки стаканом кипяченой воды. Прием Эктиса продолжался 4 недели. Больные группы сравнения (30 пациентов) получали общепринятую терапию ФД и билиарных расстройств (прокинетики и/или спазмолитики, антидепрессанты, антисекреторные средства) также в течение 4 недель.

Статистическая обработка полученных данных выполнялась на компьютере IBM PC Pentium III с использованием стандартных пакетов программ Microsoft Excel. Вычислялись: средняя величина (M), ее ошибка (m). Достоверность полученных данных оценивалась с помощью критерия Стьюдента, с учетом которого вероятность (p) составляла не менее, чем 95% [14].

Результаты и их обсуждение

Прежде всего, мы отметили, что в процессе лечения боли уменьшились или исчезли у 23 (76,7%) больных основной группы и у 16 (53,3%) больных группы сравнения. Интенсивность болей осталась прежней у 7 (23,3%) больных основной группы и

Таблица 3. Влияние лечения на результаты беззондовых методов исследования внешнесекреторной функции ПЖ

Показатели	Основная группа, n=30		Группа сравнения, n=30	
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
α-Амилаза крови, Ед/л	72±11	47±7	75±14	49±5
Панкреатическая изоамилаза крови, Ед/л	79±8	28±4*/**	77±6	52±7*
α-амилаза мочи, Ед/л	223±15	189±14	218±17	193±12
Панкреатическая изоамилаза мочи, Ед/л	417±21	121±17*/**	408±24	238±21*
Липаза крови, Ед/л	34±4	31±3	35±3	31±5
<i>Дебиты уроамилазы, Ед/л</i>				
Д1	926±18	886±19	931±22	892±20
Д2	1386±32	1205±24*	1375±38	1195±21*
Д3	1398±24	1149±40*	1392±29	1294±41
<i>Коэффициенты индукции панкреозимина</i>				
К1	1,49±0,04	1,36±0,02*	1,48±0,03	1,34±0,03*
К2	1,51±0,04	1,30±0,05*	1,50±0,04	1,45±0,05

Примечание: * – разница между показателями до и после лечения достоверна;

** – разница между показателями основной группы и группы сравнения достоверна.

у 11 (36,7%) больных группы сравнения. У 3 больных (10,0%) группы сравнения боли усилились на фоне нарушения диеты перед окончанием лечения. Эти данные, с одной стороны, свидетельствуют о большей эффективности основного варианта лечения (препаратом Эктис) и, с другой стороны, о большей стойкости эффекта в основной группе больных, так как эти больные также нарушали диету к концу лечения, но усиления у них болей не возникло. ССТ абдоминальной боли после лечения в основной группе составила 0,52, а в группе сравнения - 0,83.

Диспептические явления также лучше уступали терапии Эктисом. Так, ССТ диспептического синдрома после лечения Эктисом - 0,45, а после традиционной терапии - 0,71.

Результаты влияния терапии на показатели беззондовых методов исследования функции ПЖ представлены в таблице 3. Показатели общей α-амилазы и липазы крови, а также общей α-амилазы мочи в процессе лечения достоверно

не изменялись. Вероятно, это связано с инертностью и недостаточной информативностью этих показателей, а также с тем, что они достоверно не отличались от нормальных и до лечения. Значительно более информативными были данные исследования панкреатической изоамилазы крови и мочи. Так, уровни панкреатической изоамилазы крови и мочи в процессе лечения больных основной группы достоверно снижались, и средние показатели к концу лечения входили в рамки нормы. У больных группы сравнения снижение показателей панкреатической изоамилазы крови и мочи также было достоверным, но оно было выражено меньше, и средние показатели этой группы после лечения оставались выше нормы. Очень важно, что показатели панкреатической изоамилазы мочи у больных, получавших Эктис, после лечения были достоверно ниже, чем у больных группы сравнения.

Влияние лечения на дебиты уроамилазы было следующим: базальный дебит не претерпевал существенных изменений в процессе лечения. Это согласуется с тем, что и до лечения Д1 не был достоверно повышен. Терапия препаратом Эктис способствовала достоверному снижению Д2 и Д3 с восстановлением правильного соотношения Д2>Д3. Базисная терапия приводила к достоверному уменьшению лишь Д2, а патологическое соотношение Д3>Д2 сохранялось (табл. 3). В соответствии с этим, лечение больных основной группы способствовало достоверному снижению К1 и К2. При лечении больных группы сравнения достоверно снижался только К1. Таким образом, в основной группе восстанавливалось нормальное соотношение К1>К2, а у больных груп-

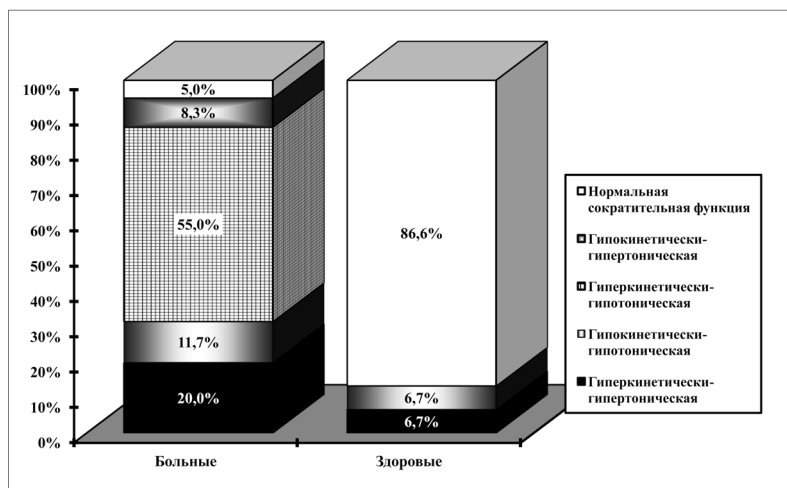


Рис. 1. Частота различных вариантов дисфункции ЖП и нормальной функции ЖП у обследованных больных и здоровых по данным динамической сонографии

пы сравнения сохранялось патологическое соотношение $K2 > K1$. То есть, лечение препаратом Эктис улучшало отток панкреатического секрета, в то время как в группе сравнения такого эффекта выявлено не было. Следует отметить, что оба варианта терапии достоверно уменьшали «уклонение» ферментов в кровь, хотя основной вариант лечения был в этом отношении более эффективен (табл. 3).

Далее мы провели анализ частоты различных вариантов дисфункции ЖП у обследованных больных (рис. 1). Преобладала гиперкинетически-гипотоническая дисфункция - она выявлялась у 33 (55,0%) больных. Следующей по частоте была гиперкинетически-гипертоническая дисфункция

ЖП - у 12 (20,0%) больных. Реже определялись гипокинетически-гипотоническая и гипокинетически-гипертоническая дисфункции ЖП - соответственно у 7 (11,7%) и 5 (8,3%) больных. Лишь у 3 (5,0%) больных дисфункции ЖП не выявлено. У здоровых преобладала нормальная функция ЖП (в 86,6% случаев). Лишь у 2 (6,7%) практически здоровых определялась гипокинетически-гипотоническая и у такого же количества - гиперкинетически-гипертоническая дисфункция ЖП. ИС ЖП у больных составил $3,02 \pm 0,06$ (по сравнению с контрольной группой $p < 0,05$).

После лечения ИС ЖП в основной группе снизился достоверно до $2,12 \pm 0,07$ ($p < 0,05$), а в группе сравнения достоверной динамики этого показателя достичь не удалось.

Частота выявления различных вариантов дисфункции ЖП и его нормальной функции после лечения представлена на рис. 2. Из данных, представленных на этом рисунке, видно, что после лечения частота гиперкинетически-гипотонической и гиперкинетически-гипертонической вариантов дисфункции ЖП была значительно меньше у больных основной группы. В результате более эффективной терапии в основной группе нормали-

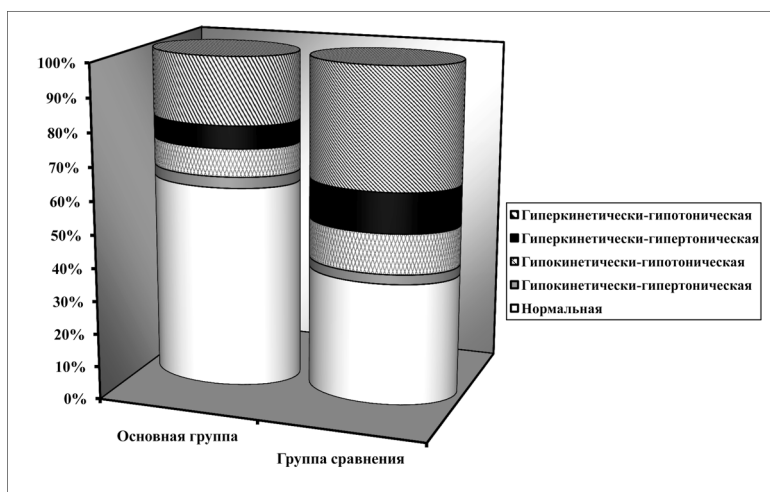


Рис. 2. Частота различных вариантов дисфункции ЖП и нормальной функции ЖП у больных двух групп после лечения

зация функционального состояния ЖП после лечения имела место в 60,0% случаев (у 18 больных) и только в 36,7% случаев (у 11 больных) в группе сравнения. Нормальная функция ЖП по данным динамической сонографии после лечения в основной группе определялась в 1,64 раза чаще.

Ни в одном случае не были зарегистрированы побочные эффекты терапии.

Выводы

1. Эктис является эффективным средством лечения сочетанных функциональных заболеваний желудочно-кишечного тракта (комбинации ФД и билиарных расстройств).
2. Эктис способствует уменьшению выраженности клинических проявлений сочетанных функциональных заболеваний органов пищеварения.
3. Лечение препаратом Эктис способствует уменьшению выраженности «уклонения» панкреатических ферментов в кровь у больных со смешанным вариантом дисфункции сфинктера Одди, протекающим в сочетании с ФД.
4. Препарат Эктис способствует коррекции дисфункции ЖП и в большинстве случаев устраняет ее.

RATIONAL APPROACH TO THE TREATMENT OF COMBINED FUNCTIONAL DISEASES OF THE DIGESTIVE ORGANS

N.B. Gubergits, G.M. Lukashevich, O.A. Golubova

Summary

Effects of the natural components of the complex preparation Ektis are analyzed in this paper. The authors conducted a study on the effectiveness of this preparation upon combined functional diseases of the digestive organs and showed that the drug was rather effective upon combination of functional dyspepsia and biliary disorders. It promotes reducing the severity of clinical manifestations, decreasing the «deviation» of pancreatic enzymes in the blood, correcting the gallbladder dysfunction in patients with combined functional gastroenterological pathology.

Keywords: combined functional diseases of the digestive organs, dysfunction of Oddi's sphincter, functional dyspepsia, treatment, complex preparation, natural components.

* Список использованной литературы находится в редакции

Надійшла до редакції 09.01.2014

Л.В. Журавльова, Т.А. Мойсеєнко

Харківський національний
медичний університет

ФУНКЦІОНАЛЬНИЙ СТАН ЖОВЧНОГО МІХУРА У ХВОРИХ НА МЕТАБОЛІЧНИЙ СИНДРОМ ЗАЛЕЖНО ВІД ОСОБЛИВОСТЕЙ РАЦІОНУ

Резюме

У статті наведено результати дослідження впливу особливостей раціону хворих на метаболічний синдром на функціональний стан жовчного міхура за допомогою динамічної ехохолецистографії та багатофракційного дуоденального зондування. Було обстежено 72 хворих середнього віку, які мали ожиріння I-II ступеня із ознаками метаболічного синдрому, але без цукрового діабету.

У хворих на метаболічний синдром є ознаки гіпотонічно-гіпокінетичної дискінезії жовчного міхура. Вираженість дискінезії залежить від характеру раціону хворого. У хворих на метаболічний синдром із переважанням вуглеводів у раціоні виявлено більш значне зниження скорочувальної здатності жовчного міхура, ніж у хворих на метаболічний синдром із раціональним раціоном – феномен ареактивного жовчного міхура, коли у відповідь на введення стандартних холекінетиків не відбувається виділення міхурової жовчі. Тобто, надлишок вуглеводів у раціоні хворих на метаболічний синдром поглиблює порушення скоротливої функції жовчного міхура й може сприяти прогресуванню захворювання.

Ключові слова

Функціональний стан жовчного міхура, метаболічний синдром, дієта.

Метаболічний синдром (МС) набув характеру неінфекційної епідемії – поширеність досягає 25% дорослого населення [1], швидко зростає його розповсюдженість серед підлітків і молоді [2]. Безсумнівним є зв'язок виникнення та перебігу МС з функціональним станом органів травного тракту. Патологія біліарного тракту зустрічається в 41,9% хворих на МС, а патології печінки – у 64%. [3]. МС асоціюється із жовчно-кам'яною хворобою (ЖКХ) і холестерином жовчного міхура (ЖМ) [4, 5].

Численні дослідники відзначали у хворих на ЖКХ значне зниження здатності ЖМ до скорочення з розвитком гіпомоторної дискінезії [6, 7, 8]. Тривале перебування жовчі у ЖМ при наявності його гіпокінетичної дисфункції змінює фізико-хімічні властивості жовчі та сприяє формуванню біліарного сладжа [9]. Моторно-тонічні порушення ЖМ сприяють виникненню запального процесу в біліарному тракті та формуванню біліарного «сладжа» [10].

Мета дослідження – визначення впливу особливостей раціону пацієнтів на функціональний стан ЖМ у хворих на МС.

Матеріали та методи

Було обстежено в умовах поліклінічного відділення обласної клінічної лікарні м. Харкова 72

хворих середнього віку, які мали ожиріння I-II ступеня із ознаками МС (табл. 1). До групи обстежених не включали пацієнтів із цукровим діабетом, перенесеними раніше вірусними гепатитами та/або алкоголізмом. За результатами анкетування хворих і проведення з ними уточнюючих співбесід визначали характер щоденного раціону. Аналіз отриманих даних дозволив ретроспективно розподілити обстежених хворих на 2 групи - пацієнтів із раціональним раціоном (група РР, 34 хворих) та пацієнтів зі збільшеною часткою вуглеводів у раціоні (група ВР, 38 хворих).

Контрольна група складалася з 20 здорових донорів. Склад групи донорів був репрезентативним за віком і кількістю пробандів чоловічої та жіночої статі.

Критерії МС були встановлені відповідно до рекомендацій Міжнародного діабетичного фонду (International Diabetic Foundation, IDF, 2007) [11]. Хворі на МС мали ожиріння I-II ступеня із переважним накопиченням жирової клітковини в абдомінальній області, збільшенням відношення ОТ/ОС та артеріальну гіпертензію 1-2 ступеня.

Оскільки хворі на МС мали певний стаж діагностованої дискінезії ЖМ, усі вони дотримувались дієтичних обмежень – не вживали смажених страв, обмежували кількість тугоплавких жирів у раціоні. «Ліпідобія» була не стільки результа-

Таблиця 1. Основні антропометричні та клінічні характеристики обстежених хворих на МС із різними варіантами раціону

Показники	Контрольна група (n =20)	Хворі на МС	
		PP (n=34)	BP (n=38)
1	2	3	4
Вік (роки)	43,4±5,8	44,3±4,9	52,5±4,2
Тривалість дискінезії (роки)	-	3,3±1,6	4,7±1,1
Стать Ж(%) / Ч(%)	11/9	20/14	20/18
Індекс Кетле (кг/м ²)	24,1±1,8	31,9±0,8	33,9±2,2 ^(*)
ОТ/ОС	0,81±0,1	1,06±0,1	0,98±0,1 ^(*)
Частка вуглеводів у добовому калоражі (%)	-	60,5±2,8	72,56±2,2 ⁽¹⁻²⁾
Артеріальна гіпертензія (%)	-	96%	100%

Примітки: ^(*) – вірогідна різниця показника між хворими на ЦД 2 та контролем; ⁽¹⁻²⁾ – вірогідна різниця показника між хворими на ЦД 2 і ЦД 2 в поєднанні з МС

том свідомого слідування рекомендаціям лікарів, скільки наслідком реального зниження толерантності до вживання жирів із закономірним виникненням больових і диспепсичних наслідків після епізодів вживання жирних страв.

Необхідність зміни традиційного раціону частина хворих вирішила через збільшення частки вуглеводів у раціоні за рахунок страв, що були дозволені при дискінезії ЖМ (каші та страви із круп і борошна, овочеві страви з картоплі, моркви, буряків із мінімальним вмістом жирів) із збільшенням вуглеводної частки раціону до 72,56±2,2% (група хворих на МС із BP).

Інша частина хворих змогла дозволити собі більш дорогий раціон зі збільшенням вмісту білкових продуктів харчування (нежирний домашній сир, нежирні кисломолочні напої, нежирні сорти птиці, нежирні морепродукти) та збільшення частки в раціоні сирих фруктів (яблука, садові ягоди) й зелених свіжих овочів (огірки, різновиди капусти), свіжої зелені навіть в осінньо-зимовий сезон. Цей варіант раціону дозволяв утримувати частку вуглеводів у межах раціонального харчування 60,5±2,8% (група хворих на МС із PP).

Окрім дотримування дієтичних обмежень, усі хворі вживали медикаментозні засоби стимуляції пропульсивної функції ЖМ і зменшення вираженості дуоденостазу. У переважної більшості пацієнтів це були прокінетики. Корекція артеріальної гіпертензії здійснювалась згідно зі стандартами та протоколами за допомогою інгібіторів АПФ або сартанів, що призначались індивідуально, при необхідності - у комбінації з діуретиками.

Ультразвукове дослідження ЖМ, жовчовивідних шляхів і печінки здійснювали методом суцільного динамічного сканування на сканері SL-450 «Siemens» у режимі реального часу. Ехосонаграфію проводили вранці, натще, після нічного голодування при утриманні від їжі протягом 10 годин. Проводилося поліпозиційне ультразвукове дослідження ЖМ пацієнта в положенні лежачи на спині, лежачи на лівому боці та стоячи. Використовувався прийом затримки дихання у фазі глибокого вдиху. Сканування було поліпроекційним: у

поздовжній, поперечній і косій площинах. З'ясовували структурні особливості ЖМ, жовчовивідних шляхів і печінки: визначали форму ЖМ, його величину, стан і товщину його стінки, наявність деформації ЖМ, додаткових включень у порожнині ЖМ, ехоструктуру печінки. Вимірювалася довжина ЖМ (L = відстань від шийки до дна); ширина ЖМ (D) і товщина його стінок. Об'єм ЖМ визначали за формулою Weil: $V = \pi (D/2)^2 L$ [12, 13]. Дольові жовчні протоки, холедох оглядалися по всій протяжності. Вимірювали внутрішній діаметр протоків без урахування товщини стінок. Холедох оцінювали в проксимальних, ретродуоденальній та інтрапанкреатичній частинах.

Для оцінки моторно-евакуаторної функції ЖМ використали метод динамічної ехохолецистографії. Метод дозволяє визначити моторні порушення ЖМ за допомогою ультразвукового контролю внаслідок динамічного спостереження за ритмом скорочення ЖМ у стандартні інтервали часу для встановлення варіанту дискінезії ЖМ. Серія послідовних вимірів об'єму ЖМ проводилася з інтервалом 15 хвилин протягом 1 години після прийому жовчогінного сніданку, що дозволяє оцінити скорочувальну здатність ЖМ, його розтяжність, темп евакуації жовчі. Функціональні ультразвукові холекінетичні проби проводилися з холекінетичним сніданком Бойдена: двома сирими яєчними жовтками. Після стимуляції виконувалося вимірювання параметрів ЖМ, необхідних для обчислення його об'єму. Вимірювання параметрів ЖМ після прийому жовчогінного сніданку визначали в стандартні інтервали часу. Використовувалася методика вимірювання об'єму ЖМ через 15-хвилинні інтервали часу після холекінетичного сніданку (на 15-й, 30-й, 45-й та 60-й хвилини дослідження).

Рухова функція ЖМ оцінювалась за коефіцієнтом випорожнення: $K_{\text{вип}} = (V_c / V_0) \times 100\%$; де: V_0 – об'єм ЖМ до прийому пробного жовчогінного сніданку; V_c – об'єм ЖМ після стимуляції пробним жовчогінним сніданком [14]. Об'єктивним критерієм, що характеризує скорочувальну здатність ЖМ, є також індекс скоротності (IC) – відношення максимального та мінімального об'ємів ЖМ, зареєстрованих при проведенні холекінетичної проби ($IC = V_{\text{max}} / V_{\text{min}}$).

Для верифікації стану ЖМ і ЖВШ застосовували багатофракційне дуоденальне зондування (БФДЗ) за методом Максимова В.А.

Біохімічне дослідження крові полягало у визначенні АСАТ, АлаТ, тимолової проби, білірубину та його фракцій, білкових фракцій сироватки крові. Визначення рівня загального холестерину (ХС), холестерину ЛПВЩ та холестерину ЛПНЩ проводилося ензиматичним методом за допомогою біохімічного аналізатора Stat fax 1904 plus та тест наборів фірми

Bio Merieux (Франція). Для визначення вмісту тригліцеридів (ТГ) використовували тест-систему Sentinel (Італія). Глюкозу крові визначали глюкозооксидазним методом. Оскільки хворі на МС є групою ризику щодо маніфестації цукрового діабету, окрім визначення глікемії натще визначали й рівень глікемії після прийому їжі із визначенням добової амплітуди коливань глюкози крові (АКГК) і рівень глікозильованного гемоглобіну (HbA_{1c}).

Статистична обробка результатів дослідження проводилася за допомогою розробленої карти хворих, адаптованої для обробки результатів за допомогою програми «Microsoft Excel». У таблицях, що відображають результати власних досліджень, для кожного показника приводиться середнє значення (M) і його помилка (m) і вірогідність за допомогою таблиць Стюдента.

Результати та їх обговорення

За результатами комплексного обстеження у всіх хворих на МС виявлені ознаки гіпотонічно-гіпокінетичної дискінезії жовчного міхура (ДЖМ) (табл. 2).

Тривалість I фази БФДЗ відповідала контрольним значенням, проте перевищував контрольні показники об'єму дуоденального вмісту, що виділявся під час I холедохової фази та швидкість надходження дуоденального вмісту (табл. 3).

Тривалість II фази закритого сфінктера Одді була вірогідно подовжена, найбільшим був цей показник у групі хворих на МС із ВР. Введення селективного холеспазмолітика бускопана не призводило до виділення жовчі, що свідчить про відсутність спазму сфінктера Одді як причини затримки холекінетичного рефлексу. Ефективно стимулював виділення жовчі прокінетик (ми використовували домперидон «Брюліум лінгватабс» Vnipharmexport 20 мг, 2 таб. сублінгвально). Таким чином, основною причиною збільшення тривалос-

ті II фази закритого сфінктера Одді у хворих було різке зниження скорочувальної здатності ЖМ, яке можна усунути за допомогою прокінетиків.

У пацієнтів із МС тривалість III фази БФДЗ відкритого сфінктера Одді була вірогідно зменшена внаслідок гіпотонії сфінктера Люткенса.

У хворих на МС мало місце вірогідне подовження тривалості IV міхурової фази БФДЗ і збільшення об'єму жовчі порції «В». У хворих на МС із ВР цей показник був вірогідно більший, ніж у групі хворих на МС із РР. Швидкість виділення порції «В» у хворих на МС була достовірно меншою, ніж у контролі, жовч виділялась тільки після додаткового введення 2-го подразника.

Тривалість V фази БДЗ у хворих на МС вірогідно подовжувалася, об'єм жовчі порції «С» вірогідно перевищував контрольні показники, швидкість надходження печінкової жовчі була значно й вірогідно зниженою відносно контрольних значень, що може бути обумовлено залишковими скороченнями ЖМ.

Гіпотонічно-гіпокінетичний характер дискінезії ЖМ у хворих на МС підтверджується зменшенням товщини стінки ЖМ (2-3 мм) і наявністю феномена перегинання ЖМ.

У хворих на МС обох груп, за даними динамічної ехосонаграфії ЖМ, вірогідно була збільшена тривалість латентного періоду ЖМ та початковий об'єм ЖМ (табл. 4). Але хворих на МС із ВР початковий об'єм ЖМ був більшим, ніж у пацієнтів із МС та РР.

Типовим для хворих на МС був низький темп випорожнення ЖМ зі зниженням коефіцієнтів випорожнення ЖМ на 15-й, 30-й, 45-й та 60-й хвилинах дослідження. Вірогідно найнижчими були показники у хворих на МС із ВР. Зниження пропульсивної функції ЖМ підтверджувалось збільшенням залишкового об'єму ЖМ та зниженням індексу скорочення ЖМ. Вірогідно найгірші показники скорочувальної здатності ЖМ були в пацієнтів із МС та ВР.

Таблиця 2. Показники багатофазового дуоденального зондування ($M \pm m$) у хворих на МС із різними варіантами раціону

Показники	Контрольна група (n=20)		МС та РР (n=34)		МС та ВР (n=38)	
Фаза	t	v	t	v	t	v
1	2	3	4	5	6	7
I	15,3±0,5	17,1±0,4	17,0±0,4	22,0±0,5 ^(K) 1-2)	19,0±0,4	28,0±0,6 ^(K)
II	4,5±0,2	-	22,0±0,1 ^(K)	-	28,0±0,1 ^(K) 1-2)	-
III	3,8±0,1	5,8±0,3	2,4±0,1	4,0±0,1	1,5±0,1 ^(K)	8,0±0,1 ^(K)
IV	25,1±0,5	52,2±0,4	72,0±0,2 ^(K)	61,0±0,3 ^(K)	88,0±0,3 ^(K) 1-2)	58,0±0,3 ^(K)
V	16,2±0,5	21,2±0,5	45,0±0,3 ^(K)	44,0±0,2 ^(K)	46,0±0,3 ^(K)	48,0±0,2 ^(K)

Примітки: t – час у хвилинах; v – об'єм жовчі в мл; ^(K) – достовірно при порівнянні ідентичних показників у хворих із контрольною групою ($p < 0,05$);

1-2) – достовірно при порівнянні ідентичних показників у хворих на МС із різними варіантами раціону

Таблиця 3. Швидкість секреції жовчі ($M \pm m$) у хворих на МС із різними варіантами раціону

Швидкість секреції жовчі (мл/хв)	Контрольна група (n=20)	МС та РР (n=34)	МС та ВР (n=38)
I фаза	1,09±0,05	1,37±0,07 ^(K)	1,42±0,06 ^(K)
III фаза	1,54±0,06	1,66±0,03	4,18±0,03 ^(K) 1-2)
IV фаза	2,09±0,07	0,88±0,05 ^(K)	0,75±0,06 ^(K)
V фаза	1,31±0,06	0,94±0,05 ^(K)	0,96 ±0,04 ^(K)

Примітки: ^(K) – достовірно при порівнянні ідентичних показників у хворих із контрольною групою ($p < 0,05$); 1-2) – достовірно при порівнянні ідентичних показників у хворих на МС із різними варіантами раціону

Таким чином, у хворих на МС спостерігалось збільшення латентного періоду холекінетичного рефлексу, збільшення початкового та кінцевого об'єму ЖМ, зниження коефіцієнту скорочення ЖМ, що свідчить про дилатацію й зниження скоротливої функції ЖМ. Найбільш вираженими ці зміни були у хворих на МС із ВР.

Наявність МС із ВР впливала на симптоматику ДЖМ – пацієнти скаржились на часте відчуття голоду, постійне відчуття важкості та здуття живота, неприємний присмак у роті.

Результати аналізу впливу раціону на метаболічний статус хворих наведені в табл. 5.

І показники короткострокового стану вуглеводного балансу (АКГК), і показник довгострокового стану вуглеводного балансу HbA_{1c} мали однакові закономірності. Перебуваючи в межах фізіологічної норми, що підтверджувало відсутність маніфестного цукрового діабету на цей час у цих пацієнтів, показники АКГК і HbA_{1c} вірогідно різнились між групами. Пацієнти із високовуглеводним раціоном мали значні коливання глікемії протягом доби (що клінічно супроводжувалось епізодами вираженого відчуття голоду) й більш високі рівні HbA_{1c} . Виявлений феномен «вуглеводної нестабільності» у хворих на МС із вуглеводним раціоном може мати негативний вплив власне на функцію ЖМ. Одним із доведених факторів ризику ЖКХ вважають високу калорійність раціону [15, 16]. Поширеність ЖКБ пов'язують із глікемією натще [17]. Можливий механізм цієї залежності – здатність гіперглікемії пригнічувати секрецію жовчі та порушувати скорочення ЖМ [18].

Наявність високовуглеводного раціону супроводжується значним підвищенням рівня потенційно літогенних показників ліпідного балансу – ТГ, загального ХС та ХС ЛПНЩ сироватки крові. Таким чином, пряме обмеження жирів у раціоні при високому рівні вуглеводів не усуває гіпердисліпемію, що є фактором ризику й холелітіазу, й атерогенезу.

Сама собою гіпокінезія ЖМ є фактором ризику розвитку холелітіазу. Ураження ЖМ – єдиний процес, де послідовно виникають взаємопов'язані фази: дискінезії, хронічного холециститу, ЖКХ [19, 20, 21]. Доведена позитивна кореляція між вираженістю гіпокінезії ЖМ і збільшенням індексу літогенності, що значно збільшує ризик формування ЖКХ [22]. Тому наявність додаткових метаболічних факторів ризику (гіпердисліпемії та вуглеводного дисбалансу) погіршує віддалений прогноз розвитку захворювання у хворих на МС і дискінезію ЖМ у разі наявності в них високовуглеводного раціону.

Збереження достатньої скоротливої активності ЖМ навіть у пацієнтів із високим індексом літогенності жовчі само по собі здійснює проєктивну дію [23]. Тому хворим на МС із гіпотонічно-гіпокінетичною дискінезією ЖМ слід рекомендувати використовувати всі можливості для відновлення пропульсивної функції ЖМ – і медикаментозні (прокінетики), і дієтичні. Недостатньо вживати лише заходи виключення (обмеження жирів). Необхідні також включення ліпотропних і прокінетичних харчових компонентів (нежирний домашній сир, нежирні кисломолочні напої, нежирні сорти птиці, нежирні морепродукти, сирі яблука, садові ягоди, свіжі огірки, різновиди капусти, свіжа зелень).

Таблиця 4. Дані динамічної ехосонаграфії жовчного міхура у хворих на МС із різними варіантами раціону

Показники	Контрольна група (n=20)	МС та РР (n=34)	МС та ВР (n=38)
1	2	3	4
Час латентного періоду (хвилини)	12,6±0,5	23,3±0,2 ^{К) 1-2)}	27,9±0,2 ^{К)}
Об'єм ЖМ початковий (V_0) (см ³)	25,9±1,9	75,3±0,9 ^{К)}	81,1±0,8 ^{К)}
Коефіцієнт випорожнення ЖМ на 15 хв (%)	33,2±1,1	0 ^{К)}	0 ^{К)}
Коефіцієнт випорожнення ЖМ на 30 хв (%)	49,2±2,5	1,2±0,1 ^{К)}	0,5±0,1 ^{К)}
Коефіцієнт випорожнення ЖМ на 45 хв (%)	61,2±2,7	12,2±0,4 ^{К)}	7,3±0,3 ^{К)}
Коефіцієнт випорожнення ЖМ на 60 хв (%)	67,4±2,4	21,0±0,4 ^{К)}	16,2±0,4 ^{К)}
Об'єм ЖМ кінцевий (см ³)	8,1±0,8	60,1±1,0 ^{К)}	66,9±0,9 ^{К)}
Індекс скорочення V_{max}/V_{min}	3,1±0,3	1,21±0,2 ^{К)}	1,11±0,1 ^{К)}

Примітки: ^{К)} – достовірно при порівнянні ідентичних показників у хворих із контрольною групою ($p<0,05$); ¹⁻²⁾ – достовірно при порівнянні ідентичних показників у хворих на МС із різними варіантами раціону

Таблиця 5. Показники вуглеводного та ліпідного обміну ($M\pm m$) у хворих на МС із різними варіантами раціону

Показники	Контрольна група (n=20)	МС та РР (n=34)	МС та ВР (n=38)
АКГК (ммоль/л)	1,46±0,32	1,54±0,20	2,34±0,39 ¹⁻²⁾
HbA_{1c} (%)	4,72±0,04	4,21±0,22	5,28±0,31 ¹⁻²⁾
ТГ (ммоль/л)	1,22±0,15	1,49±0,12	2,35±0,19 ^{К) 1-2)}
ХС (ммоль/л)	5,19±0,34	5,06±0,10 ¹⁻²⁾	6,82±0,24 ^{К) 1-2)}
ХС ЛПВЩ (ммоль/л)	1,35±0,08	1,13±0,07 ^{К)}	1,02±0,05 ^{К) 1-2)}
ХС ЛПНЩ (ммоль/л)	3,3±0,27	3,6±0,31 ^{К)}	4,88±0,28 ^{К) 1-2)}

Примітки: ^{К)} – достовірно при порівнянні ідентичних показників у хворих із контрольною групою ($p<0,05$); ¹⁻²⁾ – достовірно при порівнянні ідентичних показників у хворих на МС із різними варіантами раціону

Висновки

У хворих на МС є ознаки гіпотонічно-гіпокінетичної дискінезії ЖМ. Вираженість дискінезії залежить від характеру раціону хворого та є найбільшою при збільшенні частки вуглеводів у раціоні.

У хворих на МС із переважанням вуглеводів у раціоні виявлено більше зниження скорочувальної здатності ЖМ, ніж у хворих на МС із раціональним раціоном (феномен ареактивного ЖМ, коли у відповідь на введення стандартних холекінетиків не відбувається виділення міхурової жовчі).

За результатами динамічної ехолакації ЖМ у хворих на МС були виявлені ознаки гіпотонії ЖМ (достовірне збільшення об'єму ЖМ) і гіпокінезії ЖМ (зменшення коефіцієнту випорожнення ЖМ

при замірах через 30, 45 та 60 хвилин). Тонус сфінктера Одді не відрізнявся від контрольних значень.

У хворих на МС із надлишком вуглеводів показники скорочувальної функції та тонусу ЖМ є достовірно нижчими, що свідчить про прогресуюче зниження кінетичної функції ЖМ. Це потребує додаткового призначення прокінетиків (домперидон «Брюліум лінгватабс» Bupharmexport 20 мг, 2 таб. 3-4 рази на день та перед сном).

Симптоматика ДЖМ у хворих на МС із надлишком вуглеводів має певні особливості – часте відчуття голоду, постійне відчуття важкості та здуття живота, неприємний присмак у роті.

Таким чином, надлишок вуглеводів у раціоні хворих на МС поглиблює порушення скоротливої функції ЖМ і може сприяти прогресуванню захворювання.

Список використаної літератури

1. Ford E.S. Prevalence of the metabolic syndrome among US adults / E.S. Ford [et al.] // JAMA. - 2002. - P. 356-359.
2. McFarlane S.I. Insulin resistance and cardiovascular disease / S.I. McFarlane, M. Banerij, J.R. Sowers // Clin. Endocrinol. Metab. - 2001. - Vol. 86. - P. 713-718.
3. Лазебник Л.Б., Звенигородская Л.А., Егорова Е.Г. Метаболический синдром с позиции гастроэнтеролога // РМЖ. - 2005. - №13(26). - P. 1706-1712.
4. Корнеева О.Н., Драпкина О.М. Урсодезоксихолевая кислота и статины при лечении метаболического синдрома. Рос. мед. вести. - 2007. - №3. - P. 26-31.
5. Звенигородская Л.А., Овсянникова О.Н., Самсонова Н.Г. Применение Гепабене в лечении холестерина желчного пузыря и стеатогепатита у больных с метаболическим синдромом. Трудн. пациент. - 2007. - №6. - P. 17-24.
6. Кузьмичев В.Л., Педь В.И. Перспективы консервативной литотриптической терапии желчнокаменной болезни при снижении сократительной способности желчного пузыря // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология, 2003. - № 5. - С. 150.
7. Куделькина Н.А., Елисеенко А.В. Желчнокаменная болезнь и дисфункциональные расстройства билиарного тракта среди железнодорожников Западной Сибири // Материалы 12-й Российской Гастронедели.- Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии, 2006. - № 5. - С. 96.
8. Вахрушев Я.М., Пенкина И.А. Оценка функционального состояния гепатобилиарной системы у больных с дискинезиями желчевыводящих путей // Терапевтический архив, 2007. - Т. 79. - №2. - С. 41-44.
9. Тухтаева Н.С. Биохимия билиарного сладжа // Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. - Душанбе, 2006. - 28 с.
10. Вахрушев Я.М., Муфаздалова И.В. Исследование функционального состояния гепатобилиарной системы в динамике лечения больных язвенной болезнью // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология, 2005. - № 2. - С. 44-48.
11. The IDF Consensus definition of metabolic syndrome in children and adolescents // Pediatric Diabetes. - 2007. - №10.
12. Лемешко З.А., Дубов Э.Я., Мутьков В.В., Орлова Л.П., Синукова Г.Т. Стандартные протоколы ультразвукового исследования желчного пузыря и внепеченочных желчных протоков // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. - 2001. - №2. - С. 88-90.
13. Решетілов Ю.І., Сурміло М.М., Перкіна А.А. та інші. Сучасна діагностика некалькульозного холециститу // Тези доповідей 1 Українського конгресу гастроентерологів. - Дніпропетровськ. - 1995. - С. 7.
14. Komorowski R.A., Beggs B.K., Geenan J.E. Assessment of ampulla of Vater pathology: an endoscopic approach // Am. J. Surg. Pathol. - 1992. - Vol. 15. - P. 1188-1196.
15. Acalovschi M., Buzas C., Radu C., Grigorescu M. Hepatitis C virus infection is a risk factor for gallstone disease: a prospective hospital-based study of patients with chronic viral C hepatitis. J Viral Hepat. - 2009. - №16. - P. 860-866.
16. Smelt A.H. Triglycerides and gallstone formation. Clin Chim Acta. - 2010. - Vol.411. - P. 1625-1631.
17. Cojocar C., Pande G.I. [Metabolic profile of patients with cholesterol gallstone disease.] Rev Med Chir Soc Med Nat Iasi. - 2010. - Vol.114. - P. 677-682.
18. Kim J.M., Lee H.L., Moon W., Koh D.H., Lee O.Y., Yoon B.C., Choi H.S., Hahm J.S., Lee M.H., Lee D.H. et al. [Association between insulin resistance, and gallstone disease in Korean general population.] Korean J Gastroenterol. - 2007. - Vol.50. - P. 183-187.]
19. Максименко В.Б. Нарушения концентрационной и моторно-эвакуаторной функции желчного пузыря при холецистолитиазе // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопрокт. 2006. - № 4. - С. 24-28.
20. Тухтаева Н.С. Биохимия билиарного сладжа // Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. - Душанбе, 2006. - 28 с.
21. Gallbladder motility and cholesterol crystallisation in bile from patients with pigment and cholesterol gallstones / P. Portincasa, A. di Ciaula, G. Vendemiale et al. // European Journal of Clinical Investigation. - Vol.30 (4). - 2000. - P. 317-324.
22. Иванченкова Р.А., Свиридов А.В. Патогенез холестерина желчного пузыря: обзор. Клин. мед. - 2002. - №2. - P. 14-19.
23. Mezey E. Digestive disease library. The Johns Hopkins University. - 2007.

Надійшла до редакції 18.02.2014

FUNCTIONAL STATE OF GALL-BLADDER IN PATIENTS WITH METABOLIC SYNDROME ACCORDING TO DIET L. Zhuravlyova, T. Moiseyenko.

Summary

The influence of diet on functional state of gallbladder (GB) in patients with metabolic syndrome (MS) was investigated using dynamic echocholecystography and multiple duodenal intubation. 72 outpatients of middle age with obesity I-II stage and with signs of MS but without diabetes mellitus were observed.

Patients with MS have signs of hypotonic and hypokinetic dyskinesia of GB. Severity of dyskinesia depends on the diet of a patient. It is determined that patients with MS with prevalence of carbohydrates in diet have significant decrease of contractile ability of GB than in patients with MS and balanced diet – the phenomenon of unresponsiveness of GB when there is no secretion of gallbladder bile after insertion of standard cholekinetics.

Thereby the excess of carbohydrates in diet in patients with MS enhance disturbance of contractile ability of GB and may further progression of the disease.

Keywords: functional state of gallbladder, metabolic syndrome, diet.

Д.Г. Коньков*, Г.Д. Коньков**

*Винницкий
национальный медицинский
университет им. Н.И. Пирогова
**Винницкий городской
клинический родильный дом №1

СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ МЕДИКАМЕНТОЗНОГО ЛЕЧЕНИЯ ГИРСУТНОГО СИНДРОМА: СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ МЕЖДУ АНТИАНДРОГЕННЫМИ ПРЕПАРАТАМИ (обзор)

Резюме

В статье представлен систематический обзор опубликованных рандомизированных контролируемых исследований (РКИ). Мы включили РКИ по наиболее назначаемым лекарственным препаратам для лечения гирсутизма и наиболее распространенному итоговому показателю эффективности проведенной терапии, уменьшению баллов по шкале Ферримана-Галлвея (F-G) после 6 месяцев лечения. Семь различных групп препаратов были эффективны при лечении гирсутизма и креативное использование их, в дальнейшем, откроет новые возможности для женщин с гирсутизмом. Этот обзор показывает, что флутамид был более эффективным в снижении показателей по шкале F-G и уменьшению роста волос. Мы пришли к выводу, что терапия гирсутизма флутамидом эффективна и хорошо переносится с меньшими затратами для пациента.

Ключевые слова

Гирсутизм, флутамид, СПКЯ, финастерид, спиронолактон, ципротерона ацетат, метформин.

Гирсутизм характеризуется избыточным ростом терминальных волос в андрогензависимых зонах и встречается у 5-15% женщин [9]. Хотя гирсутизм зачастую рассматривается как эстетическая проблема, он может являться симптомом заболеваний, связанных с избыточной продукцией или активностью андрогенов, а также предиктором низкого качества жизни у женщин, страдающих этими заболеваниями [14]. В то время как не у всех женщин с гиперандрогенией выявляется гирсутизм, у 80-90% гирсутных пациенток диагностируются заболевания, входящие в синдром гиперандрогении, такие как синдром поликистозных яичников (СПКЯ), неклассическая форма врожденной дисфункции коры надпочечников (ВДКН), синдром HAIRAN (гиперандрогения, резистентность к инсулину, acanthosis nigricans), андрогенпродуцирующие опухоли [14]. Вместе с тем гирсутизм может развиваться и в отсутствие гиперандрогении («идиопатический гирсутизм» (ИГ)) [5]. Гирсутизм следует отличать от гипертрихоза, который характеризуется избыточным ростом волос, не ограничивающимся андрогензависимыми зонами (гиперандрогения

не является его причиной, хотя может усиливать).

В соответствии с причинами, вызывающими избыточное оволосение, различают несколько клинических форм гирсутизма:

- нейроэндокринный: овариальный, надпочечниковый, питуитарный гирсутизм;
- дерматологический или конституциональный: семейный, идиопатический гирсутизм;
- ятрогенный или экзогенный – лекарственно-зависимый гирсутизм.

По степени ассоциированности гирсутизма с другими нарушениями выделяют: собственно гирсутизм; гирсутизм, отягощенный гиперактивным пилосеборейным комплексом (акне, угревая болезнь и т. д.); гирсутизм с нарушениями овуляции; гирсутизм в сочетании с признаками вирилизации.

Половые стероиды, а также некоторые другие факторы могут прямо или опосредованно влиять на сосочки дермы и регулировать рост волос. При этом андрогены являются наиболее важными регуляторами, определяющими тип и распределение роста волос на теле. Под их воздействием волосяные фолликулы пушковых волос некоторых зон кожи тела могут начать давать рост терминальным волосам. Кроме того, андрогены пролонгируют фазу анаген (фаза роста волоса) для волос тела и сокращают ее для волос кожи головы [1].

Большинство циркулирующего в крови общего тестостерона образует прочную высокоаффинную связь с секс-стероидсвязывающим глобулином (СССГ). Тестостерон, циркулирующий в свободной форме, и тестостерон, образующий легко диссоциирующую связь с альбумином, формируют биодоступный тестостерон. Таким образом, циркулирующий СССР способен модулировать биодоступность тестостерона и определять клиническую манифестацию избытка андрогенов [6].

Кожа является одним из основных мест образования тестостерона у женщин, у которых 50% этого гормона формируется путем периферической конверсии 17-кетостероидов, таких как дегидроэпиандростерон (ДГЭА), дегидроэпиандростерон-сульфат (ДГЭА-С) и андростендион.

Клиническая манифестация гирсутизма определяется наличием андрогенчувствительных волосных фолликулов, число которых генетически детерминировано, примерно одинаково у мужчин и женщин и варьируется в зависимости от этнической принадлежности. Чувствительность к андрогенам дериватов кожи обусловлена не только наличием в них андрогеновых рецепторов, но и активностью фермента 5 α -редуктазы, которая обеспечивает периферическую конверсию тестостерона в его более активный метаболит дигидротестостерон [1]. Андрогеновый рецептор является ядерным рецептором, способным стимулировать транскрипцию андрогенрегулируемых генов при взаимодействии с ним тестостерона или дигидротестостерона. Его чувствительность к андрогенам может быть генетически детерминирована и зависит от длины высокополиморфной зоны, состоящей из различного числа повторов тринуклеотидов CAG в 1 экзоне. В нескольких исследованиях было показано, что укорочение ее длины ассоциировано с гирсутизмом. Активность 5 α -редуктазы увеличивается при воздействии факторов роста и андрогенов, в то время как эстрадиол и прогестерон способны ингибировать ее в коже лобковой области и гениталий [1].

Гиперинсулинемия обуславливает гиперсекрецию ЛГ гипофизом. Активация инсулиновых рецепторов в яичниках может напрямую стимулировать секрецию андрогенов их стромой [2]. Гиперинсулинемия повышает активность цитохрома P450, тем самым усиливает синтез андрогенов в тека-клетках и строме поликистозных яичников. Кроме того, инсулин стимулирует ЛГ-зависимый синтез андрогенов в тека-клетках яичников. Имеется предположение о том, что инсулин действует на яичники не только через рецепторы инсулина; но также через рецепторы инсулиноподобных факторов роста-1 (ИФР) [19]. Можно предположить, что ИФР-1, как и инсулин, может оказывать прямое действие на стероидогенные ферменты и влиять на количество рецепторов к ЛГ. Это приво-

дит к усугублению яичниковой гиперандрогении, что клинически проявляется усилением гирсутизма. Кроме того, инсулин подавляет в печени синтез глобулинов, связывающих половые стероиды, что способствует повышению в крови концентрации свободного, биологически активного тестостерона. Это является еще одним фактором, усиливающим избыточный рост волос на андрогензависимых областях тела.

Гиперпролактинемия ассоциирована с гирсутизмом, а у некоторых женщин с СПКЯ отмечается умеренное увеличение уровня пролактина. Предполагается, что пролактин может увеличивать продукцию адrenaловых андрогенов за счет ингибирования активности 3 α -гидроксистероиддегидрогеназы, а также непосредственно воздействовать на волосные фолликулы, за счет присутствия в них его рецепторов [6].

Гирсутизм также может развиваться у женщин с гипотиреозом за счет снижения уровня СССР, продукцию которого печенью стимулируют тиреоидные гормоны. Кроме того, гипотиреоз зачастую сопровождается гиперпролактинемией, которая, как было описано выше, также способствует развитию гирсутизма [6].

Гиперкортицизм является редкой причиной гирсутизма: в том случае, если он связан с увеличением синтеза адrenaловых андрогенов, что может наблюдаться при карциноме надпочечника; а также при гиперпродукции адренокортикотропного гормона (АКТГ) - АКТГ-зависимой форме синдрома (болезни Иценко-Кушинга, АКТГ-эктопированном синдроме, крайне редко при эктопической продукции кортикотропин-рилизинг гормона).

Общепринятый в настоящее время метод оценки гирсутизма основан на модификации метода, впервые описанного Ферриманом и Голлвеем в 1961 г. Метод представляет собой 4-балльную оценку роста волос в 9 андрогензависимых зонах (верхняя губа, подбородок, грудь, верхняя и нижняя части живота и спины, плечи и бедра). Оценка 0 баллов при этом характеризует отсутствие роста терминальных волос в исследуемой зоне; оценка 1 балл - их минимальное количество; 2 балла - количество волос большее, чем минимальное, но меньшее, чем количество волос у мужчин; 3 балла - количество волос, характерное для мужчин с невыраженным ростом волос; 4 балла - оволосение, характерное для мужчин. Также предложен ряд других методик, основанных на визуальном методе оценки гирсутизма, которые однако не получили широкого распространения. Недостатком визуальных методов оценки гирсутизма является их субъективный характер, вследствие чего они демонстрируют значительную вариабельность в оценках разных исследователей, так же как и в оценках одного исследователя, сделанных в разное время. В большинстве популяций оценка > 6-8

Таблица 1. Причины гирсутизма и рекомендуемые лабораторные исследования

Диагноз	Тестостерон	17-ОГП	ЛГ/ФСГ	Пролактин	ДГЭА-С	Кортизол	Дополнительные исследования
Врожденная гиперплазия коры надпочечников	Норма или повышен	Повышен	Норма/норма	Норма	Норма или повышен	Норма или снижен	МРТ, гипонатриемия, гиперкалиемия, гиперренинемия, проведение пробы с АКТГ
СПКЯ	Норма или повышен	Норма	Норма или повышен ЛГ/снижен или норма ФСГ	Норма или повышен	Норма или повышен	Норма	УЗИ, ановуляция, нарушения менструального цикла, уровень липидов, глюкозы
Опухоль яичника	Повышен	Норма	Норма/норма	Норма	Норма	Норма	УЗИ, КТ, СА-125
Опухоль надпочечника	Повышен	Норма	Норма/норма	Норма	Повышен	Норма или повышен	УЗИ, КТ
Действие препаратов	Норма	Норма	Норма/норма	Норма	Норма	Норма	
ИГ	Норма	Норма	Норма/норма	Норма	Норма	Норма	
Семейный гирсутизм	Норма	Норма	Норма/норма	Норма	Норма	Норма	

Примечания: 17-ОГП - 17 α -гидрооксипрогестерон, ЛГ - лютеинизирующий гормон, ФСГ - фолликулостимулирующий гормон, МРТ - магнитно-резонансная томография, УЗИ - ультразвуковое исследование, КТ - компьютерная томография.

балов по шкале Ферримана-Голлвея характеризует гирсутизм, за исключением монголоидной расы, у представительниц которой оценка > 2 баллов говорит о его наличии [8].

Определение биохимической гиперандрогении должно быть основано на исследовании уровней общего тестостерона, СССГ и дегидроэпиандростерон-сульфата. Хотя, клиницисты не рекомендуют определять уровни андрогенов при легкой форме изолированного гирсутизма (8-15 баллов по шкале Ферримана-Голлвея) в связи с тем, что вероятность наличия заболевания, которое бы требовало изменения предполагаемой тактики ведения пациентки, крайне мала [5]. Однако не все ученые согласны с этими рекомендациями из-за того, что не наблюдается корреляции между выраженностью гирсутизма и уровнем андрогенов в крови (табл.1).

Принимая во внимание традиционную тактику при клиническом менеджменте гирсутичного синдрома, представляется актуальной разработка подходов, обеспечивающих при указанной патологии более полную реализацию терапевтического потенциала. При этом, является важным формулирование принципов, обеспечивающих оптимизацию лечения гирсутизма с учетом степени вероятного негативного влияния последствий на качество жизни пациенток. При длительном течении ГС значительно увеличивается риск развития ССЗ (атеросклероз и острый ишемический инфаркт миокарда, артериальная гипертензия), а также онкологических заболеваний репродуктивных органов (аденокарцинома).

Согласно рекомендациям Эндокринологического общества, лечение гирсутизма назначают в случаях его значимости для пациентки. При этом возможно использование двух методов терапевтического воздействия: косметического, который,

включает депиляцию и топическое воздействие препаратов, и системной медикаментозной терапии. В клинической практике зачастую используется комбинация этих методов.

Особое внимание клиницистов должны заслуживать также молодые пациентки с гирсутизмом, у которых избыточное оволосение способствует формированию комплекса неполноценности, проявляющегося гаммой нейropsychических реакций, депрессией, конфликтами в семье, что отражается на их социальной активности и снижает трудоспособность. Исходя из вышеизложенного, становится очевидным, что оптимизация эффективной терапии гирсутизма с учетом коррекции метаболических нарушений, является актуальной медико-социальной проблемой [6].

Комбинированные оральные контрацептивы (КОК) снижают овариальную продукцию андрогенов за счет подавления продукции лютеинизирующего гормона. Кроме того, эти препараты увеличивают продукцию СССГ печенью, снижают продукцию андрогенов надпочечниками, препятствуют связыванию андрогенов с их рецепторами. Большинство прогестинов, входящих в состав в КОК, являются дериватами тестостерона и обладают некоторой андрогенной активностью. Некоторые прогестины, в том числе ципротерона ацетат и дроспиренон, не являются производными тестостерона и действуют как антагонисты андрогеновых рецепторов. При этом дроспиренон обладает менее выраженной антиандрогенной активностью (3 мг дроспиренона эквивалентны 1 мг ципротерона ацетата) [5].

Аналоги гонадотропинрилизинг гормона вследствие снижения секреции гонадотропинов (так называемая «медикаментозная кастрация») подавляют продукцию овариальных андрогенов и применяются для лечения гирсутизма. Однако

эти препараты дороги, не влияют на продукцию надпочечниковых андрогенов и могут требовать терапии эстрогенами для предотвращения потери костной массы. По этой причине, рекомендуются применять эти препараты только у пациенток с выраженной овариальной гиперандрогенией, например при стромальном текоматозе [5].

Инсулинсенситайзеры, такие как метформин и тиазолидиндионы, увеличивают чувствительность периферических тканей к инсулину, снижают уровни циркулирующих андрогенов посредством снижения уровня инсулина и, возможно, за счет прямого действия на стероидогенез. Инсулинсенситайзеры достоверно значительно уменьшают рост волос в андрогензависимых зонах, однако менее эффективны по сравнению с антиандрогенами и не рекомендуются как самостоятельная терапия гирсутизма [5].

В современных условиях, привлекает внимание терапия гирсутизма препаратами антиандрогенов, которые блокируют рецепторы в тканях-мишенях. При этом эффект не зависит от причины гирсутизма будь то повышенная секреция андрогенов или нарушение их тканевой рецепции и метаболизма. Такой подход к лечению является практически универсальным, поскольку эффект в этом случае не зависит от причины гиперандрогении. С этой целью широко применяются стероидные и нестероидные антиандрогены. Стероидные антиандрогены обладают выраженной гестагенной активностью и могут проявлять другие гормональные свойства. Напротив, нестероидные антиандрогены обнаруживают высокую селективность антиандрогенного действия без сопутствующей гормональной активности, вследствие чего их называют «чистыми» антиандрогенами.

К антиандрогенам, применяемым для лечения гирсутизма, относятся ципротерона ацетат, спиронолактон, финастерид, флутамид. Ципротерона ацетат ингибирует андрогеновые рецепторы и в меньшей степени – активность 5 α -редуктазы. Спиронолактон является антагонистом альдостерона, обеспечивает дозозависимое ингибирование андрогеновых рецепторов и активности 5 α -редуктазы. Монотерапия спиронолактоном может сопровождаться нарушениями менструального цикла. Финастерид ингибирует активность 5 α -редуктазы. Флутамид является «чистым» антиандрогеном и обеспечивает дозозависимое ингибирование андрогеновых рецепторов, эффективен в отношении гирсутизма в суточных дозах 250-500 мг.

Приказом МОЗ Украины № 654 от 04.10.2006 г. утверждены соответствующие дополнения в инструкцию по медицинскому применению флутамида (препарат Флутафарм®, ПАО «Фармак») с целью лечения женщин с функциональной гиперандрогенией, которая сопровождается на-

рушениями овариально-менструального цикла, гирсутизмом, синдромом склерополикистозных яичников и бесплодием.

Целью данного обзора литературы, явилось изучение клинической эффективности и безопасности антиандрогена - флутамида при лечении гирсутичного синдрома у женщин.

Исследуемый препарат является нестероидным препаратом с антиандрогенным действием. У женщин с гиперандрогенными состояниями, что сопровождаются бесплодием и нарушениями овариально-менструального цикла, флутамид блокирует патогенное влияние эндогенных андрогенов на яичники и другие репродуктивные органы, а также на гипоталамо-гипофизарную систему.

Флутамид хорошо всасывается из желудочно-кишечного тракта. Максимальная концентрация в крови наблюдается через 2 часа после перорального приема. Быстро метаболизируется с образованием активного метаболита – 2-гидроксифлутамида и других веществ. Период полувыведения составляет 5 – 6 часов. Элиминируется в основном с мочой. За 2 суток из организма выводится 91%, за 3 суток – 98% введенной дозы.

В данном систематическом анализе мы попытались объединить рандомизированные контролируемые исследования (РКИ), в которых отразились современные мировые тенденции в лечении гирсутизма нестероидным препаратом с антиандрогенным действием – флутамидом (табл. 2).

Мы попытались обсудить важные аспекты адекватности терапии, при помощи существующей доказательной базы для более широкого использования медикаментозного лечения флутамидом, которое может обеспечить больший клинический эффект в будущем, для женщин с клинически-манифестированным гирсутизмом.

В более ранних исследованиях L. Falsetti et al. [1999] проводился сравнительный анализ клинической эффективности финастерида и флутамида при лечении, на протяжении 12 месяцев, гирсутичного синдрома у 46 пациенток с СПКЯ и ИГ. Финастерид, в суточной дозе 5 мг, снизил показатели шкалы Ферримана - Галлея на 31,4% в случаях СПКЯ и на 34,2% в ИГ, диаметр волос на 27,0-34,1% при СПКЯ и на 29,6-37,9% при ИГ. В свою очередь, флутамид (250 мг/сутки), уменьшил балльные показатели по шкале F-G на 56,7% при СПКЯ и на 50,9% при ИГ, сузил диаметр волос на 50,3-60,0% при СПКЯ и 47,7-56,5% при ИГ. Флутамид не вызывал изменений гормонального фона, в то время как финастерид повышал уровень тестостерона на 40% при СПКЯ и на 60% при ИГ, снижал показатели 3 α - андростендиола глюкуронида на 66,7% при СПКЯ и на 69,5% при ИГ. Сухость кожи отмечалась при терапии флутамидом (67,3%) и финастеридом (23,6 %). Таким образом, по результатам исследо-

Таблица 2. Обзор основных РКИ по лечению гирсутизма флутамидом [14]

Автор	Дизайн	Кол-во пациентов	Режим назначений	Результат после 6 месяцев терапии	Изменения по шкале Ферримана - Галлея
Moggetti et al. 2000	ДС/ПК	40	Спиронолактон (100 мг/сутки) vs. Флутамид (250 мг/сутки) vs. Финестрид (5 мг/сутки) vs. placebo	Спиронолактон = Флутамид = Финестрид > placebo*	Спиронолактон: 16,9→10 (-40,8%) Флутамид: 17,5→11,1 (-36,6%) Финестрид: 18,4→13 (-29,3%)
Muderris et al. 2000	С	70	Флутамид (250 мг/сутки) vs. Финестрид (5 мг/сутки)	-	Флутамид: 17,8→6 (-66,3%) Финестрид: 19,1→4,2 (-25,7%)
Erenus et al. 1994	С	20	Спиронолактон (100 мг/сутки) vs. Флутамид (500 мг/сутки)	Спиронолактон = Флутамид *	Спиронолактон: 19,8→13,2 (-33,3%) Флутамид: 21,2→13 (-38,7%)
Gambineri et al. 2006	ПК	80	Метформин (1700 мг/сутки) vs. Флутамид (500 мг/сутки) vs. Метформин + Флутамид vs. placebo	Placebo = Метформин < Флутамид Placebo = Метформин < Метформин + Флутамид *	Метформин: 13→10,9 (-16,2%) Флутамид: 14,6→8,4 (-42,5%) Метформин + Флутамид: 14,5→7,9 (-45,5%)
Taner et al. 2002		84	Флутамид (250 мг/сутки) vs. Флутамид + E2 0,035 мг/CPA 2 mg	Флутамид = Флутамид + E2/CPA**	Флутамид: 18,95→14,5 (-23,7%) Флутамид + E2/CPA: 19,9→15,6(-21,9%)
Falsetti and Gambera 1999		46	Флутамид (250 мг/сутки) vs. Финестрид (5 мг/сутки)	-	Флутамид: 17,3→12,7 (-26,6%) Финестрид: 16,1→12,8 (-20,5%)

Примечания: ДС - двойное слепое исследование; ПК - плацебо-контролируемое исследование; С - слепое исследование; E2 - этинилэстрадиол; CPA - ципротерона ацетат; ** достоверная сравнительная оценка после терапии F-G баллы; * достоверная сравнительная оценка снижения F-G.

ваний L. Falsetti et al. [1999] следует признать, что оба препарата были эффективны в лечении гирсутизма как при СПКЯ так и при ИГ, но флутамид был более эффективен, чем финастерид. Меньшую эффективность финастерида по сравнению с флутамидом на гирсутизм авторы связывают с различными факторами: увеличение общего тестостерона может иметь прямое влияние на ткани-мишени; финастерид имеет ограниченное действие на 5 α -редуктазы 1 типа, которые являются более активными агентами терапии гирсутизма, а также финастерид может быть не в состоянии сократить продукцию дигидротестостерона до порогового значения, что оказывается неэффективным на аппарат волосных фолликулов [10].

Franca Fruzzetti et al. [1999] в своем исследовании оценивали эффективность терапии финастеридом и флутамидом. По итогам проведенного исследования авторы пришли к выводу, что у пациенток, принимающих вышеприведенную терапию значительно сократилось количество баллов по гирсутизму в соответствии с шкалой F-G, - 45% для финастерида (5 мг/сутки) и - 53% для флутамида (250 мг/сутки). Процент снижения балльных показателей гирсутизма индуцированного различными видами медикаментов был схожим, несмотря на различные механизмы действия [20].

РКИ, проведенное P. Moggetti et al. [2000] показало, что после 6 месяцев лечения у всех пациенток (n=40), принимающих спиронолактон, флутамид и финастерид обнаружили уменьшение диаметра волоса, без статистически значимых различий между группами (-11,7 $\pm$ 5,6%, -18,0 $\pm$ 6,1%, и -12,6 $\pm$ 6,7% соответственно). Оценки F-G также были снижены у женщин, получающих антиандрогены, опять же без различий между группами (-41,0 $\pm$ 5,5%, -38,9 $\pm$ 7,2%, и -31,6 $\pm$ 3,7% соответственно). В группе плацебо показатели по изменению диаметра волоса (-1,4 $\pm$ 5,2%), а оценка по F-G (15,4 $\pm$ 3,7%) соответственно [11].

В то время как некоторые исследования показали, что флутамид является более эффективным, чем спиронолактон или финастерид при лечении гирсутичного синдрома у женщин, недавние исследования показали, что флутамид может иметь и ряд дополнительных благоприятных эффектов при СПКЯ, такие, как - снижения висцерального жира и улучшения липидного профиля. Единственный распространенный побочный эффект флутамида - сухость кожи в связи с сокращением продукции кожного жира. Кроме того, у пациентов, применяющих данный препарат, функции печени следует тщательно контролировать в течение долгого времени [17].

Согласно исследованиям Castelo-Branco et al. [2009], у пациенток после терапии флутамидом (250 мг/сутки), отмечалось значительное прогрессивное уменьшение гирсутизма, по шкале F-G, после 6 месяцев лечения с максимальным эффектом в 12 месяцев, который сохранялся на протяжении 84 месяцев наблюдения. Исследование включало, сравнительный анализ клинической эффективности монотерапии флутамидом и комбинированной терапии (флутамид + комбинированные оральные контрацептивы (КОК)) среди 83 пациенток с гирсутизмным синдромом. Результаты показали значительное прогрессивное снижение гирсутизма после 6 месяцев лечения по сравнению с начальными показателями ($p < 0,001$). В 6, 12, 24, 48 и 84 месяцев после лечения показатели гирсутизма (по шкале F-G) у больных, получавших только флутамид (250 мг/сутки), достоверно снижались на 36,8%, 45,5%, 48,3%, 51,1% и 49,5% соответственно, в то время как у пациентов, получавших флутамид + КОК аналогичные показатели уменьшались на 38,8%, 46,6%, 48,8%, 51,9% и 53,3%. В общей сложности у 40,96% женщин были представлены один или несколько побочных эффектов во время последующего обследования. Среди побочных эффектов отмечались боли в животе (14,45 %), метеоризм (18,1 %), тошнота (10,8 %), рвота (9,6 %), диарея (6,0 %), сухость кожи (12,0 %) и головная боль (10,8 %). Как и ожидалось, увеличение веса и головная боль были более частыми среди женщин, принимающих комбинированную терапию [15].

В проведенном исследовании 73,5% женщин, получивших флутамид (250 мг/сутки) были полностью удовлетворены результатами терапии, после 6 месяцев лечения, а остальные пациентки оценивали свою терапию, как удовлетворительную в некоторой степени. Кроме того, среди пациенток, которые продолжили терапию флутамидом на 84-й месяце, почти девять из 10 женщин считают себя довольными результатами лечения, а остальные оценивали лечение в 6-9 баллов из 10. Многие аспекты, относящиеся к удовлетворению, относились к эффективности флутамида по отношению к прекращению роста волос [15].

Некоторые исследователи сообщали аналогичную эффективность, но с более низкой частотой побочных эффектов при более низких дозах флутамида. Кроме того, Ibanez et al. [2010] сообщили также об эффективности сверхмалых доз (62,5 мг флутамида) с добавлением сенситайзеров инсулина [16].

В проведенном исследовании С. Castelo-Branco и М. Cancelo [2010] было показано, что у пациенток с СПКЯ или ИГ, при лечении тремя дозами флутамида (125, 250 и 375 мг) в сочетании с трехфазным КОК (этинилэстрадиол/левоноргестрел) в течение 12 месяцев, все дозы флутамида вызывали значительное снижение балльных оце-

нок по гирсутизму, акне и себорее по сравнению с плацебо. Сравнительный анализ эффективности флутамида и флутамид + КОК, показывает, что оба режима терапии являются подобными по эффективности и безопасности при лечении гирсутизма. У женщин с олигоменореей, нуждающихся в контрацепции, дополнительная терапия КОК приводила к лучшим результатам, чем монотерапия флутамидом в обеспечении регулярных циклов, но добавление КОК не улучшало эффективности препарата [9].

Другие исследования показывают, что флутамид (250 мг/сут.) более эффективен, чем финастерид (5 мг/сут.) по темпам уменьшения роста волос [9]. В последующем долгосрочном исследовании пациентки с гиперандрогенией получили флутамид, в качестве монотерапии, в дозе 250 мг/сутки и в составе комбинированной терапии с фиксированной дозой КОК, содержащего 0,020 мг этинилэстрадиола и 0,15 мг дезогестрела для лечения гирсутизма. Результаты, у пациентов получавших терапию флутамидом, показали прогрессивное уменьшение баллов по гирсутизму после 6 месяцев лечения с максимальным эффектом на 12-м месяце.

По сравнению с метформином спиронолактон снижает баллы гирсутизма ОШ 1,3 (ДИ: 0,03-2,6), аналогичный результат для флутамида составлял – ОШ 5,0 (ДИ: 3,0-7,0). При применении спиронолактона или финастерида в сочетании с КОК ОШ 1,7 (ДИ: 0,1-3,3), а, при режиме терапии - флутамид + метформин - ОШ 4,6 (ДИ: 1,3-7,9), что значительно превосходит монотерапию КОК и метформина соответственно. Флутамид за 6 месяцев вызывал снижение балльных показателей гирсутизма почти до нормальных диапазонов, а за тот же период у женщин, получавших спиронолактон, отмечалось снижение показателей гирсутизма по шкале F-G только у 30% [9].

Политерапия в виде низких доз антиандрогенных препаратов (пиоглитазон 7,5 мг/сутки, флутамид 62,5 мг/сутки, метформин и КОК) у 38 пациенток с СПКЯ, в течение 30 месяцев не сопровождалось изменением массы тела или минеральной плотности костной ткани, по данным исследования Ibanez L et al. [2010], но это было связано с заметным повышением чувствительности к инсулину ($p < 0,00001$), с потерей висцерального жира (в среднем на - 27%; $p < 0,00001$) и с уменьшением толщины медиальной интимы в сонной артерии (- 0,16 мм; $p < 0,00001$). Аспартаминотрансфераза, гамма-глутамилтрансфераза и уровень лактатдегидрогеназы несколько снизились в течение 30 месяцев. Таким образом, низкие дозы политерапии пиоглитазоном, флутамидом, метформином и КОК были эффективны у молодых женщин с СПКЯ на фоне гиперинсулинемии, при избытке андрогенов, без изменения веса тела или минеральной плотности костной ткани [16].

В работе M. Murat Inal et al. [2005] по сравнительному исследованию эффективности флутамида (250 мг/сутки) и спиронолактона+Диане35 при ИГ у 80 пациенток на протяжении 9 месяцев было показано, что не было никаких статистически значимых различий в модифицированных баллах по шкале Ферримана-Голлвея (F-G) между двумя группами (n=80). Однако, большее снижение модифицированных баллов F-G наблюдалось в группе, где женщины принимали флутамид 250 мг/сутки (n=40) в первые 10 суток цикла (от $19,93 \pm 4,31$ до $15,58 \pm 4,28$). Также не было никаких различий между двумя группами в отношении гормональных профилей, в том числе сывороточного ФСГ, ЛГ, свободного тестостерона, 17-ОГП и ДГЭА-С. Никаких серьезных побочных эффектов, в том числе и признаков гепатотоксичности не наблюдалось ни в одной группе [12].

Исследования Enrico Carmina и Rogerio A. Lobo [2002] показывали, что флутамид, в дозе 250 мг/сутки, также эффективен и при лечении акне на фоне гиперандрогении. Данная терапия позволяет снизить балльную оценку по акне примерно на 60% и улучшить качество жизни у 75% пациентов (n=48). Эти результаты статистически не отличались от результатов, полученных при использовании ципротерона ацетат (CPA). Хотя исследования по CPA были более многочисленны, чем по флутамиду, данные были вполне сопоставимы [8].

В исследовании U. Blume-Peytavi и S. Hahn [2008] было установлено, что терапия флутамидом, более эффективна, чем финастеридом в лечении гирсутизма у больных СПКЯ (n=80). Рандомизированное контролируемое исследование по сравнению низких доз флутамида, финастерида, кетоконазола и эстрадиола с CPA в лечении 66 пациенток с гирсутизмом показало, что флутамид и эстрадиол с CPA наиболее клинически эффективны и хорошо переносятся пациентками [7].

В систематическом обзоре Brian A. Swiglo et al. [2008] было показано, что в 3 исследованиях по сравнению клинической эффективности антиандрогенов с метформином: в одном был протестирован спиронолактон и в двух - флутамид. Метаанализ этих 3 исследований показали, что пациентки, которые принимали антиандрогены, имели значительно более низкие оценки по гирсутизму по шкале F-G, чем метформин (-3,7; ДИ от -6,8 до -0,6), но $I^2=80\%$. Флутамид, в предложенных исследованиях имел более выраженный клинический эффект (-5,0; ДИ от -7,0 до -3,0; $I^2=0\%$) чем спиронолактон (-1,3; ДИ от -2,6 до -0,03). Метаанализ двух исследований показали, что пациенты, получавшие комбинированную терапию (флутамид и метформин), имели значительно более низкие балльные оценки гирсутизма по F-G, чем пациенты, получавшие метформин в качестве монотерапии (-4,6; ДИ от -7,9 до -1,3; $I^2=40\%$) [5].

Согласно трудам A. Gambineri [2004] добавление флутамида к низкокалорийной диете достоверно приводит к снижению уровня андрогенов, может также действовать через ингибирование биосинтеза андрогенов. Экспериментальные исследования, проведенные на тканях яичника крыс обнаружили, что флутамид снижает содержание цитохрома P450, 17 α -гидроксилазы которые участвуют в синтезе андрогенов. Тенденция к большему снижению уровня тестостерона, особенно в группе комбинированной терапии, а также селективное восстановление андростендиона, связано с флутамидом и позволяют предположить, что флутамид оказывает двойное действие. Это подтверждают и уменьшением уровня ДГЭА-С, с другой стороны, значительно уменьшаются показатели холестерина, в то время как в сочетании метформина + флутамид приводит к увеличению уровня холестерина. Данный аспект очень важен, поскольку андрогены принимают непосредственное участие в регуляции уровня холестерина и метаболизма липопротеинов [13].

Ebru Dikensoy et al. [2009] проводили исследование гепатотоксичности флутамида среди 214 больных с гирсутизмом на протяжении 3 месяцев после начала лечения, используя гипотезу, что гепатотоксичность иногда может возникнуть в терапевтических дозах (750-1500 мг/сутки). Проводился мониторинг уровней в сыворотке аспартатаминотрансферазы (АСТ) и аланинаминотрансферазы (АЛТ). Из 214 женщин, 117 имели диагноз СПКЯ и 97 имели идиопатический гирсутизм (ИГ). Гирсутизм оценивали с помощью модифицированного метода по шкале Ферримана-Голлвея в начале и в конце лечения. АЛТ и АСТ уровни были измерены в начале лечения и через 3, 6, 9 и 12 месяцев. В результате проведенного исследования не наблюдались увеличения АСТ и/или АЛТ в каждой из групп. Не было получено иных данных о гепатотоксичности у любой из 214 гиперандрогенных женщин, принимающих флутамид в течение 1 года. Авторы пришли к выводу, что флутамид в дозе 125 или 250 мг в сутки является безопасным препаратом для длительного лечения гирсутичного синдрома при СПКЯ и ИГ [18].

K.A. Martin et al. [2008] провели исследование потенциального влияния на плод антиандрогенных препаратов. Итогом данного исследования, явилось заключение о том, что спиронолактон, CPA, флутамид, бикалутамид, финастерид не должны использоваться женщинами детородного возраста или женщинами в пременопаузе, если они не сочетаются с безопасным методом контрацепции из-за их потенциального влияния феминизации на плода мужского пола [4, 20].

Препарат Флутафарм® (флутамид), таблетки по 0,25 г производства ПАО «Фармак» существует на украинском фармацевтическом рынке более 10

лет и, единственный на Украине, где в показаниях определено то, что препарат предназначен для лечения женщин с гирсутизмом, функциональной гиперандрогенией, которая сопровождается нарушениями овариально-менструального цикла, СПКЯ и бесплодием [1, 3, 4]. Многочисленные экспериментальные и клинические исследования препарата Флутафарм® открывают широкие перспективы для использования данного препарата в практике эндокринной гинекологии.

По результатам работы Т.Ф. Татарчук с соавт. [2009], после проведенного лечения Флутафармом (450 мг/сутки) у 16 пациенток (32%) отмечено снижение значения гирсутного числа ниже 20 баллов. Среднее значение гирсутного числа при этом до лечения составляло ($23,5 \pm 2,3$) балла, после лечения – ($20,6 \pm 1,9$) балла ($p < 0,05$). Восстановление регулярного менструального цикла отмечено у 38 (76%) женщин, из них двухфазного менструального цикла – у 16 (32%) пациенток (на основании данных ультразвукового и результатов гормонального исследования). В результате исследования гормонального гомеостаза у всех женщин выявлено: достоверное снижение показателя средней концентрации свободного тестостерона в сыворотке крови ($p < 0,05$); тенденцию к повышению средней концентрации прогестерона через 1 мес. после окончания лечения. При исследовании концентрации ЛГ в сыворотке крови у всех пациенток до и после проведенного лечения Флутафармом, достоверной разницы не отмечено – соответственно ($12,3 \pm 4,5$) mIU/ml и ($16,4 \pm 3,7$) mIU/ml. У 16 (32%) женщин с двухфазным менструальным циклом выявлено достоверное повышение средних показателей прогестерона после лечения [3].

Из побочных эффектов Флутафарма отмечены: незначительная тошнота – у 5 (10%) пациенток, болезненное нагрубание молочных желез – у 4 (8%), у 2 (4%) – головная боль [3].

Исходя из исследования В.Я. Голоты [2005], уменьшение гирсутного числа, вследствие терапии Флутафармом происходило в первую очередь за счет андрогензависимых участков (околососковая зона, белая линия живота, подбородок). Помимо уменьшения гирсутного числа следует отметить, что под влиянием предложенной терапии происходили структурные изменения волос, они становились более тонкими и мягкими. После отмены препарата в течение месяца существенных изменений по отношению к выраженности гирсутизма не происходило. Главным критерием эффективности лечения Флутафармом, являлась нормализация менструального цикла. Восстановление менструального цикла наблюдались у 40 (80%) больных. При проведении исследования гормонального баланса было отмечено достоверное ($p < 0,05$) снижение уровня общего тестостерона

в сыворотке крови с $5,13 \pm 1,35$ нмоль/л до начала лечения и до $2,28 \pm 0,97$ нмоль/л в конце лечения. Через месяц после прекращения лечения Флутафармом, было незначительное, статистически недостоверное ($p > 0,1$) его повышение до $2,97 \pm 0,83$ нмоль/л. Также наблюдалось увеличение уровня прогестерона с $0,35 \pm 0,03$ нмоль/л до $1,97 \pm 0,35$ нмоль/л в конце лечения. Более существенное увеличение уровня прогестерона в сыворотке крови наблюдалось у женщин с восстановленным двухфазным менструальным циклом. Во вторую фазу менструального цикла уровень прогестерона составлял $21,74 \pm 4,11$ нмоль/л в конце лечения, и $17,95 \pm 2,71$ нмоль/л через месяц после прекращения лечения [1].

Открытое клиническое исследование было проведено Резниковым А.Г. с соавт. [2010] на 100 пациентках с СПКЯ, периферической и смешанной формами гиперандрогении, с нарушениями менструального цикла и гирсутизмом. В соответствии с исследованием пациентки основной группы ($n=50$) получали Флутафарм®, таблетки по 0,25 г, в суточной дозе 375 мг (1/2 таблетки три раза в сутки) в течение 3-6-9 месяцев лечения. Исследование показало, что через 3 месяца применения Флутафарма происходило незначительное снижение андрогенов в крови. Через 6 месяцев отмечалось достоверное снижение уровней андрогенов в крови на фоне лечения Флутафармом. Результаты исследования в течение 6 и 9 месяцев не имели достоверных различий. После терапии Флутафармом в течение 3 месяцев нормализация менструального цикла наблюдалась у 78% больных ($n=50$). При этом отмеченные положительные изменения ультразвуковых признаков СПКЯ (у 49% женщин наблюдалось уменьшение толщины капсулы яичника), отмечено уменьшение необходимого количества гонадотропинов почти в 1,5 раза по сравнению с пациентками, не получавшими терапию Флутафармом [21].

Таким образом, нестероидный препарат с антиандрогенным действием Флутафарм® (флутамид), производства ПАО «Фармак» имеет хорошую клиническую эффективность в снижении выраженности гирсутизма, которая статистически достоверна по отношению к другим препаратам (спиронолактон, финастерид, СРА и КОК). Для флутамида, в терапевтических дозах, характерны отсутствие побочных реакций и токсических проявлений, хорошая переносимость. Предварительное назначение Флутафарма (флутамида), для лечения ановуляции при СПКЯ, способствовало более эффективному восстановлению фертильного потенциала у женщин. Обращает на себя внимание, что данный препарат можно использовать, как в качестве монотерапии, так и в схеме комбинированного лечения.

Список использованной литературы

1. Голота В.Я. Результаты клінічного дослідження препарату Флутафарм, таблетки по 0,25 г виробництва ВАТ «Фармак» у пацієнток із синдромом склерополікістозу яєчників. - К., 2005. - 18 с.
2. Захарова Н.Н., Дворянский С.А. Синдром поликистозных яичников / Н.Н. Захарова, С.А. Дворянский // Вятский медицинский вестник. - 2010. - №2. - С. 3-8.
3. Лечение гиперандрогении как причины нарушения репродуктивного здоровья женщины / Т.Ф. Татарчук, И.Ю. Ганжий, Е.И. Березовская, Т.В. Шевчук // Здоровье женщины. - 2009. - №6(42). - С. 118-122.
4. Татарчук Т.Ф. Оценка эффективности и переносимости препарата Флутафарм, таблетки по 0,25 г производства ОАО «Фармак» у пациенток с синдромом поликистозных яичников: открытое, параллельное исследование. - К., 2005. - 16 с.
5. Antiandrogens for the Treatment of Hirsutism: A Systematic Review and Metaanalyses of Randomized Controlled Trials / Brian A. Swiglo et al. // J Clin Endocrinol Metab. - 2008. - Vol.93(4). - P. 1153-1160.
6. Assessment and management of polycystic ovary syndrome: summary of an evidence-based guideline / Helena J Teede et al. // The Medical Journal of Australia. - 2011. - Vol.195 (6). - P. S65-S113.
7. Blume-Peytavi U., Hahn S. Medical treatment of hirsutism / U. Blume-Peytavi, S. Hahn // Dermatologic Therapy. - 2008. - Vol.21. - P. 329-339.
8. Carmina E., Lobo R.A. A comparison of the relative efficacy of antiandrogens for the treatment of acne in hyperandrogenic women / E. Carmina, R.A. Lobo // Clinical Endocrinology. - 2002. - Vol.57. - P.231-234.
9. Castelo-Branco C., Canelo M. Comprehensive clinical management of hirsutism / C. Castelo-Branco u M. Canelo // Gynecological Endocrinology. - 2010. - Vol.26(7). - P.484-493.
10. Comparison of finasteride and flutamide in the treatment of idiopathic hirsutism / L. Falsetti et al. // Fertility and Sterility. - 1999. - Vol.72. - N.1. - P. 41-46.
11. Comparison of Spironolactone, Flutamide, and Finasteride Efficacy in the Treatment of Hirsutism: A Randomized, Double Blind, Placebo-Controlled Trial / P. Moghetti et al. // The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. - 2000. - Vol. 85. - N.1. - P. 89-94.
12. Comparison of the clinical efficacy of flutamide and spironolactone plus Diane 35 in the treatment of idiopathic hirsutism: a randomized controlled study / M. Murat Inal et al. // Fertility and Sterility. - 2005. - Vol. 84. - N. 6. - P. 1694-1697.
13. Effect of flutamide and metformin administered alone or in combination in dieting obese women with polycystic ovary syndrome / Alessandra Gambineri et al. // Clinical Endocrinology. - 2006. - Vol.60. - P. 241-249.
14. Koulouri O., Conway G. S. A systematic review of commonly used medical treatments for hirsutism in women / O. Koulouri, G. S. Conway // Clinical Endocrinology. - 2008. - Vol.68. - P. 800-805.
15. Long-term safety and tolerability of flutamide for the treatment of hirsutism / C. Castelo-Branco et al. // Fertility and Sterility. - 2009. - Vol.91. - N.4. - P. 1183-1187.
16. Low-dose pioglitazone, flutamide, metformin plus an estro-progestagen for non-obese young women with polycystic ovary syndrome: increasing efficacy and persistent safety over 30 months / Ibanez L. et al. // Gynecological Endocrinology. - 2010. - Vol.26(12). - P. 869-873.
17. Moghetti P., Toscano V. Treatment of hirsutism and acne in hyperandrogenism / P. Moghetti V. Toscano // Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism. - 2006. - Vol. 20. - N.2. - P. 221-234.
18. The risk of hepatotoxicity during long-term and low-dose flutamide treatment in hirsutism / Ebru Dikensoy et al. // Arch Gynecol Obstet. - 2009. - Vol.279. - P. 321-327.
19. The Rotterdam ESHRE/ASRM-sponsored PCOS consensus workshop group Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and longterm health risks related to polycystic ovary syndrome (PCOS) // Human Reproduction. - 2004. - Vol.19. - No.1 - P. 41-47.
20. Treatment of hirsutism: comparisons between different antiandrogens with central and peripheral effects / F. Fruzzetti et al. // Fertility and Sterility. - 1999. - Vol.71. - N.3. - P. 445-451.
21. Use of the androgen receptor antagonist for the enhancement of the gonadotrophic inductors of ovulation action in rats with polycystic ovaries / A.G. Reznikov, Ye.N. Boris, N.D. Nosenko, et al. // Int. J. Phys. Pathophys. - 2010. - Vol.1. - N1. - P. 53-64.

Надійшла до редакції 10.01.2014

THE MODERN ASPECTS OF MEDICAL TREATMENT OF HIRSUTISM: COMPARISONS BETWEEN DIFFERENT ANTIANDROGENS
D.G. Konkov, G.D. Konkov

Summary

A systematic review of published randomized controlled trials (RCTs). We included RCTs that tested commonly prescribed pharmaceutical treatments for hirsutism and the most common outcome measure, a decrease in Ferriman-Gallwey (F-G) score for hirsutism after 6 months of treatment. Seven different drug groups result in improvement in hirsutism and creative use of these will open new options for women with hirsutism. This review shows that flutamide was more effective in reducing of F-G score, and hair growth. We conclude that if flutamide is administered it may represent an effective and well tolerated treatment with reduced cost for the patient.

Keywords: hirsutism, flutamide, PCOS, finasteride, spironolactone, cyproterone acetate, metformin.

М.В. Власенко

Вінницький національний
медичний університет
ім. М.І. Пирогова

ІНСУЛІНОТЕРАПІЯ ПРИ ЦУКРОВОМУ ДІАБЕТІ. ТИПОВІ ПОМИЛКИ ПРАКТИКУЮЧОГО ЛІКАРЯ

Резюме

У статті висвітлено типові помилки практикуючого лікаря при інсулінотерапії у хворих на цукровий діабет. Наведені алгоритми введення та дози інсуліну короткої дії (ІКД) – Фармасуліну та інсуліну подовженої дії (ІПД) – Фармасуліну ННР.

Ключові слова

Інсулінотерапія, хворі на цукровий діабет, Фармасулін® Н, Фармасулін® ННР.

Проблеми лікування цукрового діабету (ЦД) і попередження розвитку його ускладнень мають медико-соціальне значення, оскільки це захворювання має постійний ріст розповсюдженості серед населення. Смертність досить висока при ЦД і займає третє місце після кардіоваскулярної та онкологічної захворюваності [1]. Суттєвим, незалежним фактором ризику розвитку ускладнень серцево-судинної й нервової системи, нирок та очей є гіперглікемія: декомпенсація вуглеводного обміну.

Терапія ЦД 1 типу без сумніву є тільки інсуліном. Але більшу частину хворих на ЦД складають пацієнти з ЦД 2 типу, в основі патогенезу якого з одного боку інсулінорезистентність, а з іншого – дисфункції β-клітин підшлункової залози.

На момент діагностики ЦД 2 типу функціональна активність β-клітин знижена на 50% і більше, а периферичні тканини вже мають знижену чутливість до інсуліну. Це пов'язано зі зниженням секреції інсуліну β-клітинами приблизно на 4% на рік [2, 3]. За результатами Британського проспективного дослідження по вивченню ЦД (UKPDS), щорічно 5-10% хворих з уперше діагностованим захворюванням потребують інсулінотерапії, а на 10-12-му роках хвороби – 80%.

Роль інсуліну в лікуванні ЦД ґрунтується на тому, що:

- інсулін є найсильнішим цукрознижуючим препаратом;
- своєчасний початок інсулінотерапії забезпечує оптимальний контроль глікемії, і відповідно, покращує прогноз ЦД 2 типу – гальмує розвиток в організмі незворотних змін;
- доведено вплив інтенсивної інсулінотерапії на попередження розвитку судинних ускладнень при діабеті;
- при прогресуванні діабету захворюванням

важче керувати, інсулін дає додаткові переваги, оскільки його вплив не залежить від остаточної секреторної активності β-клітин.

При ЦД 2 типу важливими є початок, оптимізація та інтенсифікація інсулінотерапії.

За результатами великих тривалих досліджень UKPDS, Steno-2, DCCT доведено, що підтримка цільових значень рівня глікемії знижує ризик розвитку мікро- й макросудинних ускладнень. «Інсулінотерапію починають так рано і так агресивно, як це необхідно» [4]. Згідно з протоколами спеціалізованої медичної допомоги хворим на ЦД (2012 р.) цільовий рівень глікованого гемоглобіну (HbA_{1c}) має бути не вище 7%, глюкоза натще (капілярна кров) – 6,0 ммоль/л, постпрандіальна глюкоза – 7,5-8,0 ммоль/л, перед сном – 6,0-7,0 ммоль/л.

Низка лікарів обмежуються контролем глікемії тільки натще, вважаючи оптимальною глікемію на рівні 7-10 ммоль/л натще, рідко перевіряють рівень HbA_{1c} або не визначають взагалі чи ігнорують результати цього аналізу.

У 90-ті роки були проведені великі проспективні дослідження DCCT (1993 р.) – ЦД 1 типу, UKPDS (1998 р.) – ЦД 2 типу, які довели, що ризик ускладнень діабету значно знижується, якщо рівень глікемії наближується до норми.

Згідно з сучасними уявленнями про лікування ЦД 1 типу, найбільш ефективним є метод гнучкої інсулінотерапії, при якій пацієнти самі розраховують дозу інсуліну короткої дії (ІКД) – Фармасуліну Н перед їжею залежно від глікемії на той момент і кількості вживаних вуглеводів (за хлібними одиницями). Основу цим рекомендаціям поклало дослідження DCCT, яке довело переваги такої терапії перед традиційною.

Роль лікаря-ендокринолога при такому режимі лікування визначається не в призначенні фіксованих доз інсуліну перед прийомами їжі, а в контролі успішності керування діабетом, допомозі пацієнту в прийнятті вірного рішення з розрахунку доз інсуліну, корекції доз інсуліну подовженої дії

(ІПД) – Фармасуліну ННР, яка проводиться за спеціальним алгоритмом.

При ранньому виявленні діабету 1 типу і призначенні інсулінотерапії функція β -клітин, які залишились, тимчасово покращується, що призводить до стабілізації рівня глікемії, тимчасового зниження потреби в інсуліні. Цей феномен виражений по-різному у 20-70% пацієнтів. У цей період необхідно своєчасно знижувати дозу інсуліну та уникати його передозування. Повна відміна інсуліну не бажана, оскільки це заважає своєчасному збільшенню дози після «медового місяця», іноді добова доза може бути зменшена до символічних 2-4 ОД під час цього періоду (тип інсуліну залежно від глікемії натще й після їжі).

Розрахунок дози інсуліну виходячи з маси тіла пацієнта (одиниці на 1 кг маси тіла) вважається застарілим. Згідно з сучасними правилами, доза інсуліну визначається глікемією. Вона розраховується так, щоб забезпечити глікемію до їжі та через 2 години після неї на рівні цільових значень, що рекомендуються. Частині пацієнтів для цього потрібно відносно невелика кількість інсуліну, а частині – середні або високі дози. Відношення добової дози інсуліну та маси тіла пацієнта використовують лише для того, щоб відобразити те, які дози інсуліну йому потрібні: низькі ($<0,5$ ОД на 1 кг маси тіла), середні (0,5-1,0 ОД/кг) чи високі (від 1 до 2 ОД/кг і більше).

Іноді пацієнти (особливо з ЦД 2 типу) отримують недостатню дозу інсуліну через боязнь лікаря призначити адекватну дозу або невірно уявляють, що добова доза інсуліну не повинна перевищувати 1,0 ОД/кг маси тіла, або через страх перед збільшенням маси тіла після досягнення компенсації ЦД. Це призводить до хронічної, часто багаторічної декомпенсації ЦД. Згідно з сучасними рекомендаціями по вивченню діабету [Nathan D.M. et al., 2006], добова доза інсуліну не має верхньої межі. Разова доза ІКД не повинна перевищувати 14-16 ОД (через особливості фармакокінетики великих доз), але при необхідності можливо додатково ввести 4-6 ОД через 2 години після їжі.

При призначенні високих доз інсуліну необхідно паралельно шукати фактори, які здатні послабити дію інсуліну. До них можна віднести: невірну техніку ін'єкції інсуліну чи невірне харчування пацієнта (оскільки той боїться гіпоглікемії), хронічні запальні процеси (сечова інфекція, пародонтози, пролежні або виразки стопи).

Ендокринологах добре відомо, що передозування інсуліну може викликати часті гіпоглікемії та реальне підвищення рівня глюкози «відповіддю на гіпоглікемію».

Типовий приклад – феномен Сомоджі – гіпоглікемія під час сну з наступним викидом контрінсулярних гормонів і у відповідь реактивне підвищення рівня глікемії. У цій ситуації підвищення дози інсуліну подовженої дії перед сном призводить до погіршення ранкових показників глікемії. Цей феномен зустрічається в пацієнтів із доброю

компенсацією та збереженою системою протирегуляції, коли в пацієнтів тривалість ЦД невелика. Таким чином, феномен Сомоджі – не найчастіша – часта причина гіперглікемії натще. Виявити причини гіперглікемії ранком і визначитись із методом вирішення проблеми дозволяє контроль глікемії перед сном, у середині ночі (о 03:00) і ранком протягом декількох днів.

Розглянемо кілька варіантів:

1. Гіперглікемія перед сном (оптимальний рівень 6-8 ммоль/л). Вірним буде рішення: збільшити дози ІКД і зменшення кількості вуглеводів на вечерю. У день, коли визначили високий цукор перед сном – додатково ввести ІКД на кожних небажаних 2 ммоль/л 1 ОД і ІПД перед сном.
2. При нічній гіпоглікемії правильне рішення – зменшити дозу ІПД на ніч.
3. Глікемія перед сном – оптимальна, але о 03:00 і під ранок зростає – правильне рішення: збільшення дози ІПД на ніч.
4. Феномен «ранкової зорі» – оптимальний рівень глікемії перед сном і о 03:00 та збільшення його під ранок, що пов'язано з підвищенням секреції контрінсулярних гормонів у рані ранкової години. Вирішити цю проблему допоможе перенесення ін'єкції ІПД перед сном, тобто на більш пізній час або переведення пацієнта на безпиковий інсулін (аналог). Якщо це не є ефективним, потрібна ін'єкція «підколка» ІКД (4-6 ОД) о 05:00-06:00 без їжі.

Багато лікарів (частіше без підставно) констатують передозування інсуліну на ніч. Якщо є підозра на приховані гіпоглікемії, їх необхідно довести шляхом самоконтролю глюкози або добового моніторингу глікемії (CGMS).

Часто в лікарів можна зустріти термін «лабільний перебіг» ЦД, перебіг зі схильністю до гіпоглікемій або кетозів. Це є результатом невірно проведеної інсулінотерапії. Насправді, дійсний лабільний перебіг діабету пов'язаний із порушенням усмоктування вуглеводів у кишківнику та неможливістю запропонувати відношення між введеною дозою інсуліну та кількістю вжитих вуглеводів зустрічається рідко. Якісне управління рівнем глікемії не можливе без постійного самоконтролю глікемії. Хворий повинен підраховувати ХО, розраховувати дозу інсуліну перед їжею з урахуванням фізичних навантажень. Якщо лікар провів навчання пацієнта цим навичкам, а пацієнт не виконує їх на практиці, виражені коливання глікемії – неминучі.

Найбільш грубими помилками при проведенні інсулінотерапії при самостійному введенні інсуліну пацієнтом і при введенні інсуліну не в спеціалізованих стаціонарах є невірний вибір дози інсуліну. Часто замість 4 ОД вводять 4 малих поділки, що при стандартній концентрації інсуліну 100 ОД в 1 мл складає цілих 40 ОД. Натепер необхідно відмовитись від інсулінових шприців U-40, оскільки при невідповідності концентрації інсуліну у флаконах (1 мл – 100 ОД) шприцем U-40 буде введена доза інсуліну у 2,5 рази вища.

Тривалі інсуліни або мікс-інсуліни містять частки «гальмування» дії й тому виглядають каламутними. Перед введенням таких інсулінів їх необхідно перемішати шляхом перекочування між долонями перед введенням, а при використанні шприц-ручки – перевертати її голкою вниз-верх 5-7 разів.

Уведення інсуліну з низькою температурою значно послаблює його дію, перебування інсуліну в холодильнику вимагає лише тривале збереження.

Відкритий флакон може зберігатись до 3-х місяців у темному місці при кімнатній температурі. Якщо інсулін зберігається в холодильнику, його необхідно достати за 40 хвилин до введення (гріти флакон руками - не ефективно).

Якщо шкіру перед ін'єкцією протирають спиртом (насправді немає потреби) спирт повинен повністю випаруватись, інакше відбудеться руйнування інсуліну.

Якщо при ін'єкції інсуліну місця введення розташовані кучнорваті, то це сприяє утворенню підшкірних інфільтратів.

Якщо при ін'єкції інсуліну голка потрапляє в інфільтрат, інсулін погано всмоктується в кров, що призводить до підвищення рівня глюкози в крові. При правильній техніці інсулінотерапії використовують всю поверхню живота, тоді добові ін'єкції інсуліну можуть виконуватись у живіт – найкраще місце введення інсуліну.

Допустимо використовувати чотири зони для ін'єкції інсуліну: живіт, плече, стегно та сідниці. Але при великій кількості ін'єкцій (більше 2-х) за добу необхідно регулярно міняти місця введення, а не зони. Для цього є декілька схем зміни місця ін'єкції, що є профілактикою утворення інфільтратів у підшкірній клітковині. Але потрібно пам'ятати, що в кожній зоні своя швидкість всмоктування інсуліну. Тому при хаотичному введенні інсуліну, зміни зони введення дія інсуліну змінюється, що призводить до псевдолабільності діабету.

Можна запропонувати такі схеми. Перша, кілька тижнів вводити інсулін у праве чи ліве плече, наступні два тижні – у праве чи ліве стегно, при цьому контролювати цукор при зміні зони. Іншою схемою є схема, коли кожен день використовують для кожного інсуліну свою зону. При цьому ін'єкції ІКД бажано виконувати в живіт для прискорення дії інсуліну.

Головним питанням інсулінотерапії є глибина ін'єкції інсуліну. Інсулін необхідно вводити підшкірно, шкіру взяти в складку, кут нахилу ін'єкції – 90 градусів. Кут уведення 45 градусів допускається для голки 12,7 мл, щоб не була дуже глибокою ін'єкція (тобто введення в м'яз). Це попереджує непередбачені помилки дії інсуліну. Рекомендують не відпускати складку шкіри до кінця ін'єкції, щоб запобігти потраплянню в м'яз.

Часом складається враження, що якась доля введенного інсуліну не потрапила в організм. Для того, щоб уникнути таких відхилень необхідно виймати голку через 5-10 сек. Після введення препарату необхідно ввести 50% дози, а потім змінити на

30 градусів напрямок голки й ввести залишок дози.

Найбільш частими помилками є невиконання інтервалу між прийомами їжі та введенням ІКД. При використанні звичайного ІКД інтервал між ін'єкцією та прийомом їжі має складати 20-30 хвилин. При введенні інсуліну ІКД і ІПД перед сніданком, враховуючи накладення піку дії ІКД і початку ІПД необхідний невеличкий «перекус» через 2 години після ін'єкції (для профілактики зниження цукру крові в ці години). «Перекус» має бути саме у відповідний час, а не годинами пізніше або раніше.

Що стосується інсулінотерапії ЦД 2 типу, то слід пам'ятати, що ЦД 2 типу є прогресуючим захворюванням із безперервним зниженням функції β-клітин, що й визначає неминучість інсулінотерапії. Багато пацієнтів із ЦД 2 типу знаходяться в стані вираженої декомпенсації, що призводить до розвитку ускладнень діабету, їх прогресування не зважаючи на розпочату інсулінотерапію. Тому сучасні рекомендації ADA/EASD, 2013 р. вказують на те, що інсулін повинен вводиться у лікування за неможливості досягти цільових параметрів глікемії на фоні пероральної цукрознижувальної терапії з дієтою й незалежно від давності ЦД. Інсулінотерапія показана пацієнтам із класичними симптомами вперше виявленим ЦД 2 типу та HbA_{1c} більше 9%.

Існує багато невірних уявлень про інсулінотерапію як серед пацієнтів, так і серед ряду лікарів. Наприклад, інсулін викликає залежність, припиняти інсулінотерапію потім неможливо – це «небезпека життя». Реальність же полягає в тому, що ЦД – хронічне захворювання й недостатність функціонування β-клітин при цьому потребує пожиттєвого лікування. При достатній функції β-клітин тимчасова інсулінотерапія може бути успішно припинена. При ЦД 2 типу відміна інсуліну не така небезпечна, як при ЦД 1 типу. Наступний міф: «Пацієнт на інсуліні повинен вводити його і приймати їжу за годинником». Час прийому їжі може зсуватися в межах 1-2 години на терапії міх-інсулінів (Фармасулін® Н 30/70). Уявлення третє: «Введення інсуліну є болючою процедурою, пацієнт прив'язаний до холодильника, де зберігається інсулін, вводити інсулін складно». Сучасні тонкі голки роблять ін'єкції практично безболісними, сучасні засоби введення інсуліну (шприц-ручки) дозволяють виконувати ін'єкції в дорозі, на роботі, у гостях. Шкіру не потрібно обробляти, ін'єкцію роблять через одяг. Технічно зробити ін'єкцію інсуліну легше ніж іншу ін'єкцію.

Далі: «Інсулін сприяє збільшенню маси тіла». При відсутності явного передозування інсуліну, збільшення маси тіла не більше ніж приблизно на 2-3,5 кг. «Їсти потрібно після будь-якої ін'єкції інсуліну». Насправді їсти після ін'єкції ІПД перед сном не потрібно, ця ін'єкція забезпечує лише базальний рівень цукру крові. «Пропускання прийому їжі або невідповідність між дозою інсуліну та цукровою цінністю продуктів». Якщо ввести ІКД, прийом їжі пропускати не можна.

Сучасні керівництва рекомендують ранню інсулінотерапію при ЦД 2 типу з підбиранням адек-

ватної та ефективної дози інсуліну, із наступною інтенсифікацією.

Перший етап - старт інсулінотерапії при ЦД 2 типу - це може бути вечірня перед сном ін'єкція ІПД 10-20 ОД або комбінованого інсуліну перед вечерею, у разі високої постпрандіальної глікемії після вечері. Другим етапом буде оптимізація процесу інсулінотерапії: титрація дози до досягнення індивідуальних цілей лікування. Третій етап – інтенсифікація - зміна режиму інсулінотерапії для досягнення або тривалої підтримки контролю глікемії.

Варіанти початку інсулінотерапії при ЦД 2 типу можуть бути такими:

а) ІПД:

- одна ін'єкція ввечері, ранком таблетований препарат;

- дві ін'єкції ранком і ввечері з метформіном.

б) Комбінований інсулін:

- одна ін'єкція ввечері, коли висока постпрандіальна глікемія після вечері з метформіном;

- дві ін'єкції інсуліну ранком і ввечері.

При $HbA_{1c} > 7,5\%$, але $< 8,5\%$ необхідно стартувати з ІПД, при $HbA_{1c} > 8,5\%$ – із комбінованого інсуліну. Вибір схеми лікування вимагає індивідуального підходу, оцінки динаміки глікемії, ваги, ризику гіпоглікемії, приємності пацієнта та можливості моніторингу.

На другому етапі – оптимізації – рекомендуються схеми титрування інсулінів, які не відрізняються від звичайних. Пацієнт повинен самостійно корегувати дозу, приймати активну участь у керуванні ЦД. При призначенні інсулінотерапії при ЦД 2 типу рекомендації щодо таблетованих засобів не однозначні. Але існують кілька загальних правил:

- продовжити прийом метформіну;
- глітазони відмінити у зв'язку з небажаним впливом на масу тіла;
- при призначенні прандіального інсуліну самостійно або в комбінованому інсуліні прийом ранком секретогогів вранці слід відмінити;
- при призначенні прандіального інсуліну два рази, сульфаніламід відмінити.

На третьому етапі – інтенсифікації – призначення обумовлюються високим рівнем $HbA_{1c} (>7\%)$ протягом 3-х місяців. Необхідно вирішити такі задачі:

- вибрати режим інсулінотерапії;
- вирішити потребу організму в базальному і прандіальному інсуліні;
- оптимізувати дози.

Варіанти інтенсифікації інсулінотерапії:

Таблиця 1. Алгоритм тирації дози базального інсуліну в режимі 1 раз на день

Глікемія натще (ммоль/л)	Зміна дози інсуліну (ОД)
<3,1	-4
3,1-4,0	-2
4,0-6,5	0
6,5-8,0	+2
8,1-9,0	+4
9,1-10,0	+6
>10	+8

Таблиця 2. Алгоритм тирації дози двофазного інсуліну

Глюкоза плазми перед їжею (ммоль/л)	Зміна дози інсуліну перед попереднім прийомом (ОД)
<4,4	-2
4,4-6,5	0
6,6-7,8	+2
7,9-10,0	+4
>10	+6

- базисно-болісний режим - 2 ін'єкції Фармасуліну HNP ранком і ввечері та Фармасуліну Н - перед сніданком, обідом і вечерею;
- режим багаторазових ін'єкцій готових сумішей інсулінів: три ін'єкції перед сніданком, обідом і вечерею;
- режим багаторазових ін'єкцій перед їжею: Фармасуліну Н перед сніданком, обідом і вечерею на фоні метформіну.

Титрація проводиться один раз на 3 дні по середньому або найменшому цукру крові.

Навіть пацієнтам з уперше встановленим діагнозом ЦД 1 типу без кетозу може призначатись інсулінотерапія двофазним інсуліном (розрахувати дозу 0,4-0,6 ОД/кг, поділити на 2 ін'єкції, контроль шагу корекції 2-4 ОД кожні 3-4 дні. Це приклад «м'якого» варіанту початку інсулінотерапії, що знижує тривожність пацієнта та знімає страх перед інсуліновою терапією.

Досягнення цільових значень глікемічного контролю для попередження розвитку ускладнень і покращання якості життя пацієнтів визначає активну тактику ведення хворих із підбором адекватних доз, виконанням самоконтролю та моніторингу HbA_{1c} .

Слід зазначити необхідність активної участі самих хворих у процесі управління ЦД шляхом їх навчання та тісного контакту між лікарем і пацієнтом, розуміння мети та шляхів досягнення суттєво покращити результати лікування.

Список використаної літератури

1. Morrish N.J., Wang S.L., Stevens L.K. et al. Mortality and causes of death in the WHO Multinational Study of Vascular Disease in Diabetes // *Diabetologia*. - 2001. - V. 44, Suppl. 2. - P. 14-21.
2. UK Prospective Diabetes Study Group: Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33) // *Lancet*. - 1998. - 352. - P. 837-853.
3. UKPDS Group. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study // *BMJ*. - 2000. - Vol. 321. - P. 405-412.
4. UK Prospective Diabetes Study Group: UK Prospective Diabetes Study 16: overview of 6 years therapy of type II diabetes: a progressive disease // *Diabetes*. - 1995. - Vol. 44. - P. 1249-1258.

Надійшла до редакції 06.01.2014

А.С. Свінціцький

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

РОЛЬ МІСЦЕВОЇ ТЕРАПІЇ В ЛІКУВАННІ ХВОРИХ НА ОСТЕОАРТРОЗ

Резюме

У статті наведено результати дослідження з вивчення ефективності комбінованого препарату Артифлекс крем у лікуванні хворих на остеоартроз. Доведено, що цей лікарський засіб є ефективним і безпечним, а тому може бути рекомендованим для широкого застосування в пацієнтів з остеоартрозом із переважним ураженням великих суглобів.

Ключові слова

Остеоартроз, локальна терапія, Артифлекс крем, ефективність, переносимість, безпека.

В основі розвитку остеоартрозу (ОА) лежить первинна дегенерація суглобового хряща з супутніми деструктивними змінами епіфізів, які утворюють суглоб кісток, що зумовлено дисбалансом між механічним навантаженням на суглобову поверхню хряща та можливістю компенсації цього навантаження [7-9]. При цьому порушення метаболізму хряща характеризуються кількісними та якісними змінами протеогліканів його основної речовини, які забезпечують стабільність структури колагенової сітки [2, 10]. При формуванні ОА зазвичай спостерігається недостатнє утворення або посилений катаболізм компонентів хрящової тканини, розвиток різного ступеня вираженості реактивного синовіту, що клінічно проявляється болем, крепітацією, тугорухомістю, припухлістю, обмеженням рухів, деформацією суглобів. Найбільш значимими клінічними проявами ОА є біль у суглобах та обмеження в них активних і пасивних рухів [1].

Фармакотерапія больового синдрому при ОА включає в себе використання як швидкодійних симптоматичних засобів (парацетамол, нестероїдні протизапальні препарати – НПЗП), так і повільнодіючих – базисних (хондропротекторних) препаратів [2, 12, 13].

Важливим елементом лікування хворих на ОА, особливо при ураженні великих суглобів нижніх кінцівок, є локальна терапія, яка в деяких випадках має виражені переваги перед пероральним прийомом лікарських засобів (ЛЗ). Місцеве нанесення медикаменту є простим, доступним і безболісним способом лікування пацієнтів з ОА, що доповнює та посилює ефективність системодійних препаратів. Сьогодні до локальної терапії висуваються такі вимоги:

- ЛЗ має бути високоефективним, тобто воло-

діти вираженою аналгетичною дією;

- препарат не повинен викликати місцевих токсичних та алергічних реакцій;
- медикамент має проникати через шкіру, досягаючи тканини-мішені;
- концентрація ЛЗ у сироватці крові не повинна досягати рівня, що призводить до дозозалежних побічних ефектів;

- метаболізм і виведення препарату має бути таким же, як й при системному застосуванні [4, 5].

Значення місцевої терапії ОА багато в чому визначається тим, що в частини пацієнтів локальне запалення виступає на перший план, а в деяких випадках патологічний процес обмежується запаленням однієї або кількох ділянок, що дозволяє безпосередньо впливати на основне вогнище ураження – суглоб [3]. Перевагою цього способу застосування ЛЗ є також досягнення оптимальної їх терапевтичної концентрації в ураженому органі. Навіть у випадках із системним запаленням можна виділити найбільш уражені ділянки, які потребують додаткових локальних заходів. Окрім більшої цілеспрямованості дії, місцева терапія також зменшує потребу в ЛЗ, що призначаються системно. При локальному нашкірному призначенні терапевтична концентрація препарату створюється безпосередньо під місцем нанесення; при цьому до загального кровообігу надходить лише незначна його кількість, що дозволяє майже уникнути розвитку системних несприятливих, зокрема токсичних, побічних ефектів [4].

Місцева терапія переважно застосовується для усунення больового синдрому, зменшення набряку навколосуглобових тканин, рефлекторного спазму присуглобових м'язів, покращання мікроциркуляції, лікування слабкої й помірновиряженого синовіту. Розширення капілярів і підвищення проникливості їх стінок внаслідок місцевих нейрогуморальних процесів виникають не лише в місці нанесення препарату, але й у глибоко розта-

шованих тканинах. Разом із посиленням крово- та лімфообігу, підвищенням резорбційної здатності тканин спостерігається послаблення м'язового тону, посилення видільної функції шкіри й зменшення набряку у вогнищі запалення, знижується компресія больових провідників [5].

Перевагами локального застосування ЛЗ є відсутність медикаментозної взаємодії; порівняно короткий час настання ефекту; крім того, не потрібно проводити титрування до появи значного зменшення болю або виявлення побічних ефектів.

Для місцевого лікування рекомендовані мазеві, кремові та гелеві форми НПЗП, хондропротекторів та інших ЛЗ, що здатні глибоко проникати до шкіри та підшкірної клітковини, блокуючи больові рецептори. Препарати для локального застосування наносяться безпосередньо на болісну ділянку тіла у вигляді гелю, крему, рідини або пластиру.

Одним із таких ЛЗ є комбінований препарат Артифлекс крем (містить глюкозаміну гідрохлорид – хондропротектор, ібупрофен – НПЗП, алантоїн – рослинний препарат живокосту лікарського), виробництва ТОВ «Фармацевтична компанія «Здоров'я».

Глюкозаміну гідрохлорид – низькомолекулярний мукополісахарид, який стимулює регенерацію суглобової сумки та хрящової тканини суглоба, а також уповільнює процеси руйнування хрящової тканини. Поліпшує синтез внутрішньосуглобової рідини, яка виконує роль мастила, поліпшуючи ковзання суглоба. Глюкозаміну гідрохлорид підвищує резистентність хондроцитів до дії протизапальних цитокінів та активує метаболічні процеси в матриксі суглоба, тим самим сприяючи формуванню сталого суглоба. Він підвищує еластичність та опір стисненню хряща, які необхідні для протидії фізичному навантаженню, а також володіє помірним протизапальним ефектом, тому посилює дію ібупрофену [14].

Ібупрофен має анальгезуючу та протизапальну дію, що пов'язано зі зниженням інтенсивності запалення, зменшенням вироблення та ослабленням специфічних медіаторів болю (аналогенів брадикініну). Ослаблює больовий синдром, зокрема артралгію у спокої та при русі, знижує врайнішню скутість і припухлість суглоба, сприяє збільшенню обсягу рухів.

Алантоїн володіє протизапальними властивостями, зменшує больові відчуття, стимулює процеси регенерації кісткової тканини.

Метилпіролідон є трансдермальною речовиною, яка сприяє кращому проникненню діючих речовин препарату через шкіру до тканин суглоба.

Виходячи з аналізу характеристик складників, комбінований ЛЗ для локального застосування Артифлекс крем володіє хондропротекторним, анальгетичним, протизапальним, антиексудативним, мембранопротекторним та антиоксидантним ефектами.

Мета дослідження – підвищити ефективність лікування хворих на ОА шляхом застосування препаратів місцевої дії.

Матеріали та методи

Обстежено 53 хворих (13 чоловіків і 40 жінок, вік – від 35 до 70 років) на ОА з ураженням великих суглобів I-II клініко-рентгенологічної стадії з помірно вираженим або вираженим больовим синдромом (5-8 см за візуально-аналоговою шкалою – ВАШ, індекс Lequesne ≥ 5) у процесі локального застосування Артифлекс крему.

Лікування пацієнтів з ОА проводилось у вигляді монотерапії. Препарат у формі крему наносили 2-3 рази на добу на шкіру на осередок запалення й втирали протягом 2-3 хв; курс терапії тривав 14 днів.

У процесі дослідження хворі не застосовували інших НПЗП і хондропротекторів загальної та місцевої дії, будь-яких анальгетиків та анестетиків, зокрема використовуваних при фізіотерапевтичних процедурах, та глюкокортикоїдів. Допускалось застосування ЛЗ, що постійно використовувались пацієнтом для лікування супутніх захворювань.

Ефективність терапії оцінювали за ступенем зменшення вираженості больового синдрому за ВАШ [6], ступенем тяжкості ураження суглобів за індексом Lequesne [11], часом проходження 30 м до кінця курсу лікування.

Переносимість терапії досліджували препаратом оцінювали на підставі:

- даних клінічного обстеження;
- визначення життєвоважливих показників;
- даних про побічні явища (реакції);
- даних лабораторних досліджень крові та сечі.

Результати та їх обговорення

Як видно з результатів проведеного дослідження (табл. 1), до початку лікування 29 (54,7%) пацієнтів відзначали виражений (7-8 см) біль у ділянці ураженого суглоба, 24 (45,3%) хворих – помірний (5-6 см). У середньому в осіб з ОА до початку терапії вираженість больового синдрому за ВАШ становила 7,25 см.

Через 7 днів лікування відбувся суттєвий перерозподіл кількості хворих із больовим синдромом різного ступеня вираженості – збільшилася кількість пацієнтів із помірним болем і зменшилась – із вираженим. Позитивна динаміка вираженості больового синдрому зберігалась і протягом наступних 7 днів фармакотерапії. До 14-го дня лікування суттєве зменшення вираженості болю за ВАШ на 2 см і більше спостерігалось у 48 (90,6%) хворих, а середня вираженість больового синдрому становила 4,8 см ($p < 0,01$).

До закінчення курсу терапії суттєво знизилось (із 9,28 до 6,59 балів) середнє значення індексу Lequesne ($p < 0,02$); при цьому зниження даного показника на одну градацію й більше відзначалось у 50 (94,3%) обстежених пацієнтів, що свід-

Таблиця 1. Динаміка вираженості больового синдрому за ВАШ у процесі лікування хворих на ОА

Вираженість болю за ВАШ, см	До лікування		7-й день		14-й день	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
0-2	0	0	0	0	0	0
3-4	0	0	14	26,4	22	41,5
5-6	24	45,3	25	47,2	28	52,8
7-8	29	54,7	14	26,4	3	5,7
9-10	0	0	0	0	0	0

Таблиця 2. Розподіл пацієнтів за категоріями часу проходження дистанції 30 м у динаміці дослідження

Час проходження 30 м, с	До лікування		7-й день		14-й день	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
21-30	0	0	0	0	2	3,8
31-40	0	0	9	17,0	26	49,1
41-50	24	45,3	32	60,4	18	34,0
51-60	25	47,1	10	18,9	7	13,2
понад 60	4	7,6	2	3,8	0	0

чить про значне покращання стану в абсолютної більшості хворих на ОА.

Позитивна динаміка функціонального стану ураженого суглоба в процесі лікування підтверджувалась також зменшенням часу проходження 30-метрової відстані; мало місце й зменшення кількості пацієнтів, які проходили 30 м за понад 50 с, і збільшилось число хворих, які проходили цю відстань менше, ніж за 40 с (табл. 2).

Ми не спостерігали випадків негативної ме-

дикаментозної взаємодії при призначенні цього препарату з іншими ЛЗ, включеними до загальноприйнятих схем лікування. Проте слід мати на увазі, що кофеїн посилює анальгезуючий ефект ібупрофену, а ібупрофен може знижувати діуретичну дію фуросеміду.

Висновки

1. Локальна терапія є важливим елементом лікування хворих на ОА й має проводитись не емпірично, а бути чітко орієнтованою на відомі механізми розвитку патологічного процесу, тому поєднане застосування НПЗП із хондропротекторами дозволяє досягти швидкого й тривалого ефекту.
2. Комбінований препарат Артифлекс крем є ефективним і безпечним ЛЗ та може бути рекомендованим для широкого застосування в пацієнтів з ОА з переважним ураженням великих суглобів.
3. Перспективним напрямом досліджень у цій галузі є вивчення ефективності комбінованої локальної терапії в поєднанні з іншими методами лікування хворих на ОА, що дозволить своєчасно розпочати проведення фізіотерапевтичної, психотерапевтичної й поведінкової реабілітації, спрямованої на підвищення якості життя пацієнтів.

Список використаної літератури

1. Бадокин В.В. Локальная терапия остеоартроза [Текст] / В.В. Бадокин, А.А. Годзенко, Ю.Л. Корсакова // Лечащий врач. - 2007. - №10. - С. 86-88.
2. Внутрішня медицина: Порадник лікарю загальної практики [Текст] / за ред. А.С. Свінціцького. - К.: ВСВ «Медицина», 2014. - 1372 с.
3. Дзяк Г.В. Нестероидные противовоспалительные препараты и поражение органов-мишеней [Текст] / Г.В. Дзяк // Материалы Украинской ревматологической школы. - К.: «Книга», 2003. - С. 37-48.
4. Катеренчук І.П. Біль у спині: від синдрому до діагнозу [Текст] / І.П. Катеренчук, Л.А. Ткаченко, Т.І. Ярмола. - Харків: Золоті сторінки, 2013. - 128 с.
5. Коваленко В.М. Остеоартроз. Практична настанова [Текст] / В.М. Коваленко, О.П. Борткевич. - 3-тє вид., доп., зі змінами. - К.: МОПІОН, 2010. - 608 с.
6. Національний підручник з ревматології [Текст] / за ред. В.М. Коваленка, Н.М. Шуби. - К.: МОПІОН, 2013. - 672 с.
7. Ревматичні хвороби та синдроми [Текст] / А.С. Свінціцький, О.Б. Яременко, О.Г. Пузанова, Н.І. Хомченкова. - К.: «Книга плюс», 2006. - 680 с.
8. Ревматология: Национальное руководство [Текст] / под ред. Е.Л. Насонова. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. - 720 с.
9. Choroby reumatyczne [Tekst] / pod red. I. Zimmermann-Górskiej. - Warszawa: Wydawnictwo Lekarskie PZWL, 2004. - 303 s.
10. Choroby wewnętrzne 2013 - kompendium [Tekst] / pod red. P. Gajewskiego na podstawie Interny Szczeklika. - Kraków: Medycyna Praktyczna, 2013. - 1386 s.
11. Guidelines for testing slow acting drugs in osteoarthritis [Text] / M. Lequesne, K. Brandt, C. Moskowitz [et al.] // J. Rheumatol. - 1997. - Vol. 24. - P. 65-73.
12. OARS recommendations for the management of hip and knee osteoarthritis. Part III: Changes in evidence following systematic cumulative update of research published through January 2009 [Text] / W. Zhang, G. Nuki, R.W. Moskowitz [et al.] // Osteoarthritis Cartilage. - 2010. - Vol. 18. - P. 476-499.
13. Reumatologia. Wielka Interna. Tom 9 [Tekst] / pod red. Mariusza Puszczewicza. - Warszawa: Medical Tribune Polska, 2012. - 560 s.
14. Structural and symptomatic efficacy of glucosamine and chondroitin in knee osteoarthritis: a comprehensive meta-analysis [Text] / F. Richy, O. Bruyere, O. Ethen [et al.] // Arch. Intern. Med. - 2003. - Vol. 163. - P. 1514-1522

Надійшла до редакції 27.01.2014

ROLE OF LOCAL THERAPY IN TREATMENT OF PATIENTS WITH OSTEOARTHRITIS A.S. Svintsitsky

Summary

In the article the results of a study on the efficiency of a combined drug Arthiflex cream in the treatment of patients with osteoarthritis are presented. It is shown that the medicament is effective and safe, so it can be recommended for widespread use in patients with osteoarthritis.

Keywords: osteoarthritis, local therapy, Arthiflex cream, efficiency, tolerability, safety.

*І.П. Катеренчук, Т.І. Ярмола**ВДНЗУ «Українська медична
стоматологічна академія»,
м. Полтава*

ГОСТРИЙ І ХРОНІЧНИЙ СУГЛБОВИЙ БІЛЬ: ОПТИМІЗАЦІЯ ТЕРАПІЇ НЕСТЕРОЇДНИМИ ПРОТИЗАПАЛЬНИМИ ЗАСОБАМИ В ЗАГАЛЬНОЛІКАРСЬКІЙ ПРАКТИЦІ

Резюме

В оглядовій статті наведено результати аналізу літературних джерел з оптимізації терапії нестероїдними протизапальними засобами в загальнолікарській практиці. Проведений аналіз засвідчив, що терапія гострого та хронічного суглобового болю має свої особливості. Із найбільш ефективних і безпечних нестероїдних протизапальних засобів найдоцільніше в терапії гострого суглобового болю використовувати німесулід, а в терапії хронічного суглобового болю – мелоксикам.

Ключові слова

Суглобовий біль, німесулід, мелоксикам.

Біль є найпоширенішою причиною, яка змушує пацієнта звертатися до лікаря. Відомо, що біль супроводжує близько 70% усіх відомих захворювань, а поширеність хронічного болю в популяції коливається від 2 до 49% [30].

Відповідно до міжнародної класифікації (1994) гострий перебіг больового синдрому діагностується при його тривалості до 12 тижнів, хронічний - понад 12 тижнів. У 30% випадків тимчасова непрацездатність і в 10% - інвалідизація хворих пов'язані з ревматичними захворюваннями.

Хвороби опорно-рухового апарату є соціально обтяжливим фактором, займаючи друге місце по днях і третє - за випадками тимчасової непрацездатності серед усіх класів хвороб. Найбільш універсальні патологічні механізми, що лежать в основі ревматичних хвороб, - це біль і запалення. Запалення ініціює вивільнення низки медіаторів болю - серотоніну, брадикініну, тромбоксанів, лейкотрієнів, простагландинів і гістаміну.

Причини появи болю в різних структурах опорно-рухового апарату – різноманітні. Найбільш часто поява болю пов'язана з розвитком хронічного запалення в синовіальній оболонці.

При травмах, мікрокристалічних артропатіях, інфекційному ураженні суглобів може розвинути-

ся гострий артрит, який характеризується вираженим гострим болем. Наслідком травми може стати гострий асептичний моноартрит. Мікротравматизація часто призводить до гострого болю в спині [23]. Біль, що супроводжує ураження суглобів і періартикулярних тканин при ревматоїдному артриті (РА), остеоартрозі (ОА), анкілозуючому спондилоартриті, серонегативному спондилоартриті частіше носить хронічний характер.

Ревматичні захворювання, що супроводжуються гострим та хронічним болем, є досить розповсюдженими, їх частота невинно зростає, особливо серед населення розвинених країн [44].

Актуальність проблеми терапії гострого та хронічного болю в ревматологічних хворих визначається ще й тим, що частка осіб із проявами суглобового синдрому найбільша серед осіб похилого віку, які ведуть малорухомий спосіб життя, мають надмірну масу тіла та низку супутніх захворювань.

Зважаючи на зростання числа осіб похилого та старечого віку, існує припущення, що протягом наступних 20 років частка осіб зі скелетно-м'язовою патологією може досягти третини від загальної популяції [47]. Тому проблема болю, пов'язаного з ревматичними захворюваннями (РЗ), - дуже актуальна для суспільства та є предметом серйозного вивчення.

Біль є найбільш універсальним проявом РЗ і основною проблемою для більшості пацієнтів, які знаходяться під наглядом сімейного лікаря чи рев-

матолога. Водночас сприйняття болю кожним пацієнтом є індивідуальним і багатокомпонентним. Провідними факторами, що визначають сприйняття болю, визначені патофізіологічні параметри захворювання, психологічний статус і генетичні особливості пацієнта. У кожному конкретному випадку механізми формування болю перебувають у стані динамічного розвитку і з часом можуть зазнавати істотних змін [62].

Пусковим фактором розвитку хронічного болю при РЗ зазвичай є запальні зміни [51]. Хронічний біль, що супроводжує РЗ, являє собою сумарний результат дії патологічних стимулів, обумовлених пошкодженням тканин опорно-рухового апарату і активацією нейрогенних механізмів. Наявність хронічного болю є причиною виникнення інших змін, таких як порушення сну, стомлюваність, депресія. Ця симптоматика, у свою чергу, погіршує стан хворого, істотно знижує якість життя і негативно впливає на результати лікування. Наявність різних механізмів, що підтримують хронічний біль, обумовлює призначення комплексної терапії, що впливає на різні ланки патогенезу.

План лікування повинен розроблятися індивідуально, з урахуванням особливостей, властивих даному пацієнтові. При виборі терапії необхідно враховувати характер болю, психосоціальні параметри та ризик виникнення несприятливих реакцій, пов'язаних із медикаментами.

Ключове значення, безумовно, мають конкретна нозологічна діагностика та оцінка характеру наведених у хворого змін опорно-рухового апарату.

Найбільш часто в комплексній терапії гострого та хронічного болю при ревматичних захворюваннях використовують нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП) - універсальні анальгетики, які з успіхом застосовуються у всіх галузях медицини в тих випадках, коли перед лікарем стоїть завдання боротьби з гострим або хронічним болем. Поєднання знеболювального та протизапального потенціалу (унікальне для цього класу ліків), зручність застосування та ефективність зробили НПЗП незамінним інструментом як для ургентної анальгезії, так і для тривалого контролю симптомів при хронічних захворюваннях опорно-рухового апарату [4,19].

НПЗП відіграють провідну роль у лікуванні гострого та хронічного болю, незважаючи на те, що їх тривале використання пов'язано з ризиком несприятливих реакцій [2]. Частота вживання НПЗП збільшується з віком: від 10 до 40% людей старше 65 років щодня отримують ці ліки [55]. Препарати цієї групи істотно розрізняються за своїм хімічним складом і фармакокінетичними властивостями, але всі вони володіють анальгетичною, протизапальною та жарознижувальною дією. У цілому НПЗП характеризуються високою біодоступністю після прийому всередину. Вони добре абсорбуються з шлунково-кишкового тракту, але швидкість цієї абсорбції в різних препаратів варіює

[11]. Істотно розрізняється і швидкість їх виведення з організму. За цією ознакою всі НПЗП можна поділити на засоби з коротким (< 6 год) і тривалим періодами напіввиведення. Ті препарати, які швидше виводяться з організму, хворі приймають зазвичай кожні 6-8 год, а препарати з повільним виведенням - 1 або 2 рази на добу.

Механізм дії НПЗП був з'ясований у 1971 р., коли було показано, що вони пригнічують біосинтез простагландинів, блокуючи взаємодію арахідонової кислоти з активною ділянкою ферменту ЦОГ. Пізніше були виявлені дві ізоформи цього ферменту - ЦОГ-1 і ЦОГ-2, і розроблені препарати, що вибірково блокують активність ЦОГ-2. Їх застосування дозволяє отримати знеболювальний і протизапальний ефекти з меншим ризиком уражень слизової оболонки гастродуоденальної зони [10].

Більш безпечними НПЗП є короткоживучі засоби (швидко всмоктуються і швидко елімінуються, що не акумулюються при порушенні метаболічних процесів, у тому числі в пацієнтів похилого віку). Таким вимогам відповідає селективний інгібітор ЦОГ-2 німесулід. Він є одним із найбільш широко використовуваних препаратів групи селективних НПЗП. За анальгетичною, протизапальною та жарознижувальною дією німесулід не поступається неселективним НПЗП, а за деякими даними, навіть дещо їх перевершує [16].

Німесулід - вдалий засіб для усунення гострого болю, оскільки його висока біодоступність дозволяє домогтися швидкого клінічного ефекту. Повний знеболювальний і протизапальний ефект німесуліду відзначається через 1-3 години після прийому [16, 24, 65].

Механізм дії німесуліду включає такі ланки:

- пригнічення активності циклооксигенази-2;
- попередження брадикінін-цитокінової стимуляції нервів шляхом вивільнення фактора некрозу пухлин- α (ФНП- α);
- пригнічення послідовності сигнальної трансдукції, яка є активатором інтегрину;
- блокування вивільнення гістаміну з базофілів гранулоцитів і опасистих клітин;
- пригнічення супероксидних радикалів, вивільнених стимульованими гранулоцитами шляхом пригнічення протеїнкінази і фосфодієстерази IV;
- попередження пошкодження хрящової тканини шляхом інгібування синтезу металопротеїнази;
- пригнічення активності протеаз;
- інгібування синтезу фактора активації тромбоцитів, ІЛ1.

Німесулід належить до короткоживучих НПЗП. Період напіввиведення складає від 1,8 до 4,7 год, що сприяє зниженню частоти побічних ефектів препарату. При пероральному прийомі німесулід швидко і практично повністю абсорбується незалежно від прийому їжі. Німесулід відрізняється швидким досягненням максимальної концентрації. Вже через 30 хв після перорального прийому

концентрація препарату в плазмі крові та синовіальній рідині досягає 25-80% від максимальної, що обумовлює високу швидкість настання анальгетичного ефекту. Завдяки біохімічним властивостям німесулід легко потрапляє у вогнище запалення. Концентрація вільного німесуліду безпосередньо у вогнищі запалення (особливо в тканині суглоба), де рН середовища нижчий, може бути набагато вище, ніж його плазмова концентрація [66].

Чисельні дані свідчать про ефективність і безпеку терапії німесулідом. Є серйозні підстави припускати, що німесулід має низку фармакологічних ефектів, незалежних від клас-специфічного впливу на ЦОГ-2. Зокрема, він пригнічує гіперпродукцію головних прозапальних цитокінів (інтерлейкін-6, ФНП- α), знижує активність металопротеїназ (відповідальних, зокрема, за руйнування глікопротеїнового комплексу хрящової тканини при ОА), забезпечує антигістамінний ефект. Серед ЦОГ-2-асоційованих ефектів німесуліду слід особливо відзначити здатність пригнічувати фермент фосфодіестеразу IV і, тим самим, знижувати активність макрофагів і нейтрофілів, що відіграють у патогенезі гострої запальної реакції важливу роль [24, 65].

Ефективність німесуліду для купірування гострого та хронічного болю при РЗ підтверджується серією клінічних випробувань. Так, є дані про його використання при післяопераційному знеболюванні. Наприклад, у дослідженні A. Binning et al., 94 пацієнтам, що перенесли артроскопічну операцію, як анальгетик на 3 дні призначали німесулід 200 мг, напроксен 1000 мг або плацебо. Згідно з результатами дослідження, обидва НПЗП демонстрували перевагу над плацебо. Але німесулід забезпечував більш високий знеболюючий ефект у перші 6 год після операції, ніж препарат контролю [26].

При гострому ревматичному запаленні навколосуглобових м'яких тканин він демонструє хороший терапевтичний потенціал, порівняний або більш виражений, ніж дія високих доз «традиційних» НПЗП – диклофенаку та напроксену. Зокрема, W. Wober et al. провели дослідження, у ході якого 122 пацієнти з бурситом і тендинітом протягом 14 днів приймали німесулід 200 мг/добу або диклофенак 150 мг/добу. При цьому «хороша» або «відмінна» відповідь на лікування дещо частіше відзначалась у осіб, які приймали німесулід, – 82,3% порівняно з 78,0% у групі диклофенаку. Суб'єктивна оцінка переносимості призначених ліків демонструвала ще більш значиму перевагу німесуліду: 96,8% хворих оцінили його переносимість як «хорошу» або «відмінну», у той час як аналогічні оцінки диклофенаку дали лише 72,9% ($p < 0,05$) [71].

Німесулід ефективно діє при гострому болю в нижній частині спини. За даними клінічного випробування, проведеного фінськими вченими ($n=102$), німесулід у дозі 100 мг 2 рази/добу перевершував ібупрофен у дозі 600 мг 3 рази/добу як по вираженості знеболювального ефекту, так і по відновленню функції хребта. До 10-го дня терапії

використання німесуліду забезпечило покращання функціональної активності більш ніж у 2 рази. Серед хворих, які отримували німесулід, індекс Освестрі знизився в середньому з 38 до 15 балів (-23), а при прийомі ібупрофену – із 35 до 20 балів (-15), $p = 0,02$. При цьому німесулід викликав побічні ефекти з боку ШКТ майже у 2 рази рідше (7 і 13% відповідно), ніж препарат контролю [64].

Великий інтерес представляє робота сербських вчених L. Konstantinovic et al., які вивчали ефективність низькоенергетичної лазерної терапії при гострому болю в нижній частині спини, який супроводжувався люмбоішіалгією. Автори оцінювали дію лазеротерапії у хворих, які одночасно приймали німесулід у дозі 200 мг/добу. Усього в дослідження були включені 546 хворих, що склали 3 групи. Пацієнти 1-ї групи отримували німесулід + лазеротерапію, у 2-й групі – тільки німесулід, а в 3-й – поєднання цього препарату і імітованої лазеротерапії (плацебо). Згідно отриманим даним, у 1-й групі ефект був максимальним – рівень знеболювання достовірно переважав результати, отримані у 2-х контрольних групах. Проте, дуже цікаво відзначити той факт, що німесулід сам по собі (2-а група) і в комбінації з плацебо лазера забезпечував вельми істотне зменшення не тільки «механічного» болю в спині, але й радикулярного (нейропатичного). У середньому больові відчуття в спині в пацієнтів кожної групи зменшилися на 44, 18 і 22 мм, а в нозі – на 33, 17 і 20 мм (по візуально-аналоговій шкалі). Переносимість лікування була дуже хорошою – ні лазеротерапія, ні прийом німесуліду не призвели до розвитку будь-яких серйозних ускладнень [52]. Німесулід довів свою ефективність не тільки при гострому болю, але й як вдалий засіб для купірування основних симптомів при РЗ, таких як ОА. Так, P. Locker et al. провели порівняння німесуліду 200 мг або етодолаку 600 мг у 199 хворих ОА у ході 3-місячного дослідження. Лікувальна дія німесуліду виявилася більш ефективною – її оцінили як «хорошу» або «чудову» 80% хворих, і лише 68% дали аналогічну оцінку етодолаку [59].

У 6-місячному дослідженні E. Huskisson et al. німесулід у дозі 200 мг/добу порівнювався з диклофенаком у дозі 150 мг/добу у 279 хворих ОА. Ефективність препаратів, яка оцінювалася за динамікою самопочуття пацієнтів і функціональним індексом Лекена, була практично однаковою. Але переносимість німесуліду була значно краще: так, шлунково-кишкові ускладнення були відзначені у 36% хворих, які отримували цей препарат, і в 47%, що приймали диклофенак ($p < 0,05$) [50].

У тривалому (12 міс.) і масштабному дослідженні ефективності німесуліду при ОА, проведеному W. Kriegel et al., препаратом порівняння був напроксен у дозі 750 мг, а число учасників склало 370. Результати цієї роботи виявилися близькими до даних, які отримали E. Huskisson et al. Ефективність обох препаратів виявилася порівняною, хоча

німесулід показав деяку перевагу: так, динаміка сумарного індексу WOMAC до моменту закінчення дослідження склала 22,5 і 19,9% відповідно. У порівнянні з напроксом частота ускладнень на тлі прийому німесуліду була нижчою – 54,5 і 47,5% відповідно [53]. Слід особливо відзначити, що в даних роботах при використанні німесуліду не було відмічено серйозних кардіоваскулярних ускладнень.

Однією з найбільш цінних для реальної клінічної практики переваг німесуліду є гарна його переносимість шлунково-кишковим трактом (ШКТ). Адже саме ураження травної системи, яка відноситься до числа клас-специфічних ускладнень НПЗП, є одним із головних параметрів, що визначають співвідношення ризику та користі для цього класу знеболювальних засобів.

Серед робіт, що підтверджують хорошу переносимість німесуліду, слід виділити дослідження F. Bradbury. Він оцінив частоту ШКТ-ускладнень при використанні диклофенаку (n=3553), німесуліду (n=3807) та ібупрофену (n=1470) в реальній клінічній практиці. Загальна частота цієї патології на фоні прийому німесуліду була значно нижчою, ніж при прийомі диклофенаку, – 12,1%, але не відрізнялася від цього показника при використанні ібупрофену – 8,1 і 8,6% [29].

Досить низький ризик ускладнень у ШКТ при використанні німесуліду був також показаний у роботі італійських епідеміологів A. Conforti et al., які провели аналіз 10608 спонтанних повідомлень про серйозні побічні ефекти (1988-2000 рр.), пов'язані з прийомом різних НПЗП. Німесулід був причиною розвитку тих чи інших ускладнень із боку ШКТ у 2 рази рідше, ніж інші НПЗП. Число спонтанних повідомлень про проблеми, пов'язані з цим препаратом, склало лише 10,4% від їх загального числа. При цьому частка повідомлень про ускладнення при використанні диклофенаку склала 21,2%, кетопрофену – 21,7%, а піроксикаму – 18,6% випадків [34].

У масштабному епідеміологічному дослідженні J. Laporte et al. оцінювалася небезпека розвитку ШКТ-кровотечі на тлі прийому різних НПЗП. Матеріал для дослідження був отриманий при аналізі причин 2813 епізодів цього ускладнення та стану

7193 пацієнтів в якості контролю. Німесулід виявився більш безпечним, ніж багато інших популярних в Європі НПЗП: так, відносний ризик кровотечі для німесуліду склав 3,2, для диклофенаку – 3,7, для мелоксикаму – 5,7, а для рофекоксибу – 7,2 [56].

У 2013 р. були опубліковані дані нового європейського популяційного дослідження, яке підтвердило відносну безпеку німесуліду щодо розвитку виразок і кровотеч верхніх відділів ШКТ. J. Castellsague et al. оцінили ризик розвитку серйозних гастроентерологічних ускладнень в одній з областей Італії за період із 2001 по 2008 р. Усього в цій області було зафіксовано 588827 осіб, які отримували різні НПЗП, і відзначений 3031 епізод серйозних гастроентерологічних ускладнень. Сумарно НПЗП значимо підвищували ризик розвитку патології ШКТ – 3Р 3,28 (довірчий інтервал 2,86-3,71). Однак індивідуальні значення цього ризику суттєво різнилися. Німесулід демонстрував найбільш низький ризик, так само як селективні ЦОГ-2 інгібітори цефекоксид і рофекоксид [32]. Питання порівняльного ризику розвитку інфаркту міокарда при використанні німесуліду висвітлений лише в одній великій роботі, проведеній фінськими вченими. У ході цього масштабного дослідження було проаналізовано 33309 епізодів інфаркту міокарда, при цьому контроль, відповідно за статтю та віком, склали 138949 осіб. Згідно з отриманими результатами, 3Р інфаркту для німесуліду склав 1,69. Це значення було близьким до відповідного показника, визначеного для мелоксикаму, набуметону, етодалаку і неселективних НПЗП [43].

Дані про ефективність і безпеку німесуліду містяться в таблиці.

Для тривалої терапії хронічного суглобового болю доцільним є використання мелоксикаму, який позитивно впливає на запальні процеси й вираженість больового синдрому та володіє антипиретичною активністю. Більше 99% мелоксикаму зв'язується з білками, причому 40-50% його концентрації у плазмі визначається в синовіальній рідині, що дозволяє активно впливати на запальний процес в тканинах суглоба. Період напіввиведення даного препарату складає 20 год, що дозволяє одноразово вводити його протягом доби. Мелоксикам виводиться з організму через ки-

Таблиця. Результати досліджень по вивченню ефективності і безпеки застосування німесуліду

ЕФЕКТИВНІСТЬ	
Насонов Е.Л. [15]	Німесулід ефективний при захворюваннях опорно-рухового апарату, головному болі, дисменореї. За анальгетичною активністю німесулід не поступається індометацину, диклофенаку, піроксикаму
Кудаева Ф.М., Барскова В.Г., Насонова В.А. [12]	Більш швидкий і виражений ефект німесуліду в порівнянні з диклофенаком був продемонстрований при купіруванні гострого подагричного артриту і ураженні періартикулярних тканин
Wober W., Rahlts V., Buchl N. et al. [71]	Підтверджена висока ефективність німесуліду при лікуванні як гострого, так і хронічного болю. Висока анальгетична ефективність німесуліду показана при гострих травмах, після хірургічних втручань, при гострому болю в нижній частині спини
Famey J.P. [40]	Німесулід вкрай рідко викликає посилення бронхоспазму у хворих, що страждають на бронхіальну астму та гіперчутливість до ацетилсаліцилової кислоти або інших НПЗП, завдяки чому є одним із препаратів вибору (серед селективних НПЗП) для цих хворих

Mikherjee P., Rachita C., Aisen P.S., Pasineti G.M. [61]	Відмінною особливістю німесуліді є відсутність негативної дії на хрящ, що обумовлено механізмом його дії: здатністю впливати на апоптоз хондроцитів інгібувати ІЛ-1 у культурі синовіальних фібробластів і металопротеїназ, що дає змогу застосовувати його в пацієнтів із ОА
Bianchi M., Broggin M., Balzarini P. et al. [25]	У пацієнтів із гонартрозом проведено оцінку впливу препаратів на найважливіший медіатор болю (субстанцію Р). Результати засвідчили, що німесулід перевершував целококсиб не тільки по клінічній ефективності, оціненої як «гарна» або «дуже гарна» 77,3% і 50,0% хворих ($p < 0,05$), але й за впливу на концентрацію субстанції Р
Camu F., Shi L., Vanlesberghe C. [31]	Особливістю цього препарату є його здатність, крім блокади ЦОГ-2, інгібувати фосфодіестеразу IV і металопротеїнази, ферментів, які відіграють важливу роль у процесі активації нейтрофілів і фагоцитів, приймаючих участь у розвитку запалення, що дозволяє прогнозувати його високу ефективність при ураженні суглобів, що супроводжується гострим синовітом
Барскова В.Г., Якунина І.А., Насонова В.А. [3]	Німесулід швидко купірує основні прояви гострого подагричного артриту, у т.ч. й при поліартикулярному ураженні. При тривалому артриті препарат був ефективний навіть у тих хворих, у яких використання інших НПЗП (диклофенак) не призвело до значимого поліпшення стану
Каратеев А.Е., Каратеев Д.Е. и др. [7]	Німесулід у дозі 200 мг і 400 мг при ранньому ревматоїдному артриті ($n=268$), більш ефективний щодо купірування болю і зменшення числа запалених суглобів, ніж диклофенак у дозі 100 мг і 200 мг
Kulich W., Niksic F., Klein G. [54]	Здатність німесуліді інгібувати активність металопротеїназ, що відіграють ключову роль у процесі деградації суглобового хряща, робить перспективним використання цього препарату при остеоартрозі. Показано позитивний вплив прийому німесуліді на деградацію хряща у хворих з ОА колінних і кульшових суглобів, що оцінювався по зміні концентрації маркерів катаболізму хрящової тканини
БЕЗПЕКА	
Mele G., Memeo A., Melles L., Gatti F. [60]	У багатоцентровому дослідженні, в якому брало участь 12607 пацієнтів із різними РЗ і ортопедичними захворюваннями, на фоні лікування німесулідом 400-200 мг/добу протягом 21 дня частота розвитку побічних ефектів склала 6,8%. При спеціальному аналізі з участю 8354 пацієнтів старше 60 років виявилось, що частота побічних ефектів дорівнювала 8,9% і не відрізнялася від такої в загальній популяції хворих
Pochobradsky M.G., Mele G., Beretta A., [63]	Частота побічних явищ при лікуванні німесулідом коливається в межах 6,8-36% із чіткою залежністю від дози і тривалості прийому препарату. Зокрема, при аналізі результатів декількох клінічних випробувань, що включали 22938 хворих ОА, які лікувалися німесулідом у дозі 100-400 мг протягом 5-21 дня (у середньому 12 днів), загальна частота побічних реакцій становила 8,2%
Насонов Л., 2002	Німесулід характеризується високою гастроентерологічною безпекою
Tavares I.A., Borrelli F., Welsh N.J. [68]	Низьку частоту ураження ШКТ на тлі лікування німесулідом пов'язують не тільки з ЦОГ-2-селективністю препарату, а й з антигістамінною дією, що призводить до зниження секреції соляної кислоти в шлунку
Каратеев А.Е. [6]	За даними ретроспективного аналізу частоти ерозивно-виразкових ускладнень при прийомі диклофенаку і ЦОГ-2-селективних НПЗП, підтверджено низький ризик розвитку гастропатій на тлі прийому німесуліді
Laporte J., Ibanez L., Vidal X., Leone R. [56]	Результати дослідження, в якому оцінювали ризик розвитку шлунково-кишкових кровотеч, показали, що відносний ризик кровотечі для німесуліді склав 3,2, для диклофенаку – 3,7, для мелоксикаму – 5,7
Минушкин О.Н. [14]	У когортному дослідженні вивчали безпечність застосування німесуліді в дозі 200 мг/добу, який протягом 1-3 міс. приймали понад 600 хворих. Сумарна частота шлунково-кишкових ускладнень склала 9%, причому не було виявлено жодного випадку розвитку шлунково-кишкової кровотечі або перфорації виразки
Каратеев А.Е., Каратеев Д.Е., Насонов Е.Л. [8]	У пацієнтів, що приймали німесулід 200 мг/добу, протягом 2-х місяців спостереження число рецидивів склало лише 5,6%, у той час як у контрольній групі, які отримували диклофенак 100 мг у свічках – 33,3%
Laporte J., Ibanez L., Vidal X., Leone R. [56] Rainsford K. [65]	Пацієнти, які страждають ОА, схильні до високого ризику розвитку ШКТ – ускладнень у зв'язку з віком, частим розвитком судинної, кардіальної, ренальної патології і необхідністю вдаватися до супутньої терапії. Німесулід використовувався в цієї категорії хворих у добовій дозі 200 мг, що забезпечувало досягнення клінічного ефекту у 87-93% хворих при гарній переносимості відносно ШКТ
Helin-Salmivaara A., Virtanen A. et al. [43]	Значення відносного ризику інфаркту міокарда для німесуліді склало 1,69, що було співставим з аналогічним показником для мелоксикаму, набуметону і неселективних НПЗП
Warrington S.J., Ravic M., Dawney A. [70]	За даними метааналізу, німесулід не викликає побічні реакції з боку нирок. Виявилось, що на 100 тис. пацієнтів, які приймали німесулід, за 10 років відзначено тільки 11 випадків можливого зв'язку ниркових ускладнень з прийомом препарату, з яких тільки в чотирьох проводилася монотерапія німесулідом
Leone R., Conforti A., Chiotto E. et al. [58]	Аналіз даних літератури вказує на те, що гепатотоксичність німесуліді не вище, ніж у багатьох інших представників класу НПЗП. Так, при призначенні німесуліді коротким курсом (не більше 30 днів) підвищення рівня АЛТ і АСТ у 2 рази і більше відзначається лише в 0,4% хворих, а при тривалому багатомісячному прийомі частота подібних змін не перевищує 1,5%
Каратеев А.Е., Насонова В.А. [9]	У пацієнтів із подагричним артритом на тлі використання німесуліді в добовій дозі від 100 до 400 мг була відсутня негативна динаміка біохімічних показників крові, які б свідчили про ураження печінкових клітин або холестаза
Traversa G., Bianchi C., Da Cas R., et al. [69]	Сумарна частота гепатопатій у хворих, які приймали НПЗП, склала 29,8 на 100000 пацієнто-років. Відносний ризик розвитку патології печінки склав 1,4, порівняно з пацієнтами, які не приймали НПЗП більше 12 місяців. Аналіз частоти інцидентів гепатотоксичних реакцій, пов'язаних з певними НПЗП, показав, що їх частота на фоні прийому німесуліді склала 35,3 на 100000 чоловіко-років, що було нижче, ніж на фоні прийому диклофенаку, кеторолаку та ібупрофену – 39,2, 66,8, 44,6 на 100 тис. пацієнто-років відповідно

Boelsterli U. [28]	За даними проспективних досліджень ефективності та переносимості цього препарату, зміни лабораторних біохімічних показників, що свідчать про патологію печінки, зустрічаються не частіше, ніж при використанні інших НПЗП. Так, при використанні німесулід коротким, не більше 30 днів, курсом, підвищення АЛТ і АСТ у 2 і більше разів відзначається лише в 0,4% хворих. При тривалому прийомі препарату (до року) частота виявлення подібних змін не перевищує 1,5%
Каратеев А.Е., Каратеев Д.Е., Лучихина Е.Л. и др. [7]	При дослідженні ефективності високих доз НПЗП при ранньому ревматоїдному артриті відзначено підвищення АЛТ більш ніж у 2 рази в пацієнтів, які отримували німесулід по 400 мг протягом 4 тижнів (n=72) відзначалося лише в 4,2% (4,8% при використанні диклофенаку 200 мг). При цьому слід врахувати, що у 12,5% із цих пацієнтів початково була супутня патологія гепатобіліарної системи

шечник і нирки приблизно в рівній пропорції. Він рідше викликає небажані явища з боку шлунково-кишкового тракту, ніж диклофенак, піроксикам і напроксен. Хоча мелоксикам інгібує тромбоксан А, проте цей вплив недостатній для впливу на функцію тромбоцитів.

Препарат має кумулятивну властивість: максимальна концентрація досягається на 3-5-й день прийому.

У численних рандомізованих контрольованих дослідженнях (РКД) ефективність і безпека мелоксикаму ретельно вивчені. У 2001 р. був наведений детальний аналіз отриманих даних, заснованих на аналізі 2084 хворих із різними захворюваннями, які лікувалися мелоксикамом. Групу контролю склали 13080 пацієнтів, що приймали інші НПЗП, 1397 – плацебо [35].

Досить висока клінічна ефективність мелоксикаму спостерігалась у хворих на РА, анкілозуючий спондиліт (АС), ОА. За даними Європейського багатоцентрового плацебо-контрольованого дослідження, мелоксикам показав більш високу протизапальну ефективність порівняно з плацебо у хворих на РА [57]. При проведенні довгострокових досліджень, в яких порівнювали ефективність різних доз мелоксикаму, диклофенаку, напроксену й плацебо у хворих на РА, був отриманий аналогічний результат [48,72].

На тлі терапії мелоксикамом поліпшення настуало через 2 тижні після початку лікування і зберігалось протягом 18 міс. Так, інтенсивність болю в суглобах (ВАШ, мм знизилася у 2 рази і через 1,5 року після початку терапії залишалася на такому ж рівні. На тлі прийому 7,5 і 15 мг мелоксикаму динаміка всіх досліджуваних параметрів була більш вираженою, ніж при застосуванні плацебо, а при лікуванні диклофенаком позитивна динаміка виявлена тільки по 3 з 5 параметрів. По ефективності мелоксикам не уступав таким традиційним НПЗП як диклофенак, напроксен і піроксикам.

Хороші результати лікування мелоксикамом отримані у хворих на АС у довгостроковому 12-місячному дослідженні. Терапевтична активність мелоксикаму в дозі 15 мг була порівняна з такою 20 мг піроксикаму. Підвищення дози до 22,5 мг/добу не супроводжувалося наростанням протизапальної та знеболювальної дії препарату. На відміну від піроксикаму мелоксикам сприяв поліпшенню функціонального індексу Доугадоса [38, 39].

Атака подагричного артриту, як відомо, супроводжується вираженим больовим синдромом,

припухлістю та почервонінням уражених суглобів. НПЗП у цьому випадку є препаратами вибору. Згідно з опублікованими у 2004 р. із результатами дослідження, на тлі прийому мелоксикаму в дозі 15 мг/добу в 60% хворих спостерігався анальгетичний ефект вже на 3-й день терапії, а небажані явища відзначені у 28,6% хворих, у тому числі в 4,8% – у шлунково-кишковому тракті [33].

НПЗП здійснюють позитивний вплив на всі прояви ОА, тому більшість пацієнтів із цим захворюванням вимушені приймати їх практично постійно. НПЗП здатні не тільки зменшувати біль у суглобах, але й пригнічувати ексудативні явища і відновлювати обсяг рухів в уражених суглобах, тобто впливати на основні суб'єктивні та об'єктивні симптоми ОА. Аналізу ефективності та безпеки мелоксикаму при ОА присвячено найбільшу кількість клінічних досліджень.

Багато досліджень, в яких оцінювалася ефективність мелоксикаму при ОА, були мультицентровими, проспективними, подвійними сліпими і виконувалися за єдиним протоколом [36, 42, 46].

При цьому в порівняльному аспекті вивчали мелоксикам, диклофенак і піроксикам як у короткострокових, так і у відносно довгострокових випробуваннях. Виявилось, що всі НПЗП порівняні за ефективністю. У 12-тижневому дослідженні мелоксикам у дозі 7,5 і 15 мг/добу виявився настільки ж ефективним, як і диклофенак у дозі 100 мг. У цьому контрольованому випробуванні частина хворих приймали 3,75 мг/добу мелоксикаму. Така невелика доза по терапевтичному потенціалу була вище плацебо, хоча відмінність виявилася статистично недостовірною. Результати цього дослідження переконливо показали дозозалежну дію препарату.

У дослідженнях MELISSA і SELECT, в яких порівнювали мелоксикам у стандартній для лікування ОА дозі (7,5 мг/добу) з диклофенаком (100 мг/добу) і піроксикамом (20 мг/добу), були отримані переконливі дані про ефективність мелоксикаму [36, 42]. Мелоксикам виявився однаковим по ефективності диклофенаком і піроксикамом, що виражалось в зниженні інтенсивності болю в суглобах, поліпшенні стану та об'єктивних ознак ураження суглобів і підтверджуючого оцінкою ефективності терапії на думку лікаря і хворого. Частота відміни препарату у зв'язку з низькою ефективністю у всіх трьох групах хворих була незначною і не перевищувала 1,7%.

У США проведено велике РКД, присвячене вивченню порівняльної ефективності НПЗП [41].

Аналізу піддано 1309 хворих, 67% з яких склали жінки, середній вік – 64 роки, а середня тривалість захворювання – 9 років. Мелоксикам у дозі 7,5 мг/добу приймали 662 хворих, інші НПЗП, включаючи диклофенак, напроксен, ібупрофен, етодолак, піроксикам, суліндак, целекоксиб, рофекоксиб – 647 пацієнтів. На тлі прийому мелоксикаму терапія була успішною у 66,8% хворих, при застосуванні інших НПЗП – тільки у 45%.

Доцільність введення мелоксикаму в комплексну терапію ОА диктується двома обставинами – доброю переносимістю і позитивною дією на метаболізм гіалінового хряща, що є первинним і основним плацдармом розвитку патологічного процесу при цьому захворюванні.

Призначення НПЗП пов'язано з ризиком розвитку ускладнень, що є однією з найбільш важливих ятрогенних проблем. Особливо часто доводиться стикатися з гастротоксичністю. НПЗП-гастропатія багато в чому пов'язана з тривалістю дії окремих препаратів, відмінностями в їх системній абсорбції, кислотністю шлункового соку, а насамперед – із виразністю пригнічення синтезу простагландинів. При прийомі ЦОГ-неселективних препаратів у 30% хворих розвивається шлункова і кишкова непереносимість, у 15% – ендоскопічно підтверджені виразки шлунка, у 1,7% – перфорації або геморагії. При цьому зазначені тяжкі небажані явища протікають субклінічно, без болю або диспептичних порушень, що ускладнює їх своєчасну діагностику, а в частини хворих вони призводять до летального результату. Толерантність мелоксикаму та інших нестероїдних протизапальних засобів при ревматичних захворюваннях оцінювалася в Європейському фармакоепідеміологічному мультицентровому проспективному дослідженні [35].

Хворі з окремих центрів були рандомізовані в групи залежно від основних параметрів патологічного процесу. Тривалість терапії становила 6 міс. На тлі прийому мелоксикаму достовірно рідше зустрічалися такі небажані явища, як абдомінальний біль, гастрит, диспепсія, а шлунково-кишкові кровотечі зареєстровані тільки у 2 із 2530 хворих, у той час як інші НПЗП призвели до такого ускладнення в 10 із 1996 пацієнтів.

У 4-тижневого дослідженні MELISSA аналізували переносимість мелоксикаму 7,5 мг/добу і диклофенаку 100 мг/добу в 9323 хворих на ОА. У цьому дослідженні взяли участь 27 країн [22, 42]. Загальна переносимість мелоксикаму за оцінкою лікарів виявилася хорошою (у 91% випадків) і задовільною (у 9%), а переносимість диклофенаку – хорошою (у 84%), задовільною (у 9%) і незадовільною (у 7%). У дослідженні SELECT порівнювали мелоксикам у дозі 7,5 мг/добу з піроксикамом у дозі 20 мг/добу у 8227 хворих на ОА. Загальне число шлунково-кишкових небажаних явищ виявлено в 10,2% хворих, які отримували терапію мелоксикамом, і в 15,2% пацієнтів, які лікувалися піроксикамом [36].

Порівняно з традиційними НПЗП мелоксикам має більш сприятливий профіль не тільки шлунково-кишкової безпеки, а й гепато- і нефротоксичності [22, 36]. Він достовірно рідше викликав підвищення рівня сироваткових амінотрансфераз порівняно з диклофенаком. Так, при прийомі мелоксикаму підвищення АСТ зареєстровано в 3% хворих, АЛТ – у 2%, а при призначенні диклофенаку – у 9 і 2% відповідно. Підвищення рівня креатиніну і сечовини відзначалося тільки при лікуванні диклофенаком.

Останнім часом з'ясовано, що чим вище селективність НПЗП, тим частіше розвиваються кардіоваскулярні і церебральні тромботичні ускладнення [21]. У першу чергу це відноситься до специфічних інгібіторів ЦОГ 2 – коксибів. За даними D. Layton і співавт. [22], кардіоваскулярні тромботичні ускладнення при тривалому лікуванні мелоксикамом спостерігаються у 0,1% хворих, целекоксибом – у 0,16% і рофекоксибом – у 0,14%, а цереброваскулярні ускладнення – у 0,27; 0,39 і 0,48% відповідно.

Мелоксикам структурно відрізняється від коксибів, чим можна пояснити різний вплив цих препаратів на агрегацію тромбоцитів. Мелоксикам зв'язується з верхньою частиною каналу ЦОГ-2 і має збалансований профіль ЦОГ-2-селективності. Як відомо, високоселективні коксиби, пов'язані з боковою частиною каналу ЦОГ-2, слабкіше інгібують тромбосан, що і пояснює підвищений ризик тромбоемболічних ускладнень, так як тромбосан бере активну участь в агрегації тромбоцитів. Мелоксикам не тільки не володіє кардіотоксичністю, але й, навпаки, у хворих на РА з ІХС сприяє більш рідкому виникненню аритмій і зменшенню тривалості ішемії міокарда порівняно з аналогічними показниками в пацієнтів, які отримують не-селективні інгібітори ЦОГ [13].

У 2004 р. G. Singh і співавт. [67] опублікували дані про вивчення ризику розвитку серйозних шлунково-кишкових і тромбоемболічних ускладнень на тлі лікування різними дозами мелоксикаму. Проаналізовано 28 клінічних досліджень, в яких брали участь 24196 хворих. Із них 10158 пацієнтів отримували мелоксикам у дозі 7,5 мг/добу і 2960 – 15 мг/добу; 5283 хворих – диклофенак у дозі 100 мг/добу і 181 – 150 мг/добу; 5371 пацієнт – піроксикам 20 мг/добу; 243 хворих – напроксен у дозі 500 мг 2 рази на день. Тривалість терапії становила до 60 днів. У пацієнтів, що приймали мелоксикам у дозі 7,5 мг/добу, ризик розвитку серйозних гастроінтестинальних ускладнень склав 0,03%, що значно нижче, ніж у хворих, які перебували на терапії диклофенаком, напроксом або піроксикамом ($p < 0,02$). При прийомі мелоксикаму в дозі 15 мг/добу ризик розвитку таких ускладнень був достовірно нижче, ніж на фоні лікування піроксикамом ($p = 0,03$). Ризик розвитку тромбоемболічних ускладнень у хворих, які отримували мелоксикам у різних дозах, виявився достовірно нижчим, ніж при прийомі диклофенаку, і таким же, як при прийомі піроксикаму та напрок-

сену. Автори дійшли висновку, що мелоксикам характеризується кращим профілем безпеки в плані розвитку гастроінтестинальних і тромбоемболічних ускладнень порівняно з іншими НПЗП.

Деякі НПЗП можуть негативно впливати на синтез матриксу хряща й, тим самим, сприяти прогресуванню ОА, інші є хондронейтральними, треті володіють хондропротективними властивостями. Так, індометацин пригнічує синтез протеогліканів, колагену II типу і гіалуронової кислоти хондроцитами гіалінового хряща, а також сприяє передчасній загибелі хондроцитів [37]. E.C. Huskisson і співавт. [48] у PCI оцінювали ширину суглобової щілини у 812 хворих на ОА колінних суглобів. На тлі лікування індометацином звуження щілини спостерігалось в 47% хворих, при прийомі плацебо – тільки у 22%. Є спостереження, згідно з якими застосування індометацину у хворих на ОА швидше призводить до значного порушення функції кульшового суглоба і подальшого його протезування порівняно з тими хворими, які лікувалися традиційними анальгетиками.

Однак деякі НПЗП стимулюють анаболічну функцію хрящової тканини шляхом інгібування впливу на продукцію інтерлейкіну 1 (ІЛ-1) і експресію рецептора цього цитокіну. НПЗП сприяють інтенсифікації синтезу факторів росту, включаючи трансформуючий фактор росту 1, інгібують деградацію агрекану і, тим самим, уповільнюють катаболізм хряща, нейтралізують дію металлопротеїназ і гальмують апоптоз хондроцитів [37, 45].

Вплив мелоксикаму на хрящову тканину активно вивчався в експерименті та клінічній практиці. Численні дослідження *in vitro* показали, що він підвищує синтез протеогліканів в експлантаті хряща, отриманого від хворих із різним ступенем тяжкості ОА, а також гальмує апоптоз хондроцитів [27, 37]. Цей препарат не викликає експресію прозапальних цитокінів, насамперед ІЛ-1. Таким чином, мелоксикам можна вважати не хондронейтральним засобом, як вважали раніше, а НПЗП із виразною хондропротективною дією. Зазначені властивості препарату отримали підтвердження і в клінічних дослідженнях.

Тривале (18 міс.) лікування хворих на ОА парацетамолом, хондроїтину сульфатом, глікозаміну сульфатом і мелоксикамом показало, що істотне прогресування захворювання за даними рентгенологічного дослідження та магнітно-резонансної томографії (МРТ) спостерігалось у хворих, які приймали простий анальгетик – парацетамол. Подальше звуження суглобової щілини спостерігалось й у хворих, які лікувалися структурними аналогами хряща, хоча достовірно меншою мірою, ніж при лікуванні парацетамолом. Ефективність мелоксикаму, обумовлена за індексами WOMAC і Лекена, і, що більш важливо, за результатами динамічного вивчення даних рентгенологічного дослідження та МРТ, виявилася майже такою ж, як і при лікуванні хондропротективними препаратами [5].

Таким чином, мелоксикам має виразну проти-запальну та анальгетичну дію, відрізняється гарною переносимістю. Ці властивості сприяли його впровадженню в комплексну терапію багатьох ревматичних захворювань. Особливо цікавим видається вплив мелоксикаму на гіаліновий хрящ, що дозволяє розглядати його як потенційний хондропротективний і доступний засіб.

Мелоксикам використовують не лише перорально, але й парентерально, а також використовують ректальне введення свічок.

Як зазначалось вище, основними критеріями, які визначають ефективність використання НПЗП, є ефективність, безпека й доступність за ціною. Саме цим високим критеріям відповідають препарати національної фармацевтичної індустрії, які випускаються ПАТ «Фармак» – Ремесулід® (німесулід) та Ревмоксикам® (мелоксикам).

Ремесулід® випускається в таблетках у дозі 100 мг, Ревмоксикам® у таблетках по 7,5 і 15 мг, розчині для ін'єкцій 1%-1,15 мл та у свічках у дозі 15 мг. Застосування свічок може бути найбільш доцільним при супутній патології органів малого тазу, гінекологічній патології або після оперативних втручань [1].

Таким чином, в арсеналі лікаря загальної практики чи лікаря ревматолога є доступні за ціною та високоефективні вітчизняні медикаментозні засоби для усунення гострого й хронічного суглобового болю.

Список літератури знаходиться в редакції

Надійшла до редакції 10.01.2014

THE ACUTE AND CHRONIC ARTICULAR PAIN: THE OPTIMIZATION OF THERAPY IN GENERAL PRACTICE BY USING NON-
STEROID ANTI-INFLAMMATORY DRUGS
I.P. Katerenchuk, T.I. Yarmola

Summary

The provided analyses evaluates that the treatment of acute and chronic articular pain has its own features. Nimesulide is preferred for the treatment of acute articular pain and meloxicam is preferred for the treatment of chronic articular pain when choosing from the group of the most effective and safe non-steroidal anti-inflammatory drugs.

Keywords: articular pain, nimesulide, meloxicam.

*А.М. Харламова, Е.В. Лазарева,
А.С. Мельниченко, Г.А. Городник*

*Донецкое областное клиническое
территориальное медицинское
объединение*

ДИАЛИПОН В КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ У ПАЦИЕНТОВ С ОСТРЫМИ НАРУШЕНИЯМИ МОЗГОВОГО КРОВООБРАЩЕНИЯ ПО ИШЕМИЧЕСКОМУ ТИПУ

Резюме

В работе представлены результаты изучения эффективности и безопасности препарата Диалипон® производства ПАТ «Фармак» в комплексе интенсивной терапии 345 больных в остром периоде ишемического инсульта в возрасте от 40 до 75 лет. Сравнительный анализ проводили до и после лечения, используя модифицированную шкалу Рэнкина и шкалу инсульта Национального института здоровья. Применение Диалипона эффективно влияет на динамику неврологического статуса пациентов, ускоряя регресс неврологической симптоматики, сокращая период госпитализации, улучшая качество выживания, уменьшая инвалидизацию и смертность пациентов. В более поздних сроках применения Диалипон® улучшал показатели нейропсихологического статуса пациентов.

Ключевые слова

Ишемический инсульт, интенсивная терапия, Диалипон®.

Современные данные о патофизиологии острой церебральной недостаточности (ОЦН) различного генеза свидетельствуют об общности механизмов их развития, что сопровождается нарушением целостности клеток и разрушением тканей. Последовательность механизмов клеточного повреждения включает эксайтоксичность, нарушения кальциевого гомеостаза, оксидантный стресс, выработку свободных радикалов, апоптоз и воспаление [5]. При ишемическом повреждении (ОНМК) нарушается метаболизм головного мозга и нарастает количество перекисных соединений липидов, вызванных как стресс-реакцией, так и нарушениями центральной гемодинамики и кислородного режима мозговых тканей, особенно зоны пинумбры. Параллельно резко подавляется одна из важнейших защитных реакций мозга – его общая антиоксидантная активность. Накопление токсических продуктов вследствие деструктивных процессов приводит к вторичной активации перекисного окисления липидов (ПОЛ) и образованию порочного круга повреждений, что может привести к увеличению зоны ишемии, гибели клетки и летальному исходу. Эти изменения сопровождаются нарушением ультраструктуры митохондрий клеток мозга и, соответственно, нарушением его энергетического обмена. Рост перекисных соединений в мозге приводит также к нарушению обмена биогенных аминов, так как он сказывается

на активности моноаминоксидазы мозга – фермента, которому принадлежит ключевая роль в дезаминировании важнейших нейромедиаторов и биогенных аминов [1]. Головной мозг, исключительно богатый липидными образованиями, особенно чувствителен к активации ПОЛ, которой способствует интенсификация липолиза и выброс катехоламинов в результате стресс-реакции. В условиях нарушения жиरोобразующих процессов при неполном восстановлении кислорода происходит образование высокоактивных, а потому токсичных, свободных радикалов или продуктов, их генерирующих. Основным фактором, повреждающим митохондриальные, плазматические и микросомальные мембраны, является высокоактивный гидроксильный радикал ОН. Увеличение гидроксильных радикалов сопровождается повышением проницаемости ГЭБ, длительным спазмом сосудов, увеличением зоны ишемии (некроза), срывом церебральной ауторегуляции, а также прогрессированием постишемического отека и набухания головного мозга.

Проблема лечения больных ОЦН, находящихся в критическом состоянии, остается одной из наиболее актуальных и трудных в современной интенсивной терапии (ИТ). Это объясняется все возрастающей распространенностью такой патологии, высоким процентом инвалидизации и значительной смертностью [3, 5].

Недостаточно глубокое знание процессов перекисидации, изменения ГЭБ и детоксикации сни-

жает эффективность проводимой патогенетической терапии. Все это диктует необходимость поиска новых методов лечения. Современный подход к ИТ предполагает применение первичной и вторичной церебропротекции [5]. К методам первичной церебропротекции относятся стабилизация гемодинамики, адекватная оксигенация (ИВЛ), адекватная перфузия, как головного мозга, так и тканей организма. К методам вторичной церебропротекции относятся препараты, улучшающие энергетический обмен клеток, обладающие метаболическим, трофическим, антиоксидантным и антигипоксическим действием. Научный и практический интерес представляет применение с лечебной целью препарата α -липоевой кислоты (АЛК), которая выступает как коэнзим в окислительном декарбоксилировании альфа-кетокислот; играет важную роль в энергетическом обмене клетки [2, 3]. Альфа-липоевой кислоте присущи антиоксидантные и антиоксидантные свойства, она также способна восстанавливать иные антиоксиданты. В амидной форме (липоамид) является эссенциальным кофактором мультиэнзимных комплексов, катализирующих декарбоксилирование альфа-кетокислот в цикле Кребса, облегчая таким образом, превращение молочной кислоты в пировиноградную с последующим декарбоксилированием последней, способствует ликвидации метаболического ацидоза [1]. Липоевая кислота играет важную роль в липидном обмене: обладает положительным липотропным действием, облегчая перенос ацетата и жирных кислот из цитозоля в матрикс митохондрий для последующего окисления за счет повышения выработки коэнзима А; сдвигает спектр липидов крови в сторону ненасыщенных жирных кислот, понижает содержание холестерина и насыщенных жирных кислот в крови, предотвращая развитие атеросклероза; мобилизует жир из жирового депо организма с последующей его утилизацией в энергетическом обмене. АЛК усиливает усвоение аминокислоты глицин, синтез глюкозы и белка в печени. Липоевая кислота может существовать в окисленной (-S-S-) и восстановленной (SH-) формах, благодаря чему реализуются ее коферментные и антиоксидантные функции. Восстановленная форма, дигидролипоевая кислота (ДГЛК) служит донором электронов для восстановления других антиоксидантов (витамин С, витамин Е, глутатион), а в условиях массивного окисления мембран осуществляет рецикл витамина Е при его истощении [1]. АЛК повышает интра- и экстрацеллюлярный уровни глутатиона в Т-клеточных культурах, эритроцитах человека, глиальных клетках и лимфоцитах периферической крови. Дигидролипоеат вызывает также снижение внутриклеточной концентрации железа (2^+), предотвращая его участие в ПОЛ. АЛК и ДГЛК захватывают свободные радикалы: эффективно нейтрализуют пероксильный и гидроксильный радикалы, а также радикал

кислорода. Более того, АЛК образует комплексы с марганцем, цинком, кадмием, свинцом, кобальтом, никелем, выводит из тканей ртуть, медь и мышьяк. Все вышеперечисленные реакции лежат в основе протективного действия ДГЛК и обеспечивает ее лечебный эффект [2, 3].

Первоначально АЛК применялась при различных заболеваниях печени [2]. В экспериментах на животных показано, что при применении АЛК наблюдается ее равномерное распределение во всех структурах ЦНС и периферических нервах. Таким образом, учитывая основные биологические свойства (декарбоксилирование альфа-кетокислот (энергообеспечение клетки и профилактика развития кетоацидоза); снижение концентрации жирных кислот, общего холестерина и его эфиров в плазме; антиоксидантный эффект (связывание свободных радикалов, свободного тканевого железа, восстановление глутатиона); подавление синтеза оксида азота гепатоцитами (профилактика и купирование реологических расстройств и сосудистых нарушений); радиопротекторное действие), патогенетически обоснованным является включение АЛК в протокол базовой терапии для лечения ОЦН, в частности, ишемического инсульта (ИИ) [4].

Цель исследования – изучение эффективности и безопасности препарата Диалипон® производства компании «Фармак» в комплексе интенсивной терапии больных ИИ.

Материалы и методы

Наше исследование проводилось на базе отделений ДОКТМО: неврологического и нейрохирургической интенсивной терапии. У больных с кардиальной патологией, требующей ограничения инфузионной терапии, применяли лекарственную форму Диалипон® Турбо во флаконах по 50 мл готового раствора.

Под наблюдением находилось 345 больных в остром периоде ишемического инсульта в возрасте от 40 до 75 лет. Все пациенты были разделены на две группы. Контрольную группу составили 170 человек в возрасте от 40 до 75 лет (102 женщины, из которых 76 в возрасте 60-75 лет и 26 в возрасте 40-59 лет, и 68 мужчин, из которых 40 в возрасте 40-59 лет и 39 в возрасте 60-75 лет). Полушарные инсульты перенесли 105 больных, стволые – 65. ИТ проводилась по протоколу, включающему сосудистые, антиагрегантные, противоотечные, блокаторы БАВ, нейротрофические средства, ноотропы. Пациенты основной группы – 175 человек (115 женщин, из которых 38 в возрасте 40-59 лет, и 77 в возрасте 60-75 лет; 60 мужчин, из которых 18 в возрасте 40-59 лет и 42 в возрасте 60-75 лет). Полушарные инсульты перенесли 112 человек, стволые – 63. Пациенты основной группы, помимо базовой терапии, получали Диалипон® в дозе 600-1800 мг/сут. 20-60 мл Диалипона смешивали с 200 мл 0,9% раствора натрия хлорида и вводили на протяжении 20-30 минут внутривенно капель-

но, либо по показаниям вводился готовый раствор Диалипон® Турбо в количестве 50-150 мл. Курс лечения на протяжении 2-х недель с последующим переходом на пероральный прием Диалипона.

Всем больным было проведено клинико-неврологическое обследование, включающее определение глубины комы (шкала ком Глазго – ШКГ, шкала NIHSS), оценка функционального состояния больного после инсульта (шкала Рэнкина, индекс Бартел), электроэнцефалография (ЭЭГ), реоэнцефалография (РЭГ), ультразвуковая транскраниальная доплерография (УЗДГ), осмотр окулиста до начала применения Диалипона и после, компьютерная томография (КТ) головного мозга, мониторинг основных жизненно важных показателей – электрокардиограмма (ЭКГ), частота сердечных сокращений (ЧСС), артериальное давление (АД), температура, частота дыхания (ЧД) [6].

Сравнительный анализ проводили до и после лечения. Анализируемые группы сравнивали по этиологическим факторам, полу, возрасту, тяжести состояния больного при поступлении, используя модифицированную шкалу Рэнкина и шкалу инсульта Национального института здоровья, при этом значительных различий между группами выявлено не было.

Результаты и их обсуждение

В 1-е и последующие сутки инсульта обследованные группы были сопоставимы по основным жизненно важным показателям (АД, пульс, температура тела и др.). Значимые различия в основных лабораторных показателях, которые исследовались на 1-е и 10-е сутки, также не были обнаружены в исследуемых группах и находились в пределах допустимой нормы.

В основной группе при поступлении ясное сознание отмечалось в 85% случаев; оглушение глубокое – в 10% случаев, сопор – в 5% случаев.

Средние значения уровня сознания по шкале комы Глазго – $14,55 \pm 0,25$ балла. На 10-е и 28-е сутки у всех больных данной группы отмечалось ясное сознание (100%). Средние значения уровня сознания по шкале комы Глазго – $15,0 \pm 0,0$ балла.

В контрольной группе при поступлении ясное сознание отмечалось в 80% случаев; оглушение умеренное – в 10% случаев; оглушение глубокое – в 10% случаев. Средние значения уровня сознания по шкале комы Глазго – $14,65 \pm 0,19$ балла. На 10-е и 28-е сутки у всех больных данной группы отмечалось ясное сознание в 90% случаев; кома 1 – в 10% случаев, до 28-х суток отмечалось 2 смертельных исхода (10%).

Средние значения уровня сознания по шкале комы Глазго на 10-е сутки – $14,25 \pm 0,53$ балла, на 28-е сутки – $13,50 \pm 1,06$.

В клинической картине на фоне проводимой терапии отмечалось регрессирование неврологической симптоматики (табл. 1, 2).

На основании приведенных таблиц видно: во всех случаях в основной группе на фоне проводимой терапии наблюдалось улучшение состояния по сравнению с контрольной группой, где ухудшение состояния отмечалось в 10% случаев. В основной группе в 70% случаев было полное восстановление неврологического дефицита (нарастание мышечной силы до 5 баллов, полное восстановление нарушенной речи), а в контрольной группе – всего в 40% случаев.

При анализе тяжести состояния больных и выраженности неврологических симптомов с помощью шкалы NIHSS была выявлена динамика неврологического дефицита и улучшение общего состояния больных на 10-е и 28-е сутки в основной группе $5,50 \pm 1,59$ балла и $3,20 \pm 0,38$ балла соответственно, а в контрольной группе показатели были равны $7,25 \pm 1,08$ балла на 10-е сутки и $6,90 \pm 1,64$ балла на 28-е сутки (табл. 3).

В группе, получавшей Диалипон® установлено уменьшение балла по модифицированной шкале Рэнкина к 10-м суткам инсульта до $1,45 \pm 0,59$ балла по сравнению с контрольной группой – $2,20 \pm 0,34$ балла. Данные различия сохранились и к 28-м суткам и составили $0,95 \pm 0,19$ балла и $1,60 \pm 0,37$ балла соответственно (табл. 4).

На 28-е сутки заболевания между группами отмечались достоверные различия ($p < 0,05$) в степени функционального восстановления по индексу Бартел: основная группа – $90,25 \pm 2,31$; контрольная группа – $78,25 \pm 6,88$, а анализ смертности продемонстрировал следующие результаты: в основной группе – 3,8% к 28-м суткам; в контрольной группе

Таблица 1. Двигательные нарушения

Мышечная сила (баллы)	Основная группа (%)		Контрольная группа (%)	
	При поступлении	На 10-е и 28-е сутки	При поступлении	На 10-е и 28-е сутки
Гемиплегия	5	0	0	10
1,0-1,5	5	0	0	0
2,0-2,5	10	0	30	0
3,0-3,5	30	5	20	15
4,0-4,5	25	25	15	35
5,0	25	70	35	40

Таблица 2. Речевые нарушения

Речевые нарушения	Основная группа (%)		Контрольная группа (%)	
	При поступлении	На 10-е и 28-е сутки	При поступлении	На 10-е и 28-е сутки
Дизартрия	20	0	25	15
Моторная афазия	10	0	-	-
Элементы афатических нарушений	0	15	10	5
Без речевых нарушений	70	85	65	80

Таблица 3. Динамика неврологических симптомов по шкале инсульта Национального института здоровья

Шкала NIHSS	Основная группа	Контрольная группа
1-е сутки	9,05±0,94	8,1±0,75
10-е сутки	5,5±1,59	7,25±1,08
28-е сутки	3,2±0,38	6,9±1,64

Таблица 4. Динамика неврологических симптомов по модифицированной шкале Рэнкина

Шкала NIHSS	Основная группа	Контрольная группа
1-е сутки	2,95±0,27	2,9±0,27
10-е сутки	1,45±0,59	2,2±0,34
28-е сутки	0,95±0,19	1,6±0,37

– 10% к 28-м суткам на фоне нарастания отека и вторичной компрессии структур головного мозга (неврологических осложнений), присоединения пневмонии и других терапевтических осложнений.

Таким образом, после проведения полного курса лечения у пациентов с ОНМК в обеих группах летальность составила соответственно: в контрольной группе 26,3%, в основной группе 21,6%. У остальных больных отмечена положительная динамика в неврологическом статусе в виде восстановления сознания, у подавляющего большинства больных (309 человек), уменьшения мнестических нарушений, увеличения объема оперативной памяти, регресса неврологического дефицита (улучшение двигательной активности, восстановление речевых нарушений, глотания). 58% больных основной группы были переведены в неврологическое отделение в ясном сознании и со значительным регрессом неврологической симптоматики с дальнейшим переходом на пероральную форму Диалипона.

У больных основных групп стабильный регресс очаговой симптоматики проходил значительно быстрее, чем в контрольных группах, в среднем в 1,6 раза. У 139 больных (все ранее перенесли полушарные инсульты) восстановление двигательных нарушений произошло полностью. У 98 больных констатируется хорошее восстановление функций (значительное уменьшение выраженности гемипарезов, при полушарных инсультах и уменьшение головокружений, регресс бульбарного синдрома при стволовых инсультах), у 17 больных отмечены минимальные улучшения в неврологическом и нейропсихологическом статусах. У большей части больных положитель-

ный эффект развивался постепенно на 2-4-е сутки комплексной терапии с применением Диалипона и выражался в уменьшении спастичности, некотором нарастании силы в пораженных конечностях, в уменьшении выраженности нарушений двигательной и тактильной чувствительности. Положительная динамика обычно нарастала в течение 2 недель и устойчиво сохранялась.

У 145 человек с ОНМК положительная динамика развивалась в первые сутки: несколько уменьшилась спастичность и регрессировали чувствительные нарушения. В течение последующей недели позитивные сдвиги наблюдались в двигательной и вегетативной сферах.

По данным ЭЭГ отмечено уменьшение выраженности изменений биоэлектрической активности мозга, дисфункции стволовых структур, снижение мощности медленноволновой активности. Менее отчетливая положительная динамика прослеживается по данным РЭГ и УЗДГ. По данным КТ головного мозга, положительная динамика в виде уменьшения очага ишемического инсульта отмечена у всех больных с инсультами в каротидном бассейне (в контрольной группе КТ, проведенная в аналогичные сроки, выявила положительную динамику лишь у 76% больных).

В случае применения Диалипона, ни у одного больного нежелательных побочных эффектов, непереносимости или других межлекарственных взаимодействий не наблюдалось.

Выводы

Таким образом, применение Диалипона в комплексном лечении больных с ИИ эффективно влияет на динамику неврологического статуса пациентов, ускоряя регресс неврологической симптоматики, сокращая период госпитализации, улучшая качество выживания, уменьшая инвалидизацию и смертность пациентов. В более поздних сроках применения Диалипон® улучшал показатели нейропсихологического статуса пациентов.

Применение Диалипона не вызывало нежелательных побочных эффектов, препарат хорошо переносился пациентами всех возрастных групп, хорошо сочетался с другими препаратами и не вызвал межлекарственных взаимодействий. Удобен и хорошо сочетается с различными методами лечения. Таким образом, применение Диалипона или Диалипона Турбо может быть рекомендовано к включению в протокол базовой терапии для лечения ИИ.

Список использованной литературы

1. Березов Т.Г., Коровкин Б.Ф. Биологическая химия. - М: Медицина. - 1990.
2. Казачок Н.Н., Селюк М.Н. Применение липоевой кислоты в клинической практике. - Мистецтво лікування. - 2003. - №5.
3. Чуканова Е.И., Соколова Н.А. Эффективность тиоктацида при лечении больных дисциркуляторной энцефалопатией. Кафедра неврологии и нейрохирургии лечебного факультета Российского ГМУ. - Москва. - 2001.
4. Харламова А.М., Лазарева Е.В., Чепига Е.Л., Городник Г.А. Применение диалипона в комплексной терапии у пациентов с острой церебральной недостаточностью. - Съезд анестезиологов. - Киев, 2009.
5. Ельский В.Н., Кардаш А.М., Городник Г.А. Патифизиология, диагностика и интенсивная терапия тяжелой черепно-мозговой травмы / под редакцией Черня В.И. - Донецк, 2004.
6. Гулев Д.В., Гулева М.В. Шкалы в клинической неврологии. - Киев. - 2008.

Надійшла до редакції 15.01.2014

ГОЛОВНА ПОДІЯ РОКУ ДЛЯ ФАХІВЦІВ ГАЛУЗИ ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я

IMF V МІЖНАРОДНИЙ МЕДИЧНИЙ ФОРУМ

5 років

ІННОВАЦІЇ В МЕДИЦИНІ – ЗДОРОВ'Я НАЦІЇ

14–16 жовтня 2014 року



КИЇВ
ЕКСПО
ПЛАЗА



ufi

Україна, Київ,
вул. Салютна, 2-Б

За підтримки:

- Кабінету Міністрів України
- Конфеду Верховної Ради України з питань охорони здоров'я
- Міністерства охорони здоров'я України
- Міністерства охорони здоров'я АР Крим
- Державної служби України з лікарських засобів

Організатори:



Співорганізатори:



Генеральний партнер: **TOSHIBA**
Leading Innovation >>>

Соціальний партнер: **Міжнародний центр розвитку України**

Міжнародні партнери: **TURKEL FAIR ORGANIZATION**

Партнери:



III МІЖНАРОДНИЙ МЕДИЧНИЙ КОНГРЕС*

«Впровадження сучасних досягнень медичної науки в практику охорони здоров'я України»

* Конгрес внесено до «Реєстру з'їздів, конгресів, симпозіумів та науково-практичних конференцій, які проходять у 2014 році», затвердження МОЗ України та НАМН України

50 | науково-практичних заходів

! | передбачена видача сертифікатів

600 | українських та зарубіжних доповідачів - експертів

практичні майстер-класи, школи, підвищення кваліфікації

16 000 | фахівців

весь спектр обладнання, техніки, інструментарію для медицини

400 | компаній учасниць з 20 країн

всесвітньо відомі бренди, нові торгові марки



Одночасно з Форумом відбудеться
III МІЖНАРОДНА ВИСТАВКА МЕДИЧНОГО ТУРИЗМУ, SPA&WELLNESS

Міжнародні інформаційні партнери: labor&more, medicalsports network, CanBiotech, Trade+Wind, Proven Trade Contacts, Medgate, PlodWay, UkraineBusiness night, (PM) EUROMONITOR INTERNATIONAL, Medical Device ASIA, Генеральний стратегічний партнер: ЗАСЛАНСКИЙ, Генеральний інформаційний партнер: ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я, УПРАВЛІННЯ ЗАКЛАДОМ ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я, Генеральний інтернет-партнер: ZDOROV-INFO, Офіційні інформаційні партнери: Therapia, Здоров'я України, ЧАСОПИС МЕДИЦИНА, Фармацевтичний Кур'єр

СТАНЬ ЧАСТИНОЮ МАСШТАБНОЇ МІЖНАРОДНОЇ ПОДІЇ!

З питань участі у Форумі: +380 (44) 526-93-09 @ med@lmt.kiev.ua

З питань участі у Конгресі: +380 (44) 526-92-89 @ congress@medforum.in.ua

www.medforum.in.ua

М.Г. Матюшко¹, О.О. Плетінка¹,
А.В. Тимрієнко², Н.В. Ралець²

¹ Національний
медичний університет
ім. О.О. Богомольця,
² Київська міська
клінічна лікарня №4

ПОСТГЕРПЕТИЧНА НЕВРАЛГІЯ – ПРАВИЛЬНИЙ ДІАГНОЗ ТА ОПТИМАЛЬНЕ ЛІКУВАННЯ (літературний огляд і власні дослідження)

Резюме

Обстежено 86 хворих (38 чоловіків та 48 жінок віком від 20 до 86 років, середній вік – 56,7±9,8), які перебувають на лікуванні в інфекційному відділенні КМКЛ №4 з 2010 по 2013 рік. Вивчено анамнез захворювання, проведено клініко-неврологічне обстеження. Огляд хворих здійснювали на момент госпіталізації та виписки. Особливу увагу приділяли наявності больового синдрому. У більшості пацієнтів захворювання починалося із загальних інфекційних проявів. Через 2-3 доби після появи пекучого болю на шкірі з'являлося герпетичне висипання. Після лікування (до відлущування кірочок) постгерпетичну невралгію (ПГН) спостерігали у 27 хворих. У більшості пацієнтів захворювання почалося з вираженої невралгії (52 хворих), а герпетичні висипання виникли на 2-гу добу захворювання. Серед 27 хворих із ПГН больовий синдром регресував (на тлі прийому габапентину чи карбамазепіну) протягом 2-3 місяців у 14 пацієнтів, у 13 – залишався протягом 6-12 місяців.

Ключові слова

Постгерпетична невралгія, больовий синдром, частота розвитку, ефективність лікування.

Постгерпетична невралгія (ПГН) – найчастіше ускладнення герпесвірусної інфекції (*Herpes zoster*) [15]. Біль, що продовжується після зникнення висипання й триває більше 3-4 місяців, традиційно трактується як постгерпетична невралгія [11]. Інші дослідники використовують це поняття на більш ранніх стадіях захворювання. Звідси суперечливість відомостей про частоту розвитку ПГН. Як і рівень захворюваності на оперізувальний герпес (ОГ), так і частота ПГН зростає з віком [22]. Наприклад, ПГН (визначалася як больовий синдром протягом одного місяця й довше після зникнення висипання) є відносно незвичним явищем у пацієнтів до 50 років, але вона буває у 50% хворих віком від 60 років і в 75% – після 70 років [4, 5, 10].

ПГН призводить до значних соціальних і економічних втрат [2, 4], що зумовлено втратою пацієнтами працездатності, обмеженнями в повсякденній активності внаслідок вираженого постійного невропатичного болю, який часто резистентний до різних методів терапевтичного впливу. Так, у пацієнтів із діагнованим ОГ: 45% хворих повідомляють про біль, який відчувають щодня, 23% – про біль протягом усього дня, а 42% – про «жахливий», «виснажливий» біль, що часто і є причиною госпіталізації [17]. В одному з досліджень було по-

казано, що 59% пацієнтів, які страждають на ПГН, відчували обмеження в повсякденній активності протягом 16 років і більше [9].

ПГН безпосередньо впливає на:

- 1) фізичний стан – хронічна втома, зниження маси тіла, фізичної активності, інсомнія;
- 2) психічний стан – занепокоєння, тривога, депресія, утруднення концентрації уваги;
- 3) соціальний статус – зниження соціальної активності;
- 4) щоденне функціонування – одягання, прийняття душу, їжа тощо [21].

Збудником ОГ є вірус *Herpes zoster*, який у дитячому віці спричиняє вітряну віспу. Захворювання характеризується везикулярним висипанням і невропатичним болем. Епізод вітряної віспи в дитинстві дає імунний захист від повторного спалаху герпетичної інфекції на 40-50 років. Протягом цього часу віруси можуть залишатися в організмі. Після первинної інфекції вірус через чутливі корінці поширюється в спинномозковій або краніальній ганглії, де й перебуває в латентному стані [25]. Протягом цього часу він не розмножується, отже, не є патогенним. Зниження імунітету до реактивації вірусу, вірусної реплікації і є чинником прояву ОГ [3, 7, 13]. За ходом відповідного нерва з'являється характерне везикулярне висипання, яке поступово перетворюється на кірочки, що зберігаються в середньому до 4 тижнів. Після зникнення висип-

пання в 10-20% осіб зберігається сильний біль за напрямком ураженого нерва [1]. Це і є постгерпетична невралгія.

На ОГ можуть захворіти лише ті, хто переніс вітряну віспу. Але певні групи людей більше схильні до розвитку ПГН. Передвісниками цього можуть бути:

- вік – можливість розвитку ПГН вища у старшій віковій групі (більше 50% всіх пацієнтів із ПГН старші за 60 років, 75% хворих із зазначеною патологією припадає на вікову групу старших за 75 років; половина всіх пацієнтів із ПГН старших за 60 років відчуває постійний біль більше 6 місяців, і лише 10% – у віці 30-50 років [26];
- жіноча стать;
- локалізація висипань – симптоми невралгії більш виражені, якщо висипання були в ділянці чола або очей;
- супутня патологія, що супроводжується пригніченням імунітету (після хіміотерапії або прийому імунодепресантів), гострі вірусні інфекції або захворювання типу СНІД [16].

ПГН викликає дифузне запалення периферичного нерва, ганглія, заднього корінця і, у деяких випадках, спинного мозку. Протягом тривалого часу після завершення гострої інфекції зберігаються симптоми хронічного запалення периферичних нервів, неврологічного дефіциту в зоні іннервації заднього корінця, що зумовлене частковим руйнуванням аксонів і демієлінізацією ураженого нерва, що супроводжується чутливими розладами (дизестезія, алодинія та гіпералгезія) [12]. Поява невропатичного болю також зумовлена порушенням взаємодії ноцицептивних й антиноцицептивних систем, механізмів контролю збудливості ноцицептивних нейронів у ЦНС [18].

Симптоми ПГН варіюють залежно від індивідуальних особливостей людини та зустрічаються тільки в ділянці тіла, що уражена *Herpes zoster*:

- а) у 50% пацієнтів – на тулубі;
- б) у 20% – на голові;
- в) у 30% – на кінцівках (15% на руках і 15% на ногах).

Основні прояви ПГН: біль; затерпання, поколювання, свербіж; головний біль, якщо оперізувальний лишай локалізований на голові або обличчі; рідко – слабкість м'язів або параліч внаслідок пошкодження нерва, що іннервує певний м'яз.

Неврологи виділяють три варіанти болю у хворих із ПГН (частота їх приблизно однакова):

1. Біль постійний, тиснучий або пекучий, глибокий.
2. Біль за типом удару струмом – раптовий, періодично повторюється, стріляючого або колючого характеру.
3. Алодинія – з'являється при щонайменшому дотику (іноді досить торкання одягом) і відрізняється відчуттям поверхневого печіння, яке часто має виражений характер.

Пацієнти зазвичай описують больові відчуття як безперервні напади гострого, пульсуючого або

пекучого болю, який нерідко не дає їм заснути вночі. У половині випадків біль йде за напрямком міжреберних нервів. Він поширюється від хребта паралельно напрямку ребер на передню поверхню грудної клітки. Як правило, носить односторонній характер. Рідше біль при ПГН поширюється на кінцівки. У більшості випадків біль зберігається близько року після перенесеного ОГ, іноді він може зберігатися роками й навіть протягом усього життя, впливаючи на повсякденне життя людини.

Діагноз ПГН виставляється виключно на підставі стійких больових відчуттів після перенесеного ОГ, при цьому відносно критеріїв часу, що використовуються для діагностики, єдиної думки немає. Найчастіше ПГН визначають як біль, що зберігається більше 3-4 місяців (один місяць загоєння ураженої шкіри й три місяці больового синдрому). Часто вчені використовують це поняття в ранніх стадіях захворювання. У випадках визначення ПГН як болю, що зберігається протягом 3-4 тижнів після загоєння висипання, поширеність його становить 8%. Якщо біль зберігається протягом 2 місяців, його частота складає 4,5% [8]. Постійний біль протягом 1 місяця після висипання відчували до 15% нелікованих пацієнтів, і близько 25% (4% від загальної кількості) пацієнтів відзначають збереження болю протягом року [19].

Лікувальна тактика при ОГ включає два основних напрямки: протівірусну терапію й купірування невропатичного болю. Ця тактика відноситься як до гострого періоду захворювання, так і до стадії ПГН.

Протівірусна терапія найбільш ефективною є при застосуванні протягом перших 72 годин з моменту появи висипань [23]. Найбільш широке застосування знайшли такі специфічні протигерпетичні препарати, як ацикловір, фамцикловір і валацикловір, які, будучи нуклеозидними аналогами, блокують вірусну реплікацію [1]. Ці препарати зменшують тяжкість, тривалість *Herpes zoster* і сприяють попередженню ПГН, особливо при ранньому призначенні [24].

Протівірусну терапію необхідно призначати в адекватній дозі, з обов'язковим парентеральним введенням препаратів, особливо у важких випадках, що розвинулись на тлі порушень імунної системи.

Можливе також сумісне використання протівірусної терапії і глюкокортикостероїдів [27]. Виявлено, що така комбінація ефективніша від монотерапії протівірусними препаратами, особливо для лікування гострого болю і корекції різних аспектів якості життя пацієнтів. Комбінація ацикловір + преднізолон значно швидше усуває гостру невралгію і повертає пацієнта до звичайної життєдіяльності, але істотно не впливає на перебіг ПГН, тобто вона найбільш показана в гострому періоді в старших вікових групах для терапії гострого больового синдрому [18].

Купірування невропатичного болю. Як керів-

ництво з лікування невропатичного болю при ПГН слід використовувати рекомендації, прийняті на IX конгресі Європейської федерації неврологічних товариств (EFNS) у вересні 2005 р. в Афінах.

Препарати з доведеною ефективністю (клас А) – терапія першої лінії:

1) антиконвульсанти: габапентин 1200-3600 мг/день і прегабалін 150-600 мг/день; ефективнішою є комбінація габапентину та морфіну, ніж їх роздільне застосування;

2) трициклічні антидепресанти (нортриптилін, амітриптилін) – індивідуальні дози 10-250 мг/день під контролем їх концентрації в плазмі крові;

3) лідокаїн 5% місцево – до трьох пластирів на день (особливо для літніх людей);

4) селективні інгібітори зворотнього захоплення норадреналіну (C133H):

- венлафаксин 200-225 мг/день;
- дулоксетин (Xerisar) 60-120 мг/день.

Терапія другої лінії (клас В):

1) опіюїди (оксикодон 40-60 мг/день, трамадол), C133H, ламотриджин;

2) антиаритмічні препарати (мексилетин 450-750 мг/день, має побічні ефекти з боку серця і шлунково-кишкового тракту), капсаїцин, C133H (пароксетин, флуоксетин, циталопрам).

З лікувальною метою також використовують фізіотерапевтичні методи лікування. Вони допомагають зменшити біль, зняти запалення. Застосовуються різні методики (у тому числі і черезшкірна електростимуляція).

ЛФК допомагає відновити еластичність зв'язок і м'язів. Вправи можуть проводитися як на тренажерах, так і у вигляді гімнастики.

Голкорексфлексотерапія – цей метод досить ефективний для відновлення провідності і зменшення больового синдрому.

Профілактика. Велике значення має раннє лікування ОГ. Призначення протівірусних засобів (ацикловір, валацикловір, фамцикловір), розпочате протягом 2-3 днів після появи висипань, допомагає зменшити симптоматику і мінімізує ризик появи ПГН.

Важливим фактором профілактики є вакцинація. В Україні щеплення від вітрянки є рекомендованим, у той час як у США його внесли в календар обов'язкових щеплень з 1995р, і з 1999 р. відзначається різке зниження захворюваності [14].

Вакцина проти вірусу вітряної віспи (Varivax) використовується в дитячому віці, але також може бути рекомендована для дітей старшого віку і дорослих, які не хворіли вітряною. Ця вакцина не гарантує попередження вітрянки чи ОГ, але може зменшити тривалість і вираженість симптомів, зменшує ризик розвитку ПГН. Отримані в США дані підтверджують ефективність загальної вакцинації від вітряної віспи [20].

Вакцина проти оперізувального герпесу (Zostavax) може призначатися особам старшим за 60 років, які перенесли вітряну віспу, але не ОГ.

Мета роботи – визначити частоту розвитку ПГН та методику лікування пацієнтів із цим захворюванням.

Матеріали та методи

Під нашим спостереженням перебували 86 хворих (38 чоловіків та 48 жінок віком від 20 до 86 років, середній вік – 56,7±9,8), які проходили лікування в 2010-2013 роках в інфекційному відділенні КМКЛ №4. Гангліоніт гассерового вузла мав 31 хворий, гангліоніт на шийному рівні – 24, на грудному – 23, на попереково-крижовому – 8 хворих. Пацієнтів працездатного віку (20-60 років) було 39, віком від 61 до 80 – 31, понад 80 років – 16 хворих.

Вивчено анамнез захворювання, проведено клініко-неврологічне обстеження. Огляд хворих здійснювали на момент госпіталізації та виписки. Особливу увагу приділяли наявності больового синдрому. Інтенсивність болю визначали за допомогою візуальної аналогової шкали (ВАШ), де біль від 1 до 3 балів визначали як легкий, від 4 до 7 – інтенсивний, від 7 до 10 – дуже інтенсивний (нестерпний).

Результати та їх обговорення

У більшості пацієнтів захворювання починалося із загальних інфекційних проявів. На цьому тлі хворі відзначали появу болю, найчастіше пекучого характеру, на шкірі та свербіж у тих місцях, де через 2-3 доби виникало герпетична висипання.

Після проведеного курсу лікування (до відлущування кірочок) ПГН спостерігали у 27 хворих. Детальний аналіз динаміки больового синдрому у хворих із ПГН засвідчив, що в більшості пацієнтів захворювання почалося з вираженої невралгії (52 хворих), а герпетичні висипання виникла на 2-гу добу захворювання.

З метою знеболення призначали протисудомні препарати – карбамазепін та його аналоги, прийом цих препаратів починали з 100 мг 2 рази на добу, поступово підвищуючи дозу до мінімально ефективної, максимальна добова доза – 1200 мг.

Важливими для прогнозу виявилися строки початку протиневралгічної терапії – лише 12 пацієнтів почали прийом карбамазепіну в день госпіталізації, решта – на 2-5-ту добу перебування в стаціонарі.

За умови ураження гассерового вузла найкращу ефективність виявив препарат габапентин у дозі 300 мг двічі на добу, знеболювальний ефект починався з наступної доби лікування та не потребував збільшення дози препарату.

Серед 27 хворих з ПГН больовий синдром регресував (на тлі прийому габапентину чи карбамазепіну) протягом 2-3 місяців у 14 пацієнтів, у 13 – залишався протягом 6-12 місяців. Ці хворі продовжували прийом габапентину по 600 мг на добу.

Було зауважено хороший знеболювальний ефект від внутрішньом'язових ін'єкцій вітаміну B₁₂ у дозі 1000 мг.

У комплексному лікуванні також використовували нейропротектори, судинні препарати, транквілізатори та антидепресанти.

Висновки

ОГ є поширеним захворюванням, трапляється серед осіб різних вікових груп. У більшості пацієнтів захворювання розпочинається з вираженої

невралгії (за нашими даними в 60,4% випадків).

За наявності вираженого больового синдрому при ОГ необхідно невідкладно починати специфічну протиневралгічну терапію препаратами карбамазепіну, а в разі ураження гассерового вузла – габапентину для запобігання розвитку хронічної постгерпетичної невралгії.

Список використаної літератури

1. Волкова Л.І. Сучасні аспекти лікування та профілактики постгерпетичної невралгії. [Електронний ресурс]. - Режим доступу: URL: <http://mediclab.com.ua/index.php?newsid=14878>. - Назва з екрана.
2. Кононенко В.В., Руденко А.О., Чепкий Л.П. та ін. Герпетичний енцефаліт у дорослих (клініка, діагностика та інтенсивна терапія): Методичні рекомендації. - К., 2003. - 40 с.
3. Лебедюк М.Н. Клинико-эпидемиологические особенности опоясывающего лишая. Определение эффективности препарата Гевиран в комплексной терапии этой патологии // Укр. Журн. дерматол., венерол., косметол. - 2005. - № 1. - С. 50-54.
4. Матюшко М.Г., Мяловицька О.А., Мельник В.С., Волевач Л.О., Ласкаржевська Н.М., Трейтяк В.С. Особливості клінічного перебігу оперізального герпесу та післягерпетичної невралгії у хворих різного віку // Укр. неврол. журн. - 2011 - №1. - С. 56-60.
5. Сельникова О.П. и др. Роль вируса Herpeszoster в патологии человека, пути специфической профилактики // Укр. журн. дерматол., венерол., косметол. - 2003. - №1(8). - С. 10-16.
6. Appelbaum E., Kreps S.J., Sunshine A. Herpes zoster encephalitis // Am. Journal of Medicine. - 1962. - Vol. 32. - P. 25-31.
7. Awan A.R., Bacon T.H. The pathogenesis of HSV-1, HSV-2 and V. zoster penciclovir or aciclovir-selected TK mutants in the zosteriform murine infection model. - Amsterdam: Antiviral Research, 1999. - P. 63.
8. Choo P., Galil K., Donahue J. et al. Risk factors for postherpetic neuralgia // Arch Intern Med. - 1997. - Vol. 157. - P. 1217-1224.
9. Davies L., Cossins L., Bowsher D., Drummond M. The cost of treatment for postherpetic neuralgia in the UK // Pharmacoeconomics. - 1994. - 6. - 142-148.
10. Dworkin R., Carrington D., Cunningham A. et al. Assessment of pain in herpes zoster: lessons learned from antiviral trials // Antiviral research. - 1997. - №33. - P. 73-85.
11. Dworkin R., Portenoy R. Pain and its persistence in herpes zoster // Pain. - 1996. - №2-3. - P. 241-51.
12. Gharibo C., Kim C. Neuropathic Pain of Postherpetic Neuralgia // Pain medicine news. - December 2011. - P. 84-92.
13. Gilden D., Cohrs R., Mahalingam R. Clinical and molecular pathogenesis of varicella virus infection // Viral Immunol. - 2003. - №3. - P. 243-258.
14. Hambleton S., Gershon A. Preventing varicellazoster disease // Clin Microbiol Rev. - 2005. - Vol. 18. - P. 70-80.
15. Johnson R. Herpes zoster in the immunocompetent patient: management postherpetic neuralgia // Herpes. - 2003. - №2. - P. 38-45.
16. Jung B.F., Johnson R.W., Griffin D.R., Dworkin R.H. Risk factors for postherpetic neuralgia in patients with herpes zoster. // Neurology. - 2004. - Vol. 62. - P. 1545-1551.
17. Katz J., Cooper E., Walther R. et al. Acute pain in herpes zoster and its impact on healthrelated quality of life // Clin Infect Dis. - 2004. - Vol. 39. - P. 342-348.
18. Kost R., Straus S. Postherpetic neuralgia pathogenesis, treatment and prevention // n Engl J Med. - 1996. - Vol. 335. - P. 32-42.
19. Lancaster T., Silagy C., Gray S. Primary care management of acute herpes zoster: systematic review of evidence from randomized controlled trials // Br J Gen Pract. - 1995. - Vol. 45. - P. 39-45.
20. Madhavan S., Rosenbluth S., Amonkar M. et al. Immunization predictors in rural adults under 65 years of age // J Health Care Poor Underserv. - 2003. - Vol. 14. - P. 100-121.
21. Nalamachu S., Morley-Forster P. Diagnosing and managing postherpetic neuralgia // Drugs Aging. - 2012. - №29(11). - P. 863-869.
22. Schmader K. Herpes zoster in the elderly: issues related to geriatrics // Clin. Infect. Dis. - 1999. - №4. - P. 736-739.
23. Sra K.K., Tying S.K. Treatment of postherpetic neuralgia // Skin Therapy Lett. - 2004. - Vol. 9(8). - P. 1-4.
24. Tying S., Beutner K., Tucker B. et al. Antiviral therapy for herpes zoster: randomized, controlled clinical trial of valacyclovir and famciclovir therapy in immunocompetent patients 50 years and older // Arch Fam Med. - 2000. - Vol. 9. - P. 863-869.
25. Weller T.H. Varicella and herpes zoster: a perspective and overview. J Infect Dis 1992; 166: Suppl 1: S1-S6.
26. Whitley R., Weiss H., Gnann J. et al. Acyclovir with and without prednisone for the treatment of herpes zoster: a randomized, placebocontrolled trial // Ann Intern Med. - 1996. - Vol. 125. - P. 376-383.
27. Whitley R., Weiss H., Soong S., Gnann J. Herpes zoster: categories for persistent pain // J Infect Dis. - 1999. - Vol. 179. - P. 9-15.

Надійшла до редакції 27.01.2014

POSTHERPETIC NEURALGIA: LITERATURE REVIEW AND PERSONAL OBSERVATIONS

M.H. Matyushko, O.O. Pletinka, A.V. Tymriyenko, N.V. Ralets

Summary

The study involved 86 patients (38 men and 48 women aged 20 to 86 years, mean age 56,7 ± 9,8), which were in the infectious department from 2010 to 2013.

History of the disease was studied, and clinical and neurological examination was made. Review of patients carried at the time of hospitalization and discharge from hospital was made. Particular attention was paid to the presence of pain. In most patients, the disease started with infectious manifestations. In 2-3 days after the appearance of a burning pain in the skin, herpetic rash appeared. After treatment (to exfoliation of crusts), PHN was observed in 27 patients. In most patients, the disease started with severe neuralgia (52 patients), and herpetic eruption occurred on the second day of the disease. Among 27 patients with PHN, pain regressed (against reception of gabapentin or carbamazepine) for 2-3 months in 14 patients, in 13 – stayed within 6-12 months.

Keywords: postherpetic neuralgia, pain, frequency and efficiency of treatment.

В.М. Мардзвік¹, М.В. Мардзвік²

¹*Хмельницька міська лікарня*

²*Хмельницький обласний
госпіталь інвалідів ВВВ*

ДОСВІД ЗАСТОСУВАННЯ ПРЕПАРАТУ МЕДІТАН У ПАЦІЄНТІВ ІЗ ВТОРИННИМ СИНДРОМОМ НЕСПОКІЙНИХ НІГ

Резюме

Стаття присвячена особливостям діагностики й різноманіттю клінічних проявів первинного та вторинного синдрому неспокійних ніг. Представлено основні рейтингові шкали для оцінки клінічного перебігу вказаної патології. Доведено ефективність застосування препарату Медітан у дозі 1200 мг у лікуванні вторинного синдрому неспокійних ніг на основі отриманих даних власного спостереження за 63 пацієнтами із діабетичною полінейропатією.

Ключові слова

Синдром неспокійних ніг, цукровий діабет 2 типу, діабетична полінейропатія, Медітан.

Синдром неспокійних ніг (СНН) – стан, що характеризується неприємними відчуттями в нижніх кінцівках, які з'являються в спокої (частіше у вечірній і нічний час), та змушують хворого здійснювати рухи, що полегшують їх, і часто стають причиною порушення сну. Слід зазначити, що вперше СНН був описаний Томасом Віллісом у 1672 р. Вагомий внесок у вивчення синдрому зробив шведський невролог К.А. Екбом, який у 1945 році проаналізував 53 випадки СНН, описав основні клінічні прояви і напрями терапії, завдяки чому СНН назвали синдромом Екбома [1, 10].

Відповідно сучасним даним поширеність СНН серед дорослого населення складає 2-5% [6, 17]. СНН зустрічається в усіх вікових групах, однак в осіб середнього та похилого віку його поширеність сягає 10-35%. Проте, не менше 1/3 випадків СНН має прояви й в осіб молодого віку [2, 20]. У жінок СНН зустрічається в 1,5 рази частіше, ніж у чоловіків. На думку деяких дослідників ця диспропорція існує за рахунок того, що жінки частіше звертаються за медичною допомогою з приводу СНН [5]. Слід зауважити, що близько 15% випадків хронічної інсомнії пов'язано із СНН [11].

Більше ніж у половині випадків СНН виникає за відсутності будь-якого неврологічного або соматичного захворювання. Виділяють первинний (ідіопатичний) і вторинний СНН. К.А. Екбом уперше описав сімейний компонент первинного СНН. Клінічні спостереження свідчать про те, що принаймні 60% осіб з ідіопатичним СНН мають

обтяжений сімейний анамнез. Описано можливість аутосомно-домінантного типу наслідування з майже повною пенетрантністю, але варіабельною експресивністю патологічного гена. Передбачають як полігенну, так і моногенну природу захворювання. У деяких сім'ях виявлений зв'язок СНН із локусами на 9, 12, 14 хромосомах. Можливо, у значній частині випадків захворювання має мультифакторну природу та виникає в результаті складної взаємодії генетичних і зовнішніх чинників [3, 5, 11].

Пацієнти із первинним СНН мають тенденцію до дебюту в більш ранньому віці (до 45 років), симптоми зазвичай зберігаються протягом усього життя, проте їх інтенсивність може значно змінюватись, тимчасово посилюючись під час вагітності, у період стресу, після інтенсивних фізичних навантажень. У більшості випадків із часом має місце тенденція до повільного наростання симптомів, можуть спостерігатися періоди стаціонарного перебігу або ремісії, які продовжуються до кількох років [3].

Зазвичай вторинний СНН виникає після 50 років, на тлі деяких соматичних або неврологічних захворювань, при цьому клінічні прояви розвиваються відносно швидко, не мають ремісії та характеризуються тяжким перебігом. Вторинний СНН спостерігається при великій кількості захворювань і станів, однак основними етіологічними чинниками залишаються залізодефіцитна анемія, вагітність, ниркова недостатність і полінейропатії [15, 12]. Недостатність заліза є одним із найбільш важливих чинників у розвитку цього синдрому. Необхідно пам'ятати, що серед лабораторних показників найбільш інформативним є рівень фери-

тину, а не вміст сироваткового заліза [3, 16].

Дані епідеміологічних досліджень свідчать про те, що симптоми СНН розвиваються в близько 20-25% вагітних, частіше в III триместрі, і зникають незабаром після пологів. Основні причини поєднання СНН із вагітністю достовірно не відомі. Існують гіпотези відповідно до яких розвиток цього синдрому пов'язаний не лише з дефіцитом заліза, фолієвої кислоти, а також із гормональними змінами у вигляді збільшення рівня пролактину, прогестерону та естрогену [6, 13]. Серйозною клінічною проблемою СНН є у хворих з уремією, який спостерігається в 15-70% пацієнтів [21]. Патогенез цього синдрому при термінальній стадії ниркової недостатності остаточно нез'ясовано, однак значна роль при цій патології також відводиться дефіциту заліза в організмі. Частими причинами вторинного СНН є полінейропатії, як набуті (алкогольна, діабетична, амілоїдна, порфірійна), так і спадкові. При полінейропатіях СНН зустрічається при переважному ураженні аксонів із залученням до процесу тонких сенсорних волокон. За даними різних авторів, поширеність СНН при полінейропатіях знаходиться в межах від 5 до 54% [12]. Слід відмітити, що випадки СНН також було описано при гіпотиреозі, тиреотоксикозі, хронічних обструктивних захворюваннях легенів, ревматоїдному артриті, хворобі Шегрена, порфірії, важкій серцевій недостатності, розсіяному склерозі, ураженнях спинного мозку й інших захворюваннях [14, 21]. У деяких випадках СНН спостерігався в пацієнтів із хворобою Паркінсона, проте серед дослідників немає єдиної думки про частоту, із якою зустрічається СНН саме при цій хворобі. Іноді прояви СНН можуть спостерігатись у період стресу в здорових осіб або після інтенсивного фізичного навантаження, при надлишковому вживанні напоїв із високим вмістом кофеїну, алкоголю. Викликати або підсилити СНН можуть різні лікарські препарати, перш за все, нейролептики, трициклічні антидепресанти, інгібітори зворотного захвату серотоніну, препарати літію, ніфедипін та інші антагоністи кальцію [10].

Діагноз СНН ґрунтується на чотирьох ключових ознаках, які вказані в критеріях (Diagnostic Criteria for RLS 2012):

1. Неприємні відчуття в ногах, що змушують до рухової активності.
2. Прагнення здійснювати рухи або неприємні відчуття виникають або посилюються в спокої.
3. Прагнення здійснювати рухи або неприємні відчуття полегшуються або повністю зникають при рухах.
4. Прагнення здійснювати рухи або неприємні відчуття більше виражені у вечірній і нічний час.

У переважній більшості випадків ретельного аналізу скарг і клінічної картини цілком досить для встановлення діагнозу СНН [8]. Важливо прово-

дити диференціальний діагноз із нічними крампі, акатизією, судинною патологією нижніх кінцівок і полінейропатією. Найчастіше диференціальна діагностика СНН проводиться саме із полінейропатією. Це пов'язано з деякими труднощами, оскільки на тлі невропатії, особливо діабетичної, уремічної, може спостерігатися розвиток вторинного СНН. Клінічна картина полінейропатії зазвичай представлена сенсорними порушеннями та симптомами вегетативних розладів. Сенсорні розлади проявляються болем і парестезіями, які часто посилюються у вечірній і нічний час і порушують сон. Досить часто в таких пацієнтів зустрічається СНН, який розглядається як вторинний по відношенню до невропатії. З іншого боку, у деяких пацієнтів із первинним СНН при дослідженні виявляють приховану аксонопатію, що підтверджує роль периферичного відділу нервової системи в патогенезі цього синдрому [9, 15].

Відомо, що вітчизняна фармакологічна фірма ФАРМАК є виробником препарату Медітан, діюча речовина якого – габапентин. Форма випуску препарату – капсули із дозуванням у 100 мг, 300 мг та 400 мг діючої речовини. Препарат належить до групи антиконвульсантів. Слід зазначити, що габапентин є амінокислотою, яка за хімічною структурою подібна до гальмівних медіаторів ГАМК. Проте він не взаємодіє із рецепторами ГАМК, не трансформується в процесі метаболічних реакцій ні в ГАМК, ні в агоністи ГАМК, не інгібує захоплення або розщеплення ГАМК, також габапентин не зв'язується з білками плазми крові. Препарат проникає через ГЕБ, його концентрація в СМЖ складає близько 20% відповідної рівнозначної концентрації плазми крові. Габапентин практично не метаболізується в організмі людини, не викликає індукції або гальмування ферментів печінки, він має широкий спектр застосування та рекомендований для лікування СНН вторинного ґенезу, особливо у хворих із полінейропатією та наявним больовим синдромом.

Мета дослідження – оцінка ефективності препарату Медітан у пацієнтів із вторинним синдромом неспокійних ніг.

Матеріали та методи

Під нашим спостереженням знаходилося 63 пацієнти. Умовно всіх хворих було розподілено на основну та контрольну групи. До основної групи увійшло 43 пацієнти, із них чоловіки склали 46,5% (20), жінки 53,5% (23). Середній вік становив у чоловіків $67 \pm 3,5$ роки, у жінок – $65 \pm 3,2$ роки. До контрольної групи увійшло 20 пацієнтів – 10 чоловік і 10 жінок. Пацієнти обох груп страждали на цукровий діабет 2 типу. Середня тривалість перебігу хвороби була в межах $8,7 \pm 2,1$ роки. Слід зазначити, що в 90,6% (39) хворих основної та у 85,0% (17) хворих контрольної групи цукровий

діабет 2 типу був у стадії субкомпенсації. На основі загальноприйнятих критеріїв у хворих основної та контрольної групи було діагностовано тяжке ускладнення перебігу цукрового діабету 2 типу у вигляді діабетичної полінейропатії. В основній групі в 74,5% (32) пацієнтів було виявлено симетричну сенсорну, а у 25,5% (11) пацієнтів – сенсомоторну форму діабетичної полінейропатії. У контрольній групі сенсорну форму було діагностовано у 80% (16) випадків, а сенсомоторну – у 20% (4) випадків відповідно.

У хворих обох груп на основі критеріїв відповідно до консенсусу IRLSSG (Diagnostic Criteria for RLS 2012) було діагностовано вторинний СНН.

Із метою встановлення ступеня тяжкості клінічних проявів та оцінки ефективності лікування СНН використовували сучасні рейтингові шкали:

- Міжнародну шкалу СНН (The International Restless Legs Syndrome scale) – 10-компонентна шкала з бальним діапазоном від 0 (найкраще) до 40 (найгірше), за допомогою якої оцінювали інтенсивність та частоту первинних проявів хвороби, асоційовані розлади сну і її вплив на настрій і повсякденне функціонування та класифікували за ступенем тяжкості – легкий (1-10 балів), помірний (11-20 балів), тяжкий (21-30 балів) або дуже тяжкий (31-40 балів);
- шкалу загального враження від клінічного поліпшення (The Clinician Global Impression Improvement scale) – рейтингова шкала, де оцінювали тяжкість захворювання і поліпшення порівняно з вихідним станом хворого в балах від 1 (виражене поліпшення) до 7 (виражене погіршення), а також терапевтичний і побічні ефекти лікування; клінічно значущими критеріями відповіді на лікування були оцінка пацієнта як «істотне поліпшення» («much improved») і «дуже виражене поліпшення» («very much improved»).

Пацієнти контрольної групи отримували терапію, рекомендовану при цукровому діабеті 2 типу та діабетичній полінейропатії (корекція рівня глюкози крові, метаболічна, антиоксидантна терапія, вітаміни групи В), у свою чергу пацієнтам основної групи до загального лікування було призначено препарат Медітан у дозі 1200 мг на добу за один прийом у вечірній час. Стаціонарний курс лікування в середньому становив 16,5±1,5 діб.

Результати та їх обговорення

Пацієнти основної та контрольної групи із наявним вторинним СНН скаржились на відчуття «ворушіння» під шкірою, проходження електричного струму та відчуття дискомфорту, що примушувало їх ворухити ногами. Описані відчуття були локалізовані переважно в глибині гомілок, меншою мірою – у стопах і стегнах та, зазвичай, виникали з обох сторін. Чим довше пацієнти знаходились у стані спокою, у положенні сидячи та, особливо, лежачи, тим швидше в них було відмічено виникнення неприємних відчуттів і бажання до здійснення рухів. Щоб полегшити свій стан, хворі були вимушені витягувати або згинати кінцівки, струшувати, розтирати чи масажувати їх, повертатися в ліжку, вставати й ходити по кімнаті, переминатися з ноги на ногу. Пацієнти відмічали, що під час ходьби неприємні відчуття зменшувались, однак вони знову з'являлися після того, як рухи припинялися. Зазвичай прояви СНН виникали увечері, у середньому через 15-30 хвилин після того, як хворий лягав у ліжку. Якщо пацієнт не зміг заснути, неприємні відчуття починали турбувати його приблизно до 2-3 години ночі, після чого швидко зменшувалися й поступово зникали.

Слід зауважити, що в процесі обстеження в пацієнтів основної групи у 69,7% (30) випадків було встановлено помірний ступінь, а в 30,3% (13) випадків – тяжкий ступінь клінічних проявів СНН. У свою чергу, у контрольній групі помірний ступінь клінічних проявів було діагностовано в 65,0% (13) пацієнтів, у 35,0% (7) – тяжкий ступінь відповідно.

Клінічно значущими критеріями відповіді на лікування ми визначали зниження тяжкості СНН із дуже тяжкого або тяжкого до середнього або легкого ступеня та зменшення сумарної кількості балів на $\geq 50\%$ порівняно з початковим (відповідно до міжнародної шкали СНН).

У таблиці наведено динаміку зміни ступеня тяжкості клінічних проявів у пацієнтів обох груп із вторинним СНН відповідно до шкали IRLS на день поступлення й на момент виписування зі стаціонару.

Таким чином, відповідно до даних таблиці, за період стаціонарного лікування в 93,3% (28) хворих ступінь прояву СНН із помірного став легким, а у 92,3% (11) із тяжкого став помірним. У той час, як у контрольній групі за період стаціонарного лікування достовірно позитивну динаміку на фоні стан-

Таблиця. Динаміка зміни ступеня тяжкості клінічних проявів СНН

Ступінь тяжкості	Початок лікування				День виписки			
	Основна група		Контрольна група		Основна група		Контрольна група	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Легкий (1-10 балів)	-	-	-	-	28*	65,1	-	-
Помірний (11-20 балів)	30	69,7	13	65,0	14*	32,5	15	75,0
Тяжкий (21-30 балів)	13	30,3	7	35,0	1	2,4	5	25,0
Дуже тяжкий (31-40 балів)	-	-	-	-	-	-	-	-

* - достовірність відмінностей $p < 0,05$

дартної терапії було виявлено лише у 2 пацієнтів.

Було встановлено достовірне зниження сумарної кількості балів на $\geq 50\%$ порівняно із початковим, а саме середній бал при помірних проявах знизився з $18,3 \pm 1,5$ до $7,2 \pm 1,2$ ($p < 0,05$), при тяжких проявах із $27,4 \pm 2,1$ до $12,1 \pm 1,3$ ($p < 0,05$) відповідно.

За рейтинговою шкалою загального враження від клінічного поліпшення (CGII scale) серед пацієнтів основної групи із позитивною динамікою терапевтичну ефективність було визначено як «істотне поліпшення» в 32 (82,1%) випадках, та «дуже виражене поліпшення» в 7 (17,9%) випадках відповідно. Слід зазначити, що в 3 пацієнтів ефективність було визначено як «помірне поліпшення».

Отже, на нашу думку, використання препарату Медітан у середній рекомендованій терапевтичній дозі в 1200 мг є достатньо ефективним у лікуванні вторинного синдрому неспокійних ніг пацієнтів із

діабетичною полінейропатією на фоні цукрового діабету 2 типу та суттєво покращує якість їх життя.

Висновки

1. Вторинний СНН на фоні діабетичної полінейропатії – доволі поширене неврологічне захворювання, діагностика якого не вимагає складних і трудомістких досліджень і базується на клінічному аналізі симптомів, що виявляються в пацієнта.
2. Препарат Медітан продемонстрував високу ефективність у лікуванні вторинного СНН на фоні діабетичної полінейропатії та може бути рекомендованим для широкого застосування.
3. Вторинний СНН є контрольованим захворюванням, а, отже, рання діагностика й раціонально підібрана терапія можуть значно поліпшити якість життя більшості пацієнтів.

Список використаної літератури

1. Аверьянов Ю.Н., Подчуфарова Е.В. Синдром беспокойных ног // Неврологический журнал, 1997. - № 3. - С. 12-16.
2. Левин О.С. Синдром беспокойных ног // Диагностика и лечение экстрапиримидных расстройств / под ред. В.Н. Штока. - М., 2000. - С. 124-138.
3. Левин О.С. Синдром беспокойных ног // Экстрапиримидные расстройства. Руководство по диагностике и лечению / под ред. В.Н. Штока, И.А. Ивановой-Смоленской, О.С. Левина. - М.: Медпресс-информ, 2002. - С. 425-434.
4. Обухова А.В., Артемьев Д.В. // Синдром беспокойных ног. - Cons. Med. 2010. - №96 (12). - С. 72-7.
5. Allen R.P., Walters A.S., Monplaisir J. et al. Restless legs syndrome // Slep. Med. - 2003. - V.4. - P. 101-119.
6. Allen R.P. Contraversies and challenges in defining etiology and pathophysiology of restless legs syndrome // Am. J. Med., 2007. - V.120. - S. 13-21.
7. Becker P.M., Jamieson A.O., Brown W.D. // Dopaminergic agents in restless legs syndrome and periodic limb movements of sleep: response and complications of extended treatment in 49 cases // Sleep, 1993. - V.16. - P. 713-716.
8. Brindani F., Vitetta F., Gemignani F. Restless legs syndrome: differential diagnosis and management with pramipexole. // Clin Interv Aging. - 2009. - №4. - P. 305-13.
9. Chokroverty S. Differential Diagnosis of restless legs syndrome. In Restless Legs Syndrome. Editor by W.A. Hening, R.P. Allen, S. Chokroverty et al. - Elsevier. - 2009. - P. 111-118.
10. Ekblom K.A. Restless legs // Acta Med. Scand., 1945. - V.158. - P. 5-123.
11. Earley C.J. Restless legs syndrome // N. Engl. J. Med., 2003. - V. 348. - P. 2103-2109.
12. Gemignani F., Brindani F., Negrotti A. Restless legs syndrome and polyneuropathy. // Mov Disord. - 2006. - V.21 (8)/ - P. 1254-1257.
13. Hening W., Walters A.S., Allen R.P. et al. Impact, diagnosis and treatment of restless legs syndrome (RLS) in a primary care population: the REST (RLS epidemiology, symptoms, and treatment) primary care study. Sleep Med. - 2004. V.5 (3). - P. 237-246.
14. Natarajan R. Review of periodic limb movement and restless leg syndrome. // J Postgrad Med. - 2010. - V.56 (2). - P. 157-162.
15. O'Keeffe S/T. Secondary causes of restless legs syndrome in older people. // Age and Ageing Advance Access published. - May, №10. - P. 2005.
16. Patrick L. Restless Legs Syndrome: Pathophysiology and the Role of Iron and Folate. // Alternative Medicine Review. - V. 12, Number 2. - 2007.
17. Paulus W., Trenkwalder C. Pathophysiology of dopaminergic therapy — related augmentation in restless legs syndrome // Lancet Neurology, 2006. - V. 5. - P. 878-886.
18. Phillips B., Young T., Finn L. et al. Epidemiology of restless legs symptoms in adults // Arch. Int. Med., 2000. - V.160. - P. 2137-2141.
19. Saletu M., Anderer P., Saletu-Zyhlarz G. et al. Restless legs syndrome (RLS) and periodic limb movement disorder (PLMD) acute placebo-controlled sleep laboratory studies with clonazepam // Eur. Neuropsychopharmacol., 2001. - V. 11. - P. 153-161.
20. Ulfberg J., Nystrom B., Carter N. et al. Prevalence of restless legs syndrome among men aged 18 to 64 years: an association with somatic disease and neuropsychiatric symptoms // Mov. Disord., 2001. - V. 16. - P. 1159-1163.
21. Winkelmann J., Prager M., Lieb R. et al. Anxiety disorders in patients with restless legs syndrome. // J Neurol. - 2005. - V.252 (1). - P. 67-71.

Надійшла до редакції 28.02.2014

EXPERIENCE OF APPLICATION OF PREPARATION OF MEDITAN FOR PATIENTS WITH THE RESTLESS LEGS SYNDROME V. Mardzviuk, M. Mardzviuk

Summary

The article is devoted to the features of diagnostics and variety of clinical displays of primary and second restless legs syndrome. Basic ratings scales are presented for the estimation of clinical flow of the indicated pathology. Efficiency of application of preparation of Meditan is well-proven in a dose 1200 mgs in treatment of the second restless legs syndrome on the basis of findings of the own looking after 63 patients with diabetic polyneuropathy.

Keywords: restless legs syndrome, diabetic type II, diabetic polyneuropathy, Meditan.

Н.В. Бобрик

Волинська обласна клінічна
лікарня, м. Луцьк

ОСОБЛИВОСТІ ПОШИРЕНOSTІ РОЗСІЯНОГО СКЛЕРОЗУ У СВІТІ: ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ ТА РЕЗУЛЬТАТИ ВЛАСНИХ ДОСЛІДЖЕНЬ НА ТЕРЕНАХ ВОЛИНСЬКОЇ ОБЛАСТІ

Резюме

У статті описані тенденції поширеності та захворюваності на розсіяний склероз (РС) у світі протягом останніх десятиліть. Вказані території з високими та низькими показниками РС, а також осередки гетерогенної щільності захворювання. Наголошено на переважанні РС у жінок, що є закономірним для всіх кліматичних поясів. Проведено огляд вітчизняної літератури щодо епідеміологічних показників РС. Проаналізовані поширеність та захворюваність, гендерне співвідношення та вікові рамки РС у Волинській області, яка є зоною високого ризику щодо РС.

Ключові слова

Розсіяний склероз, поширеність, захворюваність, гендерне співвідношення, зона ризику.

Розсіяний склероз (РС) – хронічне прогресуюче запальне нейродегенеративне захворювання центральної нервової системи (ЦНС) [1, 2, 7], що патоморфологічно характеризується вогнищами запалення, демієлінізації, аксональної дегенерації з подальшим формуванням склеротичних бляшок у білій речовині головного та спинного мозку [2], а клінічно проявляється варіабельною, мінливою в часі, у 85-90% випадків на початку захворювання періодичною, хвилеподібною органічною неврологічною симптоматикою (зокрема, розладами зору, патологією рухової, чутливої, координаторної сфери, порушенням функції тазових органів, змінами інтелекту тощо), наростанням неврологічної дисфункції з подальшою втратою працездатності [2, 7].

Сьогодні у світі нараховується близько 3 млн хворих на РС [23]. Проте, причини виникнення РС на сьогоднішній день не з'ясовані. Базуючись на численних проведених дослідженнях, сформована думка, що це органоспецифічне аутоімунне захворювання, що розвивається в генетично сприйнятливих людей у результаті дії на них певних зовнішніх факторів [40].

Через хронічно прогресуючий перебіг, що призводить до неминучої інвалідизації, ураження переважно людей молодого працездатного, соціально-активного віку, РС становить не лише медичну, а й соціально-економічну проблему в Україні й у світі [8, 10]. Соціальні витрати, пов'язані з РС, у Європі є вищими, ніж при інсульті чи хворобі Альцгеймера у зв'язку з тривалістю хвороби,

високими поширеністю й захворюваністю серед населення молодого віку, втратою хворими працездатності та їх потреби в сторонній допомозі, високою вартістю лікування [40]. При ремітуюче-рецидивуючому РС провідним фактором розвитку непрацездатності є кількість загострень [7]. Близько 70-80% хворих на РС не працюють, що значно впливає на якість життя пацієнтів, погіршуючи їх фінансове та соціальне становище [31]. В епідеміологічних дослідженнях стану безробіття серед хворих на РС визначено такі предиктори втрати роботи: зменшення мобільності, прогресування неврологічної дисфункції, збільшення балу за шкалою EDSS, довша тривалість хвороби. Серед симптомів, що змушували пацієнтів відмовитись від роботи, були втомля, наростаючі когнітивні розлади. Втрата роботи поєднувалась зі старшим віком, нижчим рівнем освіти, у деяких дослідженнях відмічено, що жінки мають більший ризик залишитись безробітними [17, 37, 38]. Традиційно виділяють три зони поширеності РС:

- зона високого ризику (поширеність становить більше 50 випадків на 100 тис. населення), до якої належить Північна та, частково, Центральна Європа, Канада, північ США, південна Австралія й Нова Зеландія;
- зона середнього ризику (від 10 до 49 випадків на 100 тис. населення) – Центральна, Східна, Південна й деякі райони Північної Європи, південь США, центральна та північна частина Австралії;
- зона низького ризику (менше 10 випадків на 100 тис. населення) – більшість регіонів Цент-

ральної та Південної Америки, Азії, Африки й Океанії [5, 11].

Загальна поширеність РС в Європі протягом трьох останніх десятиліть становить 83 випадки на 100 тис. населення з більш високими показниками в північних країнах, із переважанням поширеності в жінок відносно чоловіків, у середньому, 2:1 у всіх країнах, найбільший рівень поширеності – у віковій групі 34-65 років для обох статей у всіх країнах, крім Північної Ірландії та Норвегії, де найбільша поширеність у віковій групі 50-64 років. Середня захворюваність в Європі становить 4,3 випадки на 100 тис. нас. із найнижчими показниками в Албанії, Македонії, Румунії, Іспанії, Мальті, а найбільшими – у Чехії, Фінляндії, Італії (Сардинія), Шотландії [7, 40]. Існують суттєві розбіжності в показниках поширеності та захворюваності в межах деяких країн чи певних географічних територій, що доводить думку про мультифакторну етіологію РС.

Так, поширеність РС у 1995 році в Шотландії становила 187 випадків на 100 тис. нас. [35], що вдвічі більше цього показника в Англії та Уельсі (де поширеність РС – 84-112 випадків на 100 тис. нас.). Таким чином, шотландське походження є фактором ризику РС [34, 39]. У Північній Ірландії показник поширеності РС також є вищим, ніж в Англії та Уельсі, і становить 168 на 100 тис. нас., що, можливо, пов'язано з генетичною схожістю ірландської та шотландської популяцій [26].

Мають місце розбіжності в показниках поширеності РС і в скандинавських країнах. Так, у Норвегії найвищий показник поширеності 164 на 100 тис. нас. зареєстрований у центральній частині країни. Водночас, на півночі країни даний показник становить 73 випадки на 100 тис. нас. в 1993 році, у м. Осло – 120 на 100 тис. нас. в 1995 році. Градієнт зменшення поширеності з півдня на північ пояснюють генетичною несприйнятливостю до РС північного народу Sami [40]. Показник поширеності РС у Норвегії також зворотно корелює з близькістю до узбережжя. Припускають, це може бути результатом широкого вживання в їжу морської риби та олії печінки тріски, які є джерелом вітаміну D й омега-3 поліненасичених кислот, що, за даними деяких авторів, зменшує ризик розвитку РС [21].

У Фінляндії найвищі показники поширеності РС у західній частині країни, що коливається від 107 до 188 на 100 тис. нас. залежно від регіону, у південних регіонах поширеність становить 93 на 100 тис. нас. Захворюваність становить 8,7-11,6 на 100 тис. нас. на заході країни, 5,1 на 100 тис. нас. - на півдні. У західній частині Фінляндії часті сімейні випадки РС, що підтверджує генетичну схильність населення до РС в силу географічної ізоляції. Хоча неможливо виключити вплив навколишніх факторів на часте виникнення РС в даному регіоні [33, 20].

У 80-тих роках Іспанія та Португалія належали до зони низького ризику РС [24]. У 90-тих роках були проведені нові епідеміологічні дослідження,

що встановили поширеність РС у Португалії - 47 на 100 тис. нас. [41], в Іспанії – від 32 до 58 випадків на 100 тис. нас. залежно від провінції. Таким чином, Португалія та Іспанія належать до зони середнього ризику РС [40].

На острові Сардинія (Італія) поширеність захворювання становить 152 випадки на 100 тис. нас., тоді як на материковій Італії цей показник – від 40 до 70 випадків на 100 тис. нас. Захворюваність на РС на Сардинії також значно вища й становить 6,8 на 100 тис. нас. Порівняно з 4,2 в цілому по країні. Населення Сардинії найбільш сприйнятливим до РС не тільки серед італійців, а й серед інших популяцій Середземномор'я [27].

Мальта належить до зони низького ризику РС (17 на 100 тис. нас. у 1999 році). Генотип населення Північної Африки можливо впливає на низьку сприйнятливості до РС мальтійців [29].

Ізольований гірський осередок високого ризику РС був виявлений при проведенні епідеміологічних досліджень у Хорватії в Gorski Kotar, де поширеність хвороби становила 125 на 100 тис. нас. у 1999 році, захворюваність – 4,1 випадки на 100 тис. нас. на противагу середнім показникам поширеності по країні – від 25 до 53 випадків на 100 тис. нас., захворюваності – від 1,3 до 3,5 на 100 тис. нас. Різницю в показниках пояснюють зв'язком із німецькою етнічністю (у Німеччині поширеність РС становить 127 на 100 тис. нас., епідеміологічні показники є гомогенними по країні), високим ступенем спорідненості населення даної території між собою, маленькими розмірами популяції, її географічною ізоляцією [25].

Епідеміологічні дослідження в Угорщині та Болгарії виявили деякі зони низького ризику РС, які заселені ромалами [40].

У Північній Америці поширеність і захворюваність на РС вища в північних регіонах, де проживають вихідці із Скандинавії та Німеччини. Поширеність РС у Канаді становить 240 випадків на 100 тис. нас. серед вихідців з Північної Європи [30].

У Південній Америці градієнт поширеності РС збільшується з півночі на південь. Поблизу екватора (Колумбія, Еквадор, Панама) поширеність цієї нозології знаходиться в межах 5 випадків на 100 тис. нас. Натомість, у країнах, що розташовані південніше (Бразилія, Аргентина), цей показник - більше 15 випадків на 100 тис. населення. Різниця в показниках поширеності РС у Латинській Америці більше помітна між країнами, ніж в їхніх межах, що є відображенням впливу якості та доступності медичної допомоги в різних державах на виявлення хвороби [28]. Проте, дослідження, проведене в найпівденнішій області Чилі (Magallanes region), виявило майже в чотири рази більшу захворюваність на РС на цій території порівняно з показниками по країні в цілому [19].

В Азії в кінці 90-тих років поширеність РС збільшилась до 30 випадків на 100 тис. нас., в Ірані –

від 20 до 50 випадків. РС рідко зустрічається в Індії (від 1 до 5 випадків на 100 тис. нас.), у Китаї (від 1 до 4 на 1000 тис. нас.) [5, 11].

В Японії були проведені чотири загальнонаціональні епідеміологічні дослідження (у 1972, 1982, 1989, 2004 роках). Цільовою популяцією досліджень були громадяни, народжені після 1945 року, у період так званої «раптової вестернізації». Були встановлені збільшення поширеності РС у чотири рази протягом останніх чотирьох десятиліть, помолодіння віку початку РС від 30-ти в 1989 році до ранніх 20-ти в 2003 році, виявлені відмінності в клінічних характеристиках хвороби в населення північної та південної Японії, збільшення відношення хворих на РС жінок і чоловіків, яке зростає разом із роком народження пацієнтів. Зростання сприйнятливості до РС серед молодого населення Японії пов'язують із сучасною «вестернізацією» довкілля [22]. У 2006 році поширеність РС становила 13 випадків на 100 тис. нас. [11].

Австралія є показовою для прикладу кореляції ризику РС із географічною широтою. У південному місті Хобарт поширеність становить 75 на 100 тис. нас., а в північному штаті Квінсленд – 11 на 100 тис. нас. [32].

Середній показник поширеності РС у більшості областей західної, центральної та північної Росії становить від 35 до 70 випадків на 100 тис. нас., на півдні країни – від 20 до 40. Захворюваність варіює від 1 до 3 випадків на 100 тис. нас., значно коливається на сусідніх територіях і в різні періоди, що, можливо, пов'язано з особливістю збору даних, різними підходами до класифікації, недостатнім використанням міжнародних критеріїв діагностики РС. Таким чином, територія Росії належить до зони високого та середнього ризику РС [11].

Одним із факторів підвищеного ризику РС є жіноча стать. Протягом минулого століття зафіксовано збільшення відношення хворих на РС жінок до чоловіків, що більше помітно на територіях із більшою поширеністю РС [18]. Хоча показник гендерного відношення хворих на РС у дитинстві близький до 1, у дорослому віці він драматично зростає із переважанням жіночої статі [15]. При проведенні аналізу даних 27 074 пацієнтів у Канаді виявилось, що з 1931 по 1980 роки гендерне відношення зросло від 1,9 до 3,2 за рахунок збільшення поширеності, захворюваності та більш раннього початку хвороби серед жінок. Середній час від перших симптомів до встановлення діагнозу РС становив три роки для обох статей. В епідеміологічних дослідженнях рік народження був вагомим предиктором високого відношення кількості хворих жінок до кількості хворих на РС чоловіків [18, 22, 36]. Найвище гендерне відношення з переважанням жінок серед Європейських країн відмічено у Північній Ірландії, Шотландії, Фінляндії, о. Сардинії, Австрії, Туреччині, Угорщині, Греції, де він становить від 2,3 до 3,4. На Мальті, у Чехії,

Бельгії, Данії, Румунії, Албанії, о. Кіпр і Сицилії відношення РС між хворими на РС жінками й чоловіками становить 1,1-1,5 [40]. Ремітуюче-рецидивуючі форми перебігу РС переважають у жінок, у той час як первинно-прогресуючий перебіг РС не має статевої переваги [42].

В Україні в 2001 році зафіксовано середній рівень поширеності РС 41 на 100 тис. нас. [2], у 2010 році – 51,6 на 100 тис. нас. (19 438 випадків) [10]. Поширеність РС у різних регіонах України неоднакова: більша – у західних і північних регіонах, найменша – у південних і східних. Згідно зі статистичними даними, більше хворих на РС зареєстровано у великих містах – Києві, Харкові. Найбільша поширеність РС у 2010 році була у Волинській області (98,1 на 100 тис. нас.), Тернопільській (96 на 100 тис. нас.), Полтавській (82,8), найменша – у Кіровоградській (22,1), Донецькій (23,2), Одеській (23,7) областях. Показник захворюваності по Україні у 2001 році становив 0,7 випадків на 100 тис. нас., у 2010 році – 3 випадки на 100 тис. нас. Найбільші показники захворюваності станом на 2010 рік були зареєстровані в західних регіонах: Івано-Франківській (6,1), Волинській (5,6), а також у м. Києві (5,3), найменші – у південних регіонах: м. Севастополі (0,3), Кіровоградській (1,4), Одеській (1,2 на 100 тис. нас.) областях [2, 10].

Як правило, захворювання дебютує у віці від 16 до 45 років, хоча останнім часом почастишали випадки РС у дітей [3, 11, 16]. Результати деяких досліджень свідчать, що для жителів західних регіонів є характерним більш ранній початок захворювання – 18-25 років, на відміну від пізнішого на сході країни – 26-35 років [6, 12]. В Україні, як і в багатьох європейських країнах, жінки хворіють на РС у 2 рази частіше, ніж чоловіки. Для українських жінок, як і у світі, характерним є більш ранній початок хвороби – 21-30 років, ніж для чоловіків – 31-40 років. Описані гендерні особливості анамнезу, дебюту та перебігу РС. У жінок, на відміну від чоловіків, на преморбідному етапі переважали інфекційні чинники – кір, вітряна віспа, герпетичні інфекції, ЛОР-патологія, що, на думку авторів, створює умови для більш раннього початку РС. Також доведено, що клінічна структура дебютів РС у жінок і чоловіків відрізняється. У чоловіків захворювання частіше маніфестує моносимптомно з повними й короткими (до року) ремісіями, у жінок переважає полісимптомна клінічна картина з неповними клінічними ремісіями середньої тривалості (1-3 роки). Прогноз подальшого перебігу РС для чоловіків частіше, ніж у жінок, має несприятливий характер [4]. У чоловіків частіше спостерігаються розлади ходи, сексуальні проблеми, тремор чи судоми. Середній час до появи необхідності використовувати інвалідний візок становить 25 років для чоловіків, 30 років – для жінок [7]. Показник первинної інвалідизації внаслідок РС в Україні на 2010 рік становить 4,6 випадки на 100 тис. населення [8].

У 2007 році на базі неврологічного відділення Волинської обласної лікарні створено Центр РС (наказ ВОКЛ №183 від 01.11.2007 р. «Про відкриття Центру розсіяного склерозу на базі неврологічного відділення»). Згідно з офіційними даними, поширеність РС у Волинській області у 2010 році становила 98,1 випадків на 100 тис. нас., а в абсолютних цифрах кількість хворих становила 784 пацієнти [10]. У 2012 році створено Волинський реєстр хворих на РС. Станом на 2013 рік у Волинській області зареєстровано 825 пацієнтів. Поширеність множинного склерозу в межах Волинської області є досить гетерогенною. У деяких районах показник перевищує 100 випадків на 100 тис. населення (у Володимир-Волинському районі – 139,9 на 100 тис. населення, Горохівському – 120,4, Іваничівському – 110,1, Луцькому – 115, Ратнівському – 129,2, Рожищенському – 162,1). Найнижча поширеність хвороби у Любомльському (52,3 на 100 тис.) і Шацькому (60,2 на 100 тис. населення) районах, які є північно-західним регіоном Волинської області та України в цілому.

Відношення хворих на РС жінок до чоловіків на Волині становить 1,9:1. Середній вік хворих жінок становить $47 \pm 11,54$ років, чоловіків – $44,8 \pm 10,7$. Середній вік початку захворювання для жінок становив $31,7 \pm 9,5$, для чоловіків – $28,8 \pm 9,6$. Мінімальний вік початку РС серед дівчаток зареєстрований у 7 років, серед хлопчиків – у 8 років. Максимальний вік початку хвороби серед жінок зареєстрований у 57 років, серед чоловіків – у 55. Час, що минув від появи перших симптомів хвороби до встановлення діагнозу достовірного РС, для жінок сягав $5,9 \pm 6,7$ років, для чоловіків – $6,19 \pm 6,78$.

Таким чином, Волинь належить до зони високого ризику РС, проте існує суттєва різниця в епідеміологічних показниках РС різних районів області, що можна пояснити різною віддаленістю від міст, наявністю промислових об'єктів, екологічними умовами, складом ґрунтів та води, рівнем надання медичної допомоги. Хворі на РС жінки переважають чоловіків майже вдвічі, що збігається з даними світової літератури про більшу схильність до захворювання жінок. Проте усереднені показники віку початку хвороби та часу до встановлення діагнозу демонструють відсутність достовірної гендерної різниці.

Отже, згідно з проведеними епідеміологічними дослідженнями щодо поширеності та захворюваності на РС, можна зробити такі висновки:

1. Поширеність і захворюваність на РС у світі протягом останніх десятиріч невинно зростає [9], у деяких країнах у декілька раз. Вік початку захворювання молодшає. У певній мірі це може бути пов'язано з покращанням і більшою доступністю для широких верств населення діагностики та лікування хвороби, настороженістю лікарів до неї, більш уніфікованим підходом медиків до критеріїв діагностики РС, подовженням тривалості життя хворих на РС завдяки застосуванню імуномодуючих препаратів [40].
2. Поширеність і захворюваність на РС зростає разом із віддаленістю від екватора, що вперше було відмічено ще 90 років тому [3]. Однак фактор географічної широти протягом останніх десятиріч стає менш вагомим. Сучасні епідеміологічні дослідження виявили, що поширеність РС у зонах низького ризику й поблизу екватора зростає [32], що можна побачити на прикладі Іспанії, Португалії, Еквадору, Ірану, Японії, Аргентини [13, 14]. Різниця між північними та південними регіонами зменшується. Пояснення цьому можуть бути високий рівень міграції, покращання рівня медичної служби.
3. Наявність осередків гетерогенної щільності РС у межах країни чи однієї географічної території (наприклад, Італія/Сардинія, Норвегія, Шотландія, Хорватія, Болгарія тощо) доводить мультифакторну природу РС, зокрема значний вплив генетичного фактору чи певного навколишнього чинника, дії якого піддаються мешканці певної місцевості в певний період часу [32].
4. Поширеність і захворюваність на РС протягом останніх десятиріч значно зросла серед жінок [36], гендерний показник хворих жінок і чоловіків зріс майже вдвічі, відношення зростає разом із роком народження досліджуваних хворих на РС [22, 36].

Усе це змушує неврологів, епідеміологів усього світу виявляти нові можливі фактори ризику виникнення РС і вивчати їх вплив окремо чи в поєднанні в різних популяціях, у різні проміжки часу. Епідеміологічні дослідження є високоінформативними для розуміння природи, ролі та взаємодії генетичних та навколишніх факторів у розвитку РС.

Список використаної літератури

1. Бойко А.А. Патогенетическое лечение рассеянного склероза: настоящее и будущее / А.А. Бойко, И.Д. Столяров // Журнал неврологии и психиатрии. - 2009. - №37. - С. 90-97.
2. Вінчук С.М. Розсіяний склероз (клініко-діагностичні та терапевтичні алгоритми): навчальний посібник [для невропатологів, нейро-реабілітологів, лікарів-інтернів, студентів медичних вузів] / С.М. Вінчук, О.А. Мясловицька. - Київ, Комполіс, 2001. - 56 с.
3. Волошина Н.П. Стратегии лечения рассеянного склероза: эффективность и безопасность / Н.П. Волошина, О.В. Егоркина // Український медичний часопис. - 2012. - №4(90). - С. 32-37.
4. Гендерні особливості преморбідного анамнезу та дебютів при рецидивуючому перебігові розсіяного склерозу / Н.П.Волошина, Т.В. Негреба, Л.П. Терещенко [та ін.] // Український вісник психоневрології. - 2010. - Том 18, вип. 1(62). - С. 5-9.
5. Гусев Е.И. Рассеянный склероз / Е.И. Гусев, И.А. Завалишин, А.Н. Бойко. - М.: Реал Тайм, 2011.
6. Негреба Т.В. Перебіг та прогноз сучасних форм розсіяного склерозу / Т.В. Негреба // Український вісник психоневрології. - 2006. - Том 14,

- вип.1(46). - С. 44-46.
7. Негрич Т.І. Від вірогідної діагностики до ефективної терапії розсіяного склерозу/ Т. І. Негрич, Б.В. Сорокін, С.К. Євтушенко // Міжнародний неврологічний журнал. - 2012. - №3. - С.152-158.
 8. Особенности эпидемиологии инвалидности при заболеваниях нервной системы в Украине / Н.К. Хобзей, Т.С. Міщенко, В.А. Голик [и др.] // Міжнародний неврологічний журнал. - 2011. - №5. - С.15-16.
 9. Рассеянный склероз: актуальность проблемы в Украине, современные аспекты иммунопатогенеза, клиники, диагностики и лечения. Украинский междисциплинарный консенсус / Н.П. Волошина, Н.Н. Грицай, И.Н. Дыкан [и др.] // Новости медицины и фармации. - 2007. - №215. - С. 7-15.
 10. Стан неврологічної служби України в 2010 році / М.К. Хобзей, О.М. Зінченко, Т.С. Міщенко. - Харків, 2011. - С.4.
 11. Худякова И.В. Эпидемиологические аспекты рассеянного склероза в Брянской области: дис. кандидата мед. наук:14.01.11/ Худякова Ирина Владимировна. - Смоленск, 2009. - 154 с.
 12. Черненко М.Е. Особливості формування дебютів у пацієнтів з ремітуючим типом розсіяного склерозу східного та західного регіонів України / М.Е. Черненко // Український вісник психоневрології. - 2010. - Том 18, вип.1 (62). - С. 32-35.
 13. Christiano E. A systematic review of the epidemiology of Multiple Sclerosis in South America / E.Christiano, L. Patrucco, J.I. Rojas // Eur J Neurol. - 2008. - Vol. 15. - P. 1273-1278.
 14. Christiano E. Prevalence of Multiple Sclerosis in Buenos Aires, Argentina using the capture-recapture method / E.Christiano, L. Patrucco // Eur J Neurol. - 2009. - Vol. 16. - P. 183-187.
 15. Clinical features and viral serologies in children with Multiple Sclerosis: a multinational study/B. Banwell, L.Krupp, J. Kennedy [et al.] // Lancet Neurology. - 2007. - Vol. 6. - P. 773-781.
 16. Dietary intake of Vitamin D during adolescence and risk of Multiple Sclerosis / K.L. Munger, T. Chitnis, A.L. Frasier [et al.] // J Neurol. - 2011. - Vol. 258. - P. 479-485.
 17. Employment in Multiple Sclerosis: exiting and re-entering the work force/ L. Julian, L. Vella, T. Vollmer [et al.] // J Neurol. - 2008. - Vol. 255. - P. 1354-1360.
 18. Effect of immigration on Multiple Sclerosis sex ratio in Canada: the Canadian Collaborative Study / S.M. Orton, S. Ramagopalan, D. Brocklebank [et al.] // J Neurol Neurosurg Psychiatry with Practical Neurol. - 2010. - Vol. 8(1). - P. 31-36.
 19. Incidence of multiple sclerosis in Chile. A hospital registry study / V. Diaz, J. Barahona, J. Antinao [et al.] // Acta Neurologica Scandinavica. - 2012. - Vol. 125. - P. 71-75.
 20. Increasing prevalence of multiple sclerosis in Finland / M.L. Sumelahti, P.J. Tienari, M.J. Wikstro [et al.] // Acta Neurologica Scandinavica. - 2001. - Vol.103. - P. 153-158.
 21. Kampman M.T. Vitamin D: a candidate for the environmental effect in Multiple Sclerosis observations from Norway / M.T. Kampman, M. Brustud // Neuroepidemiology. - 2008. - Vol. 30. - P. 1140-1146.
 22. Kira J. Genetic and environmental backgrounds responsible for the changes in the phenotype of Multiple Sclerosis in Japanese subjects / J. Kira // Multiple Sclerosis and related disorders. - 2012. - Vol. 1. - P. 188-195.
 23. Kobelt G. Access to innovative treatments in multiple sclerosis in Europe. A report prepared for the European federation of pharmaceutical industry associations (EFPIA) / G. Kobelt, F. Kasteng. - 2009. - 89 p.
 24. Kurtzke J.F. Geographical distribution of multiple sclerosis. An update within special reference to Europe and the Mediterranean region / J.F. Kurtzke // Acta Neurologica Scandinavica. - 1980. - Vol. 62. - P. 65-80.
 25. Materljan E. Epidemiology of multiple sclerosis in Croatia / E. Materljan, J. Sepcic // Clinical Neurology and Neurosurgery. - 2002. - Vol. 104. - P. 192-198.
 26. McDonnell G.V. An epidemiologic study of multiple sclerosis in Northern Ireland / G.V. McDonnell, S.A. Hawkins // Neurology. - 1998. - Vol. 50. - P. 423-428.
 27. Multiple Sclerosis epidemiology in Sardinia: evidence for a true increasing risk / M. Pugliatti, S. Sotgiu, G. Solinas [et al.] // Acta Neurologica Scandinavica. - 2001. - Vol. 103. - P. 20-26.
 28. Multiple sclerosis in Colombia and other Latin American countries / J. Toro, S. Cardenas, C.F. Martinez [et al.] // Multiple sclerosis and related disorders. - 2013. - Vol. 2 - P. 80-89.
 29. Multiple Sclerosis in Malta in 1999: an update / G. Dean, M. Elian, A. Galea de Bono [et al.] // Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry. - 2002. - Vol. 73. - P. 256-260.
 30. Parent of origin effect in Multiple Sclerosis: observations from interracial mating / S.V. Ramagopalan, I.M. Yee, D.A. Dymment [et al.] // Neurology. - 2009. - Vol. 73. - P. 602-605.
 31. Predicting employment status in Multiple Sclerosis patients: the utility of the Multiple Sclerosis functional composite / K. Konarmand, N. Akba, N. Kou [et al.] // J Neurol. - 2011. - Vol. 258(2). - P. 244-249.
 32. Ramagopalan S.V. Epidemiology of Multiple Sclerosis / S.V. Ramagopalan, A.D. Sadovnick // Neurol Clin. - 2011. - Vol. 29. - P. 207-217.
 33. Regional and temporal variation in the incidence of multiple sclerosis in Finland 1979-1993 / M.L. Sumelahti, P.J. Tienari, M.J. Wikstro [et al.] // Neuroepidemiology. - 2000. - Vol.19. - P. 67-75.
 34. Rice-Oxley M. A prevalent survey of multiple sclerosis in Sussex / M. Rice-Oxley, J.R. Rees, E.S. Williams // Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry. - 1995. - Vol. 58. - P. 27-30.
 35. Rothwell P.M. High incidence and prevalence of multiple sclerosis in South East Scotland: evidence of a genetic predisposition / P.M. Rothwell, D. Charlton // Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry. - 1998. - Vol. 64. - P. 733-735.
 36. Sex ratio of Multiple Sclerosis in Canada: a longitudinal study / S.M. Orton, B.M. Herrera, I. M. Yee [et al.] // Lancet Neurology. - 2006. - Vol. 5. - P. 932-936.
 37. Short term predictors of unemployment in Multiple Sclerosis patients / R.D. Busche, J.D. Fisk, T.J. Murray [et al.] // Can J Neurol Sci. - 2003. - Vol.30. - P. 137-142.
 38. Smith M.M. Factors related to employment status changes in individuals with Multiple Sclerosis/ M.M. Smith, P.A. Arnett // Multiple Sclerosis. - 2005. - Vol.11. - P. 602-609.
 39. Swingle R.J. Demographic characteristics of multiple sclerosis in south East Wales / R.J. Swingle, D.A.S. Compston // Neuroepidemiology. - 1990. - Vol. 9. - P. 68-77.
 40. The epidemiology of Multiple Sclerosis in Europe / M. Pugliatti, G. Rosati, H. Carton [et al.] // European Journal of Neurology. - 2006. - Vol. 13. - P. 700-722.
 41. The prevalence of multiple sclerosis in Portugal: results of a population based study / J. De SA, H. Mendes, A. Pallos [et al.] // Multiple Sclerosis. - 1998. - Vol.4. - P.368.
 42. Tremlett H. The natural history of primary progressive Multiple Sclerosis in British Columbia, Canada/ H.Tremlett, D. Paty, V. Devoshire // Neurology. - 2005. - Vol. 65. - P. 1919-1923.

Надійшла до редакції 18.10.2013

FEATURES OF PREVALENCE OF MULTIPLE SCLEROSIS IN THE WORLD: REVIEW OF THE LITERATURE AND RESULTS OF OWN RESEARCH ON THE TERRITORY OF VOLYN REGION

N.V. Bobryk

Summary

The article describes the trend of prevalence and incidence of multiple sclerosis (MS) in the world over the past decades. It is specified areas with high and low rates of MS and areas with heterogeneous density of the disease. A prevalence of MS in women is higher, which is natural for all climate zones. It is reviewed the epidemiological rates of MS in the national literature. It is analyzed the prevalence and incidence, gender ratio and age indicators of MS in Volyn region, which is an area of high risk of MS.

Keywords: multiple sclerosis, prevalence, incidence, gender ratio, the zone of risk.

*A. Makarevich, S. Lemiasheuskaya,
A. Pochtavcev, A. Lemiasheuski,
M. Nedzvedz*

*Belarusian State Medical University,
Minsk, Belarus*

RESPIRATORY MUSCLES STATUS CHANGES DURING CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE PROGRESSION

Summary

This article presents the results of cross-sectional randomized clinical trial for assessing the respiratory muscles status in patients with different stage of chronic obstructive pulmonary disease. The results of ultrasound densitometry were compared with the morphological study of the internal oblique abdominal muscle.

Keywords

Chronic obstructive pulmonary disease, sarcopenia, respiratory muscles, ultrasonic densitometry.

With advancing age, sarcopenia (the loss of muscular mass) becomes one of the processes accompanying it. Sarcopenia is divided into the primary (there are no other reasons of muscular mass decrease) and secondary due to the loss of muscular mass as a result of any disease [20]. The incidence of primary sarcopenia fluctuates from 5% to 13% among persons at the age of 60-70 years [4]. The decrease of muscular mass is not an isolated process because it goes simultaneously with accumulation of fatty mass [23, 34]. There is a tendency to a higher frequency of fatty infiltration occurrence in satellite cells in sarcopenia the consequence of which is the occurrence of fatty muscles infiltration [32].

Currently, more and more attention is given to disorders of skeletal and respiratory muscles (among other extrapulmonary complications) in chronic obstructive pulmonary disease (COPD), which is characterized by their progressing atrophy (with the loss of muscular strength and mass) as well as subsequent formation of physical exercise intolerance and chronic respiratory insufficiency [3, 10, 19]. The latter depends not only on the degree of severity of pulmonary pathology [21, 31] but also on extrapulmonary disorders [18, 30]. The decrease of respiratory muscles (RM) strength by 15-30% in 20-50% of COPD patients (depending on the severity of the disease and kind of RM) was detected [6]. A loss of muscle strength is predominantly the result of RM atrophy and not loss their contractile properties [11]. Besides, it is believed [33] that the function of intercostals and sternocleidomastoid muscles are at less of a disadvantage than the diaphragm in the presence of severe lung hyperinflation. Insufficient RM inspiratory activity leads to hypoventilation occurrence while weakness of expiratory RM favors the development

of dynamic hyperinflation which increases during exercise [2, 24, 28]. The increase of RM fatigability and their atrophy are connected (in a complex manner) with occurrence of breathlessness on exertion as well as the exercise limitation.

It was shown [5, 8], that the long presence of bronchial obstruction (which increases the work and oxygen demand of breathing) in COPD leads to RM overburden and reduction of their ability to generate the maximum respiratory effort. RM answer by their hypertrophy in response to increased RM functional load even in initial COPD stages [8]. Then (during the progress of COPD), RM strength decreases on the background of atrophic changes increase. The atrophy of muscles is reversible but only partially in COPD patients [6].

The insidious development of flow limitation and hyperinflation over many years in COPD allows for several structural adaptive mechanisms of muscles to chronic mechanical loading come into play to preserve the functional strength of overburdened RM [13, 15, 27, 35]. They include the reduction in sarcomers length and increase in the relative proportion of fatigue resistant type fibers as well as mitochondrial concentration (which improves oxidative capacity). The presence of differences in morphological changes occurring during the damage of the myofibrils was detected in COPD [29]. Thus one of the most common forms of muscular dystrophy is the formation of contractures when myofilaments become deregulated and displaced whereas myofibrils lose cross-section striation [16]. The reduction of capillaries quantity in unit of the area in muscular tissue in COPD patients was revealed as well [14].

The frequent decrease of body weight in COPD patients is observed with years first of all at the muscles expense while its increase occurs due to accumulation of fatty mass. Fatty muscles infiltration leads to

their decreased strength and inadequate functioning. Indeed, arising hypodynamia, in turn, stimulates the growth of sarcopenia. One more mechanism of the muscular mass decrease is the imbalance (to the side of catabolism) between synthesis and protein degradation. It is caused by the depression of a humoral factors formation which stimulate the protein synthesis with a simultaneous expression of subclinical inflammation factors (TNF- α , IL-6) and depression of the myocytes apoptosis [9, 26].

The role of RM in common muscular status is a little isolated because of the necessity to overcome the elastic properties of chest. The main thing for RM is the peak effort (where type II muscular fibers play a bigger role), whereas the endurance and relative strength have greater importance for the skeletal muscles. Basic characteristic of RM is the airflow peak speed during expiration, but its relationship with sarcopenia is not established to a full extend. Inspiratory RM in COPD patient should generate more negative intrathoracic pressure than normally for adequate alveolar ventilation. It is due to the presence of internal positive pressure at the end of expiration phase as well as static and dynamic hyperinflation [2, 24].

The appearance of RM dysfunction in COPD occurs due to the complex action of some factors [1, 12, 14, 17, 19, 36, 39]: increase of proinflammatory mediators (which plays a key role in the pathogenesis of these changes); decrease of nutritional status and anabolic hormone levels; tissue hypoxia; oxidative stress; reduced capillarity and proportion of type II fibers; muscle apoptosis; use oral or inhaled corticoids in high doses. Besides, RM are involved in this pathological process with some delay [29]. Thus, the increase of circulating proinflammatory cytokines (IL-1, 2, 6; TNF- α , interferon- γ) levels in the blood-flow leads to the decrease of muscular fibers synthesis. Indeed, TNF- α directly or indirectly promotes the development of systemic inflammatory process and proteolysis of myosin as well as the increase of catecholamins synthesis [38]. Besides, in COPD the pathological changes of muscular fibers which are combined with the decrease of oxidative enzymes as well as transverse section area of muscular fibers are formed [25]. These changes of RM decrease the efficacy of muscles mechanical work.

The ultrasonic method allows direct detection of separate structures and early pathological changes in RM of COPD patients and their timely correction afterwards. Unfortunately, only the area of crosssection RM and their amplitude of movement are currently analyzed by this method [37]. At present the estimation of morphometric changes in RM are sparse [7]. The relationship between these RM changes and other pathological processes occurring in COPD has not been studied in detail yet. Usually biopsy of RM (with the subsequent morphological and histochemical analysis) is used only for scientific aims. All this emphasizes the importance of developing new noninvasive dynamic assessment of functional and structural pathologic changes of RM in COPD patients.

The aim was to assess the RM status (dystrophic changes) by ultrasonic scanner and to compare them with the histological data of bioptic muscular material in males with different GOLD stages of COPD.

Materials and methods

We undertook a trial at the pulmonologic department of the 10-th Minsk City Clinic in 2009-2012 years. All participants gave a written informed consent. The study protocol was approved by the Human Studies Committee on research ethics of the Belarusian State Medical University. The inclusion criteria for the study had been established before the trial and were strictly followed. This inclusion criterion was - males of 50-67 years with different severity of COPD having FEV₁ increase <15% during bronchodilating test. Exclusion criteria included substantial uncontrolled comorbidity.

The following RM were studied: muscles of inspiration - sternocleidomastoid (SCM), scalenus anterior (SA), external intercostals (ExI) and muscles of expiration - abdominal internal oblique (AIO), abdominal external oblique (AEO), rectus abdominis (RA), transversus abdominis (TA) and internal intercostals (InI). We received the following quantitative indices of RM: homogeneity (IH - which characterized the degree of muscle homogeneity), echogenicity (IE - level of shade of the grey scale, most often emerging in the outlined zone), structure density (ISD - which allowed quantitatively to estimate muscles of different size) and standard deviation (SD - one of the parameters which characterized the amplitude histogram) by using ultrasonic scanner HONDA Electronics HS-2000 (the linear counter with 7,5 MHz/50 mm and with a considerable quantity equal 256 shades of grey color that defined a qualitative level of the histogram) to measure the peak of histograms in the B-mode image.

152 COPD patients (aged 51-67 years) with acute exacerbation (increased wheezing, dyspnea, sputum volume or sputum purulence 1 week prior to admission) of varying severity and control group (34 healthy persons of comparable age, sex and smoking status and body mass index - BMI) were examined.

The special emphasis was placed on the history of chronic, progressive symptoms such as dyspnea, cough and wheezing as well as smoking. Most of these patients were current smokers or ex-smokers (stopped smoking at least 12 months before evaluation) and some of them were nonsmokers. The diagnosis of COPD and its severity was based on the GOLD guidelines. Expressiveness of dyspnea in these COPD patients was defined according to the modified questionnaire MRC [22].

These patients were divided into three consecutive groups according to COPD severity which reflected the evolution of disease (Table 1). The first group (COPD₁) consisted of 42 patients with mild COPD (median age and duration of disease - 55 and 4 years respectively; FEV₁ - 83%; BMI - 27 kg/m²; current smokers - 79%). The second, moderate group (COPD₂) was formed by 80 patients (median age and

duration of disease 57 and 10 years respectively; FEV₁ – 55%; BMI – 30 kg/m²; current smokers – 78%). The third, severe group (COPD₃) was formed by 30 patients (median age and duration of disease 60 and 13 years respectively; FEV₁ – 33%; BMI – 25 kg/m²; current smokers – 86%).

As seen from Table 1, the control group according to the median age, percent of patients under 60 years, BMI and intensity of smoking did not differ from COPD₁ patients. Compared with normal subjects, COPD₁ patients had only decreased ventilation parameters. Thus, COPD₃ patients had significantly higher median age, disease duration, MRC index breathlessness and number of present smokers as compared with the control group as well as COPD_{1,2} patients, while BMI was significantly lower than in COPD₂. As shown in Table 1, the significant increase in the number of exacerbations (which are the important component of clinical evolution of disease) over the past year was found in severe COPD as compared with mild to moderate COPD.

We detected progressing decrease of ventilation parameters during COPD evolution (COPD₁→COPD₃): FVC from 86% to 38% respectively, FEV₁ from 80% to 33% and blood oxygen saturation from 97% to

93% respectively. These patients were treated with a combination of inhaled long active anticholinergic or β₂-agonists, inhaled steroids and antibiotics (if there was the clinical evidence of exacerbation types 1 or 2 according to the criteria of Anthonisen).

Additionally we did morphological research of biopsy material of AIO in 25 stable COPD_{1,2} patients (Table 2) which was received during herniotomy (inguinal) for estimation of the accuracy of proposed ultrasonic method in the diagnostics of RM dystrophic changes. The histological method of hematoxylin-eosin staining and the latter by Van Gieson were used. We quantitatively estimated the following morphological signs in RM: atrophic and sclerotic changes, myolysis, fragmentations and contractures of myofibrils, the presence of granules in sarcoplasm, proliferation of perimysium cells and fibroblasts as well as growth of fatty tissue into the muscular tissue.

Statistical analysis was performed using the program software Microsoft Office Excel 2010 and the package of applied programs of Statistic 6.1 (USA). The preliminary analysis of the considered variables (for the correspondence to the normal distribution) was made according to the criteria of Shapiro-Wilk. The results of analysis were shown as median and in

Table 1. Baseline characteristics of patients [Me (25, 75)]

Parameters	Control (n=15)	COPD ₁ (n=42)	COPD ₂ (n=80)	COPD ₃ (n=30)
Median age (years): <60/>60 years (%)	56 (54; 59) 73/27	55 (51; 59) 79/21	57 (53; 60)* 66/34	60 (55; 67)*, **, *** 50/50
Body mass index (kg/m ²)	26,0 (23,5; 30)	27,0 (24; 30)	29,7 * (24,8; 33)	25,1 *** (20,8; 32,1)
Present smokers (%)	60	79	78	86*
Smoking history (index pack-years)	17 (10; 30)	20 (10; 30)	20 (10; 30)	28 (15; 40)
Median duration of COPD (years)	-	4 (2; 6)	10 (4; 14)	13**, *** (8; 19)
Number exacerbation for the last year	-	1 (0; 2)	2 (1; 3)	3**, *** (2; 4)
MRC index dyspnoea (score)	0	0 (0; 1)	2 (1; 3)	3**, *** (2; 3)
FVC (% pred.)	102 (98; 112)	86 (75; 90)*	55 (48; 66)*, **	38 (28; 46)*, **, ***
FEV ₁ (% pred)	88 (77; 94)	80 (75; 87)*	55 (50; 64)*, **	33 (22; 40)*, **, ***
FEV ₁ /FVC (%)	98 (89; 104)	70 (66; 71)*	67 (57; 70)*	51 (39; 57)*, **, ***
psO ₂ (%)	97 (96; 97)	97 (96; 97)	96 (95; 98)	93 (90; 95)*, **, ***
C-reactive protein (mg/dl)	0,4 (0,1; 2,0)	0,6 (0,1; 2,8)	3,3 *, ** (1; 5,6)	2,9 *, ** (0,9; 5,4)
Corticoids (%): inhaled/oral; with inhaled long active anticholinergic	-	-	35/2 20	43/13*** 7
Inhaled long active β ₂ -agonists with inhaled corticoids (%):	-	-	1	17***

*- p<0,05 vs the control; ** - p<0,05 vs COPD₁; *** - p<0,05 vs COPD₂

Table 2. Clinical characteristics of COPD patients who underwent morphologic research [Me (25; 75)]

Parameters	Control (n=11)	COPD ₁ (n=12)	COPD ₂ (n=13)	Kruskal-Wallis ANOVA, p
Age, years	55 (48; 60)	56 (51; 60)	57 (56; 59)	>0,05
BMI, kg/m ²	24 (23; 28)	24 (22; 26)	24 (24; 26)	>0,05
FEV ₁ , %	94 (85; 98)	79 (75; 87)	54 (49; 64)	<0,05*
Present smokers, %	58	68	80	<0,05*
Index "packs/years"	12 (4; 20)	14 (5; 20)	29 (22; 40)	<0,05*

*- p<0,05 - significant difference between these groups

terquartile range (25-75%) for the parameters which do not obey the normal dispersion. The comparison of the non-parametric parameters in the two independent groups was carried out according to the criterion Mann-Whitney, while in three or more independent groups it was performed with the aid of Kruskal-Wallis rank dispersive analysis. The χ^2 method Fisher's was used for detection of the significant difference between independent groups according to the frequency characteristic of the investigated sign. The Spearman correlation coefficient (rs) was used to describe the relationship between the two quantitate variables which differed from the normal dispersion. All P values were two tailed. The significance level was set at $p < 0,05$.

Results

The ultrasonic images of RM in the control and in all patients groups were significantly different. Thus, the tissue of the RM was represented by poor echogenic and homogenic structure in the control group. The peak histogram of abdominal external and internal oblique muscles showed that more often detected echogenicity was revealed in the initial part of the grey color scale (Fig. 1). Additionally, the small SD (i.e. a wider spectrum of grey color gradation was involved) value and the narrow basis of this graph denoted the uniformity of this muscular tissue (i.e. more narrow spectrum of grey color gradation was involved).

We detected various ultrasonic images denoting the increase of echogenicity and heterogeneity in muscular tissue of COPD_{1,2,3} patients. The increase of the basis of the peak histogram and value as well as the changes of ISD, IE, IH were observed. Thus, in Fig. 2 you can see the typical amplitude histogram of abdominal oblique muscles in mild to moderate COPD patients.

We determined that the changes of ISD, IE, IH in RM of inspiration varied in a complex way (Table 3; Fig. 3, 4) during COPD progression. Thus, the significant increase of IH, ISD against the background of IE decrease was revealed. So, ISD of SCM was increased significantly in COPD₁ (by 9% vs the control) while it was decreased in COPD₂ (by 14% vs the control). IE was decreased in COPD₁ and increased in COPD₂ (both by 18% vs the control). Vice versa IH of SCM increased in COPD₁ (by 6% vs the control) and decreased in COPD₂ (by 13% vs the control).

We observed the increase of IH of SCM in COPD₃ (by 8% vs COPD₂; $p < 0,05$), but this parameter still remained below the control. A similar picture was detected in ISD in COPD₃: increased ISD vs COPD₂ (by

21%; $p < 0,05$) which almost reach the control value. Dynamics of these indices of SA was similar to SCM, but was less pronounced during COPD progression. IH of ExI was decreased significantly in COPD_{2,3} (by 13% and 15% vs the control), while IE of ExI was increased in COPD_{2,3} (by 29% and 21% vs the control). ISD of ExI did not significantly differ from the control value. These phased changes of echogenicity index during developing COPD are quite well evident in Fig. 3.

The changes of echodensitometric parameters of expiration RM were similar to RM of inspiration. So, IH and ISD of AIO were decreased significantly in COPD₂ (both by 7% vs the control) and in COPD₃ (by 7% and 5%), while IE was increased in COPD_{2,3} (by 14% and 10% vs the control). IH and IE of AEO did not differ from the control in COPD_{1,2,3}, although ISD was decreased only in COPD₂ (by 10% vs the control). IH and ISD of RA were also decreased in COPD₂ (by 18% and 20%) and COPD₃ (by 20% and 13% vs the control) while IE was increased significantly in COPD_{2,3} (by 31% and 42%). The dynamics of SDI changes in RM noticeably differed from the dynamics of IE during COPD progression (Fig. 4).

Additionally we studied the relationship between the patient's physical activity (according to severity of breathlessness) and introduced echodensitometric parameters of RM. All the patients were divided into four subgroups according to the degree of dyspnea expressiveness (scale MRC). In these subgroups significant differences according to IH for AEO; ExI; InI; SCM; SA and RA were revealed. The changes of IE were expressed to a greater extent as compared

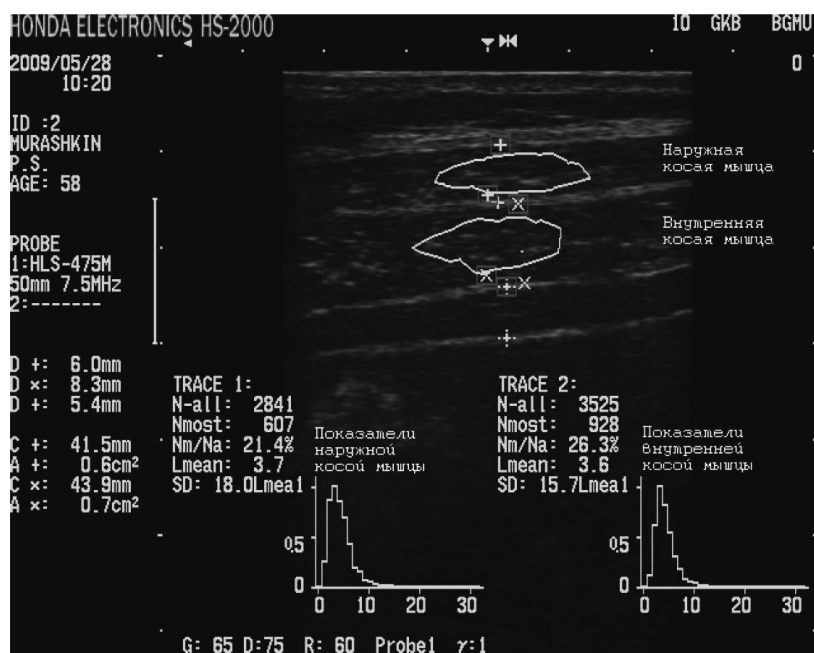


Fig. 1. The ultrasonic image of abdominal muscles [external and internal oblique] without tendon part and their peak histograms in a healthy 58 year old man

$IH = N \text{ m}/N \text{ all}$; $IE = L \text{ mean}$ (the most often meeting shade of grey color);

$ISD = N \text{ most} / S$ (where S is square of the interest zone)

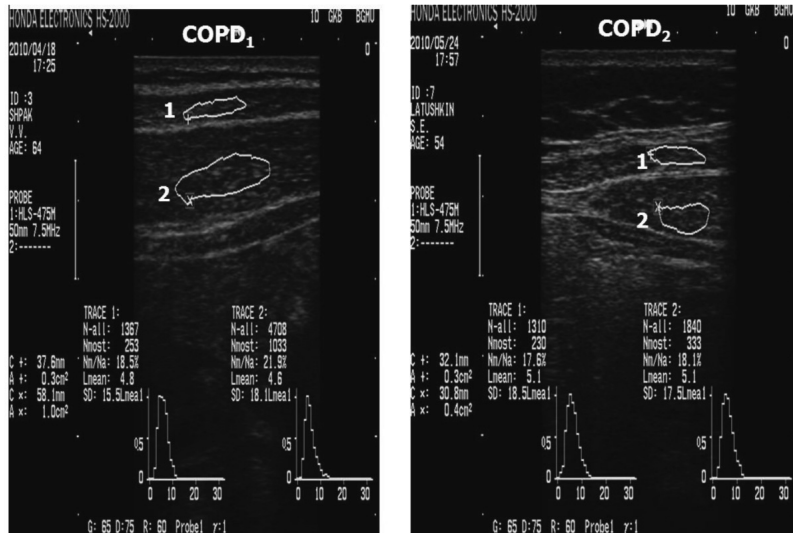


Fig. 2. Echodensitometric data of abdominal muscles external (1) and internal (2) oblique in patients with COPD_{1,2}

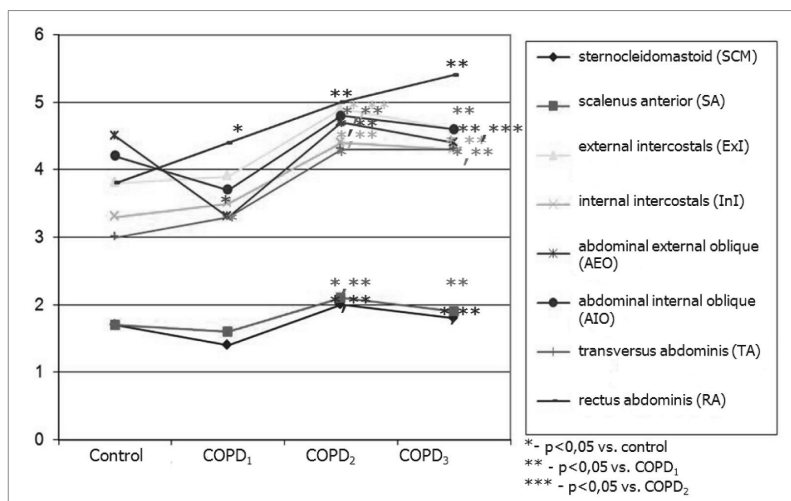


Fig. 3. Dynamics of echogenicity index changes in RM during COPD progression

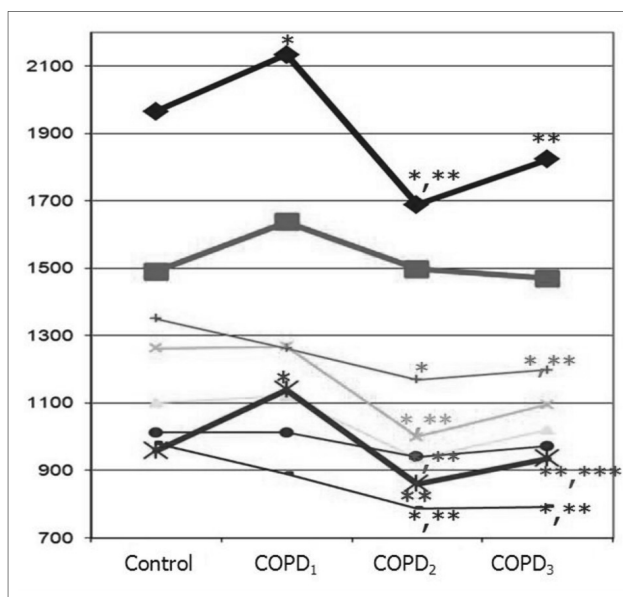


Fig. 4. Dynamics of structure density index changes in RM during COPD progression

with IH in these COPD subgroups. Thus, a significant difference between the subgroup of MRC₀ and subgroups of MRC_{1,2,3} according to IE for all the studied RM was revealed (Table 4).

Morphological research of RM in COPD_{1,2} patients gave the following picture (Table 5). Thus, structural abnormalities - atrophic changes were found in 25% of COPD₁ patients as compared with 69% of COPD₂ patients and in 45% of persons from the control group ($\chi^2=4,91$; $p=0,085$). Additionally in COPD₂ the share of patients with atrophic changes in muscular tissue as compared with COPD₁ (69% and 25% respectively) was increased ($\chi^2=4,89$; $p=0,047$). It is necessary to note, that this morphological sign was not specific for COPD patients because it was often detected in the control group, too.

As seen in Tab. 5, the presence of myolysis in RM (Fig. 5A) was observed both in COPD_{1,2} (in 92% of these patients), but only in 9% persons from the control group which was less ($\chi^2=23,6$; $p=0,00001$). In some cases in these COPD patients we detected the presence of myolysis zones in which proliferation of perimysium cells arranged into the continuous series was apparent. Additionally, the presence of granules in sarcoplasm (as the sign of severe dystrophic changes) was revealed. We also observed deeply dystrophic albuminous granules of various sizes among relatively undamaged muscular fibers. The fragmenta-

tion of myofibrils was present in all observed groups too: 82% in the control, 83% and 85% in COPD₁ and COPD₂ ($\chi^2=0,01$; $p=0,99$).

We did not detect the difference between the control and COPD_{1,2} groups according to the presence of perimysium cells proliferation (36%, 67%, 72% respectively; $\chi^2=2,43$; $p=0,29$) as well as between COPD_{1,2} groups (Fig. 5B). A round-cell infiltrates around microcirculation vessels, perivascular and in intermuscular fatty tissue along the myofibrils but without difference between the control group and COPD_{1,2} patients ($\chi^2=6,08$; $p=0,06$) were revealed. We observed instill of lymphocytes in separate fibers with fusion of sarcolemma and bordering sarcoplasm in COPD_{1,2} patients but without differences between these groups ($\chi^2=0,99$; $p=0,43$). We did not detect proliferation of fibroblasts in the control group, but it was observed in 25% and 69% of COPD₁ and COPD₂ patients respectively. There were differences between the control and these groups ($\chi^2=13,4$; $p=0,0012$) as well as among COPD₁ and COPD₂ ($\chi^2=4,89$; $p=0,047$). Intergrowth of fatty tissue

Table 3. Echodensitometric parameters of respiratory muscles [Me (25; 75)]

Parameters	Control (n=43)	COPD ₁ (n=42)	COPD ₂ (n=80)	COPD ₃ (n=30)
<i>RM of inspiration: Sternocleidomastoid</i>				
IH	41 (30,8; 45,9)	43,4* (38,1; 52,1)	35,7*,** (27,6; 43,4)	38,5** (33; 41,9)
IE	1,7 (1,4; 2,1)	1,4* (1,0; 1,7)	2,0** (1,3; 2,8)	1,8** (1,4; 2,3)
ISD	1965 (1620; 2183)	2133* (1794; 2638)	1688*,** (1327; 2204)	1823** (1613; 2058)
<i>External intercostals</i>				
IH	24,5 (21,2; 25,1)	23,4 (19,6; 29,1)	21,4*,** (18,8; 24,2)	20,8*,** (16,7; 23,6)
IE	3,8 (3,1; 4,8)	3,9 (3,0; 5,1)	4,9*,** (4,0; 5,6)	4,8*,** (3,4; 5,3)
ISD	1100 (980; 1221)	1120 (940; 1380)	986 (780; 1120)	1020 (816; 1290)
<i>Scalenus anterior</i>				
IH	37,9 (27,8; 45)	38,8 (34,5; 46,6)	33,4*,** (27,2; 40,9)	37,4 (25,4; 45)
IE	1,7 (1,3; 2,5)	1,6 (1,2; 1,9)	2,1*,** (1,4; 3,0)	2,0*** (1,2; 2,9)
ISD	1490 (1175; 1975)	1637 (1280; 2180)	1497 (1105; 2065)	1470 (1190; 1770)
<i>RM of expiration: Abdominal external oblique</i>				
IH	19,1 (16,1; 28,6)	22,9 (18,8; 27,9)	18,0 (15,7; 20,4)	19,2 (16,7; 22,3)
IE	4,5 (2,6; 5,4)	3,8 (2,5; 4,2)	4,7 (4,1; 5,9)	4,4 (3,7; 5,3)
ISD	958 (805; 1331)	1139 (901; 1400)	860*,** (722; 976)	936 (821; 1032)
<i>Rectus abdominis</i>				
IH	19,6 (15,6; 25,1)	18,4 (14,8; 26,8)	16,1*,** (13,6; 19,0)	15,7*,** (14,5; 17,9)
IE	3,8 (2,9; 4,8)	4,4 (2,6; 5,2)	5,0*,** (4,0; 6,3)	5,4*,** (4,3; 5,9)
ISD	981 (778; 1221)	890 (761; 1180)	787*,** (669; 917)	792*,** (716; 897)
<i>Internal intercostals</i>				
IH	30,1 (23; 31)	27,8 (23,7; 30,9)	24,4*,** (20,5; 29,4)	24,5*,** (20,4; 27,3)
IE	3,3 (2,5; 4,5)	3,5 (2,8; 4,6)	4,4*,** (3,7; 5,4)	4,3*,** (3,3; 5,8)
ISD	1262 (1015; 1403)	1267 (930; 1555)	1000*,** (770; 1310)	1095 (910; 1380)
<i>Abdominal internal oblique</i>				
IH	20,9(18,2; 27,5)	20,9 (18,3; 23,3)	19,3*,** (17,4; 22)	19,3*,** (17,3; 22,7)
IE	4,2 (3,0; 5,4)	3,7 (3,4; 4,7)	4,8*,** (4,1; 5,8)	4,6** (3,7; 5,5)
ISD	1013 (893; 1325)	1012 (872; 1195)	941*,** (836; 1085)	972 (826; 1171)
<i>Transversus abdominis</i>				
IH	29,5 (26,5; 36,4)	26,7 (22,3; 33,3)	24,0*,** (18,9; 27,6)	25,1* (20,8; 29,6)
IE	3,0 (2,5; 3,7)	3,3 (2,6; 4,2)	4,3*,** (3,4; 5,2)	4,3*,** (3,5; 4,7)
ISD	1350 (1163; 1695)	1263 (1015; 1660)	1170* (937; 1335)	1179* (1013; 1395)

*- $p < 0,05$ vs the control; **- $p < 0,05$ vs COPD₁; ***- $p < 0,05$ vs COPD₂

Table 4. The comparison of echogenicity index values in RM with the severity of dyspnea [Me (25; 75)]

RM	MRC ₀ (n=26)	MRC ₁ (n=20)	MRC ₂ (n=83)	MRC ₃ (n=24)
AEO	3,0 (2,1; 3,5)	4,3* (3,0; 5,3)	4,7*** (4,1; 5,6)	4,3*** (3,6; 5,6)
AIO	3,5 (3,3; 4,5)	4,2 (3,6; 5,2)	4,8*** (4,1; 5,8)	4,8*** (3,6; 5,5)
TA	3,2 (2,4; 3,7)	3,7 (2,7; 4,7)	4,3* (3,4; 5,1)	4,1* (3,4; 4,7)
ExI	3,8 (2,9; 5,2)	4,2 (3,5; 5,2)	4,8* (3,8; 5,5)	4,6* (4,0; 5,6)
InI	3,4 (2,4; 4,0)	3,9* (3,1; 5,5)	4,4* (3,6; 5,3)	4,2* (3,4; 5,9)
SCM	1,4 (0,9; 1,7)	1,5 (1,2; 2,5)	1,9* (1,3; 2,6)	2,0* (1,6; 2,3)
SA	1,4 (1,1; 1,8)	1,9* (1,7; 3,0)	1,9* (1,3; 2,8)	2,3* (1,4; 3,2)
RA	3,4 (2,5; 5,1)	5,1* (4,5; 5,6)	5,3* (4,0; 6,5)	4,9* (4,2; 5,7)

*- $p < 0,05$ vs MRC₀; **- $p < 0,05$ vs MRC₁; ***- $p < 0,05$ vs MRC₂; ▫- $p < 0,05$ vs MRC₃

into the muscular tissue (Fig. 6A) was observed in 25% of COPD₁ patients and in 69% of COPD₂ patients as well as in 36% of persons from the control group. It shows a nonspecific character of these changes although there was a difference between COPD groups and the control ($\chi^2=12,3$; $p=0,002$) as well as among COPD₁ and COPD₂ ($\chi^2=11,54$; $p=0,0012$). We determined a marked focal growth of fatty tissue between muscular fibers and among the damaged muscular fibers (under consideration as a sign of «a false hypertrophy» of muscular tissue).

Sclerotic changes of muscular tissue of RM was observed in 75% of COPD₁ patients and in all COPD₂

patients (Fig. 6B, 7A) while only in 9% of healthy subjects. It also indicates no specificity of these changes, although there was a difference among these three groups ($\chi^2=20,6$; $p=0,00038$) as well as among COPD₁ and COPD₂ ($\chi^2=5,16$; $p=0,039$) at combination of the expressed and not significant sclerotic manifestations. An expressed interstitial sclerosis which extended to places on the damaged muscular fibers was revealed.

Contractures of myofibrils (Fig. 7B) were observed in 67% and 85% of COPD₁ and COPD₂ patients respectively, while these changes were not revealed in the control. There was a significant difference between these COPD groups and the control, although such dif-

Table 5. Distribution of COPD_{1,2} patients according to the presence of some morphological signs in RM (n/%)

Morphological sign	Control (n=11)	COPD ₁ (n=12)	COPD ₂ (n=13)
Atrophy of myofibrils	5/45	3/25	9/69**
Myolysis	1/9	11/92*	12/92*
Proliferation of perimysium cell	4/36	8/67	8/62
Proliferation of fibroblasts	0	3/25	9/69*,**
Intergrowth of fatty tissue into a muscular tissue	4/36	3/25	9/69**
Sclerotic changes: moderate pronounced	1/9	7/58	3/23*
	0	2/17	10/77*,**
Contractures of myofibrils	0	8/67*	11/85*

*- $p < 0,05$ vs control; **- $p < 0,05$ vs COPD₁

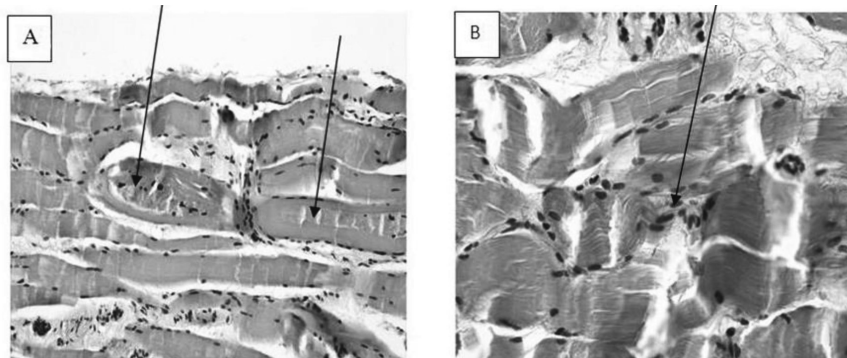


Fig. 5. A - fragmentation and destruction of sarcoplasm in the center of myofibrils and proliferation of perimysium cells and fibroblasts; B - prepresence of contractures in COPD1 patients

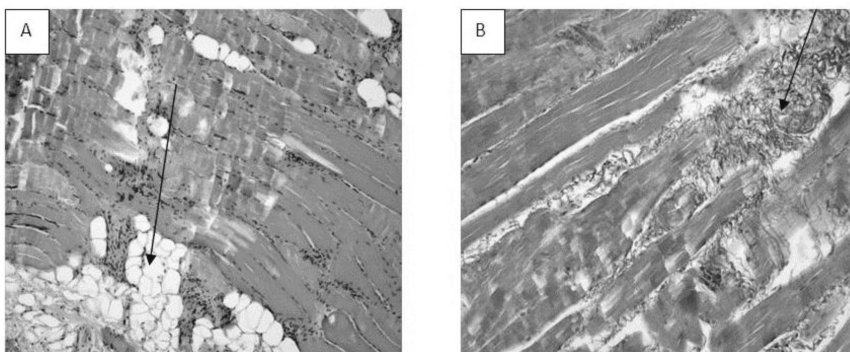


Fig. 6. A - intergrowth of fatty tissue into the muscular tissue and proliferation of peremysium cells; B - the presence of zones with interstitial scleroses and a big number of collagen fibers in COPD1 patients

ference was not detected among these COPD groups ($\chi^2=1,1$; $p=0,37$). The combination of the presence of interstitial sclerosis around a separate muscular fibers and fascicle as well as of contractures foci was revealed.

The structural changes of accessory RM (which were revealed by ultrasonic densitometry) consisted of echogenicity phased changes (the cause of which may be multifactorial). The relationship between the severity of COPD and dystrophic changes in RM according to the data of ultrasonic densitometry was established. We illustrate this assumption by Fig. 8.

We determined that changes of the echodensitometry parameters in isolated RM were interconnected with the decrease of FEV₁ and with the increase

of breathlessness expressiveness in COPD patients. As a pattern of the correlation between the echodensitometric parameter of external intercostals muscle and FEV₁ as well as breathlessness we give the following figures (Fig. 9, 10). Additionally the parallel increase of dyspnoea severity and echogenicity of isolated RM in the course of COPD evolution was detected on the background of decreasing IH and ISD due to expressive atrophy of muscular fibers as well as expansion of connecting and fatty tissue.

Dynamics of these ultrasonic parameters precisely enough reflects the course of dystrophic process in RM during COPD progressing: from compensatory hypertrophy of RM in response to the increase of RM functional load → to their dystrophy with a phase of replaceable expanding fatty and connecting tissue → up to severe atrophy of RM in severe COPD. So, each of the following severity stages of COPD leads to the rising atrophic and degenerative of RM changes. This fact gives grounds to make a conclusion about relationships between RM structural changes (revealed during their ultrasonic research) and functional changes of respiratory system (manifested by decrease of FEV₁ and increase of dyspnea expressiveness) in severe COPD. The significance of these phased echodensitometric parameters changes in RM is not fully understood. This dynamics of echodensitometric parameters in COPD₁ could be explained to a certain degree by the increase of echo-

genicity due to replaceable and excessive growth of fatty and and excessive growth of fatty and connective tissue. Thus, we determined a significant positive correlation between sclerosis manifestations of RM and their index echogenicity (Fig. 11) in COPD patients.

IH and ISD had a little increase in COPD₃ as compared with COPD₂ while IE was slightly decreased. We can assume that the development of RM fatigue in severe COPD was caused by some factors (decrease of their mass, sclerotic changes and disappearance of fatty mass) which reduced echogenicity of RM. These morphological changes could be due to the expressed systemic inflammation (first of all) as well as changes of hormonal status and high sensitivity of the patients

who received high doses of glucocorticoids during COPD exacerbation (in a less degree).

The advantages of this ultrasonic method in diagnostics of sclerotic changes, intergrowth of fatty tissue into the muscular tissue as well as its atrophic changes were revealed. This method has provided a major source of information for assessing the structural changes of RM. Probably it was connected with the possibility of ultrasonic method to research the muscle for all its thickness. Thus, these morphological data can suggest that alternate increase and decrease of the ultrasonic parameters could be caused by changes of fatty tissue volume in the muscular tissue in different COPD stages of its evolution.

Morphological research of RM is invasive and awkward and besides is associated with the possibilities of developing some complications, whereas, the

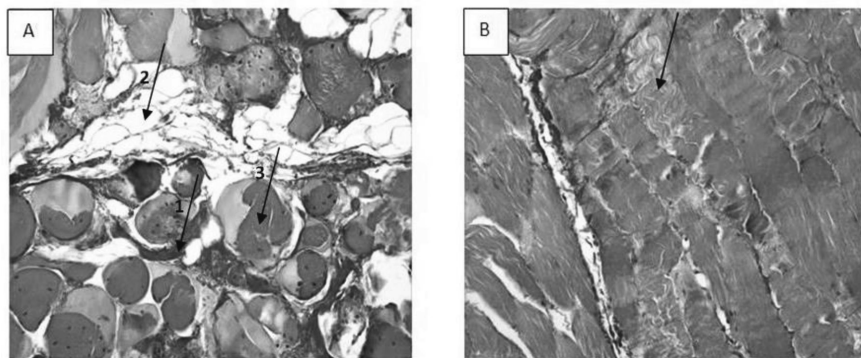


Fig. 7. A - foci of sclerosis in intramuscular regions (1), increase of adipose cells (2) and destruction of myofibrils (3) in COPD2 patient; B - contractures of myofibrils in COPD1 patient

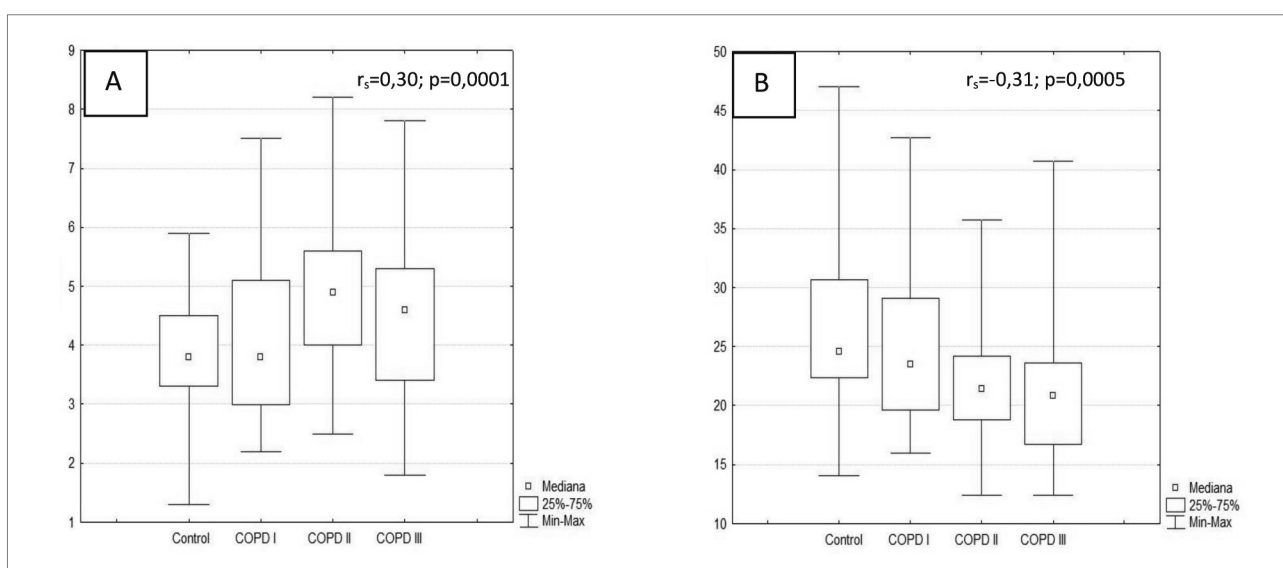


Fig. 8. Relationship between COPD severity and echodensitometry parameters – indices of echogenicity (A) and structure density (B) of external intercostals muscle

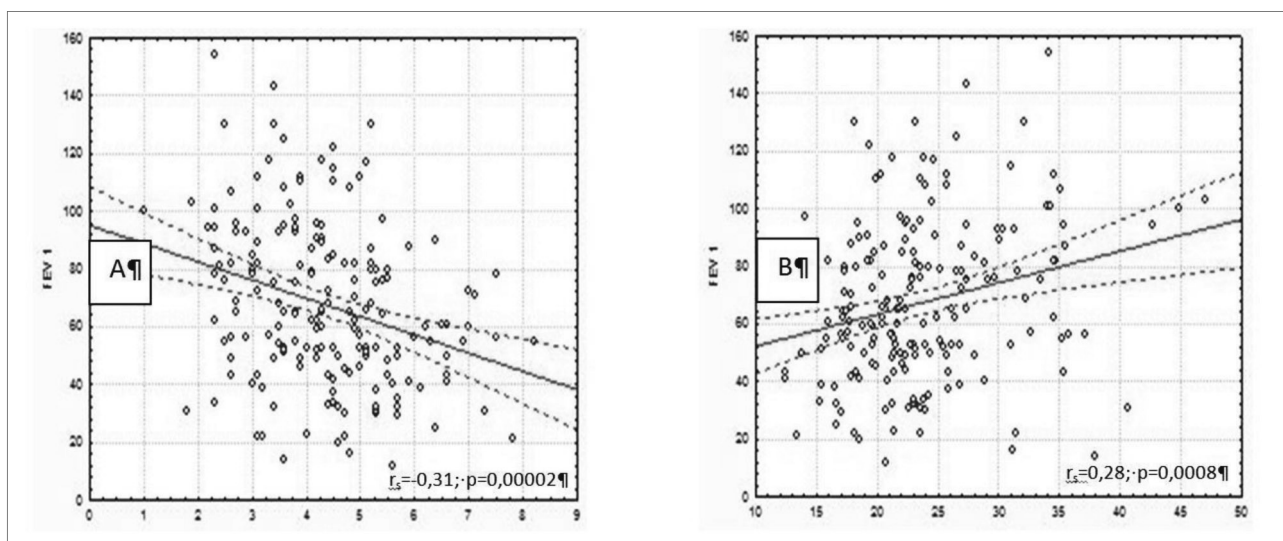


Fig. 9. Correlation between FEV1 and the echodensitometric parameters – indices of echogenicity (A) and homogeneity (B) of external intercostals muscle

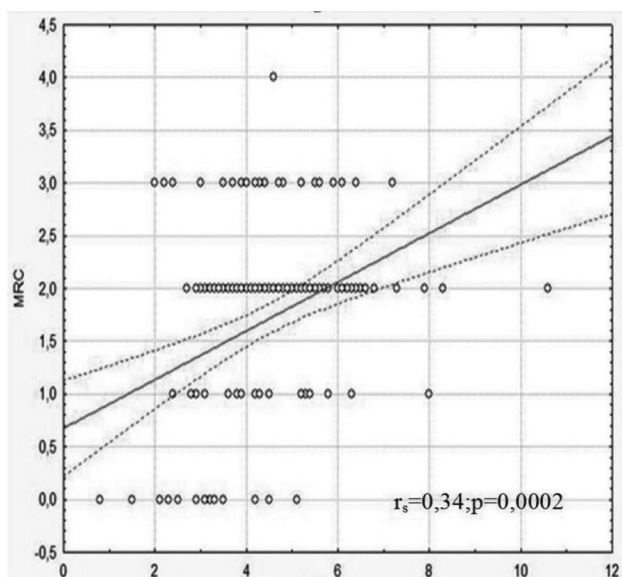


Fig. 10. Correlation between severity of breathlessness (MRC) and index echogenicity of external intercostal muscle

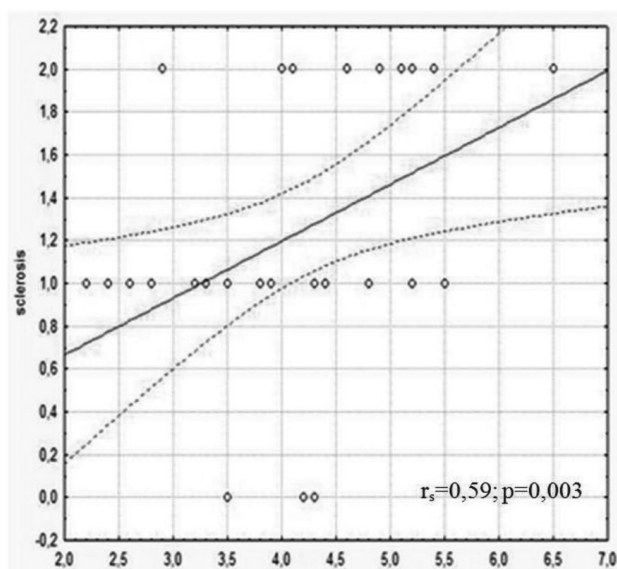


Fig. 11. Correlation between sclerosis manifestations and index echogenicity of abdominal internal oblique muscle

ultrasonic method of RM research proposed by us is simple and safe. In the light of the aforesaid, we compared the possibilities of these two diagnostic methods for estimation of RM status in COPD patients with different severity. Thus, sensitivity and specificity of this ultrasonic method was defined in 55% and 59% for estimation of sclerotic changes in RM as compared with the results of morphological research. Both prognostic positive and prognostic negative re-

sults of this ultrasonic method made 57%. Thus, the likelihood ratio for the positive result was 1,34. We did not detect a significant difference between ultrasonic and morphometric methods according to the estimation of sclerotic changes ($\chi^2=0,82$; $p=0,37$) in COPD patients who underwent this trial.

Sensitivity and specificity of this ultrasonic method were defined both in 55% for estimation of expressiveness of fatty tissue intergrowth into the muscular tissue. Prognostic positive as well as prognostic negative results of this ultrasonic method made both 55%. Thus, the likelihood ratio for positive result =1,20. No significant difference according to this morphological phenomena ($\chi^2=0,36$; $p=0,55$) between the ultrasonic and morphometric methods was revealed.

Sensitivity and specificity of ultrasonic method were defined in 55% and 59% to estimate atrophic muscular tissue expressiveness. Prognostic importance of positive result and negative result made both 57%. Thus, the likelihood ratio for positive result =1,33. We did not detect significant difference comparing COPD patients who underwent the examination by both the ultrasonic and morphometric methods ($\chi^2=0,82$; $p=0,37$) according to the estimation of atrophic muscular tissue expressiveness. The accuracy of ultrasonic method was lower than that of morphological method in diagnosing RM dystrophic changes in accordance with the other analyzed morphological signs.

Conclusions

1. The proposed echodensitometric parameters showed heterogeneity of RM pathological changes and reflected in a complex way the dynamics of the degenerative processes occurring in RM during COPD progression. Thus, more dystrophic changes were detected in the following RM: sternocleidomastoid, external intercostal, abdominal internalexternal oblique and rectus. So, in COPD₁ the tendency to increased IH and ISD as well as decreased IE was observed, whereas in COPD₂ there was a tendency to decreased IH and ISD, while IE was increased. In COPD₃ the tendency to re-raising of IH and ISD against the background of IE decrease was detected. The greater difference was detected according to IE between COPD groups.
2. Increase of breathlessness in COPD patients positively correlated with IE and negatively correlated with ISD of sternocleidomastoid, internal intercostal, abdominal external oblique and rectus muscles.
3. High information value of this ultrasonic method for estimation of some dystrophic changes in RM was revealed. That gives grounds to consider this method as a choice for monitoring RM pathologic changes during COPD progression.

References

1. Абросимов В.Н. Респираторная мышечная дисфункция и ее диагностика у больных с хронической обструктивной болезнью легких / В.Н. Абросимов, И.Б. Пономарева, Н.А. Осычная // Клиническая геронтология. - 2008. - №6. - С. 38-43.
2. Авдеев С.Н. Легочная гиперинфляция у больных ХОБЛ / С.Н. Авдеев // Пульмонология и аллергология. - 2006. - №2. - С. 11-16.
3. Авдеев С.Н. Хроническая обструктивная болезнь легких как системное заболевание / С.Н. Авдеев // Пульмонология. - 2007. - №2. - С. 104-116.

4. Безденежных А.В. Саркопения: распространенность, выявление и клиническое значение / А.В. Безденежных, А.Н. Сумин // Клиническая медицина. - 2012. - №10. - С. 16-23.
5. Оценка функции диафрагмы у больных хроническими заболеваниями легких по данным ультразвуковых методов исследования / Е.Г. Суркова, А.Л. Александров, В.Е. Перлей, А.Ю. Гичкин // Ученые записки СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова. - 2009. - №2. - С. 28-32.
6. Перцева Т.А. Мышечная дисфункция при ХОБЛ: переоценка проблемы, новые возможности терапии / Т.А. Перцева // Здоров'я України. - 2008. - №3/1. - С. 17.
7. Платонова И.С. Морфологические изменения дыхательных мышц у больных хронической обструктивной болезнью легких с разной степенью дыхательной недостаточности: автореф. дис. на соиск. ученой степени канд. медиц. наук: 14.00.15 / И.С. Платонова. - Санкт-Петербург, 2003. - 18 с.
8. Чучалин А.Г. Нарушение функции дыхательных мышц при хронических обструктивных заболеваниях легких / А.Г. Чучалин, З.Р. Айсанов // Терапевтический архив. - 1988. - №8. - С. 126-132.
9. Age differences in knee extension power, contractile velocity, and fatigability / J.K. Petrella, J.S. Kim, S.C. Tuggle [et al.] // J. Appl. Physiol. - 2005. - Vol. 98. - P. 211-220.
10. Agusti A.G. Systemic effects of chronic obstructive pulmonary disease / A.G. Agusti, A. Noguera, J. Saulea // Eur. Respir. J. - 2003. - Vol. 21. - P. 347-360.
11. Bernarg S. Peripheral muscle weakness in patients with chronic obstructive pulmonary disease / S. Bernarg // Am. J. Respir. Crit. Care Med. - 1998. - Vol. 158. - P. 629-634.
12. Casaburi R. Impacting patient-centered outcomes in COPD: deconditioning / R. Casaburi // Eur. Respir. Rev. - 2006. - Vol. 15. - P. 42-46.
13. Cellular adaptations in the diaphragm in chronic obstructive pulmonary disease / S. Levine, L. Kaiser, J. Leferovich, B. Tikunov // N. Engl. J. Med. - 1997. - Vol. 337. - P. 1799-1806.
14. Chronic obstructive pulmonary disease: capillarity and fiber-type characteristics of skeletal muscle / J. Jobin, F. Maltais, J.F. Doyon [et al.] // J. Cardiopulm Rehabil. - 1998. - Vol. 18. - P. 432-437.
15. Contractile properties of the human diaphragm during chronic hyperinflation / T. Similowski, S. Yan, A.P. Gauthier [et al.] // N. Engl. J. Med. - 1991. - Vol. 325. - P. 917-923.
16. Cullen M.J. Morphological changes in dystrophic muscle / M.J. Cullen, F.L. Mastaglia // British Medical Bulletin. - 1980. - Vol. 36. - P. 145-152.
17. Effects of testosterone and resistance training in men with chronic obstructive disease / R. Casaburi, S. Bhasin, L. Cosentino [et al.] // Am. J. Respir. Crit. Care Med. - 2004. - Vol. 170. - P. 870-878.
18. Extrapulmonary effects of chronic obstructive pulmonary disease on physical activity: a cross-sectional study / H. Watz, B. Waschki, C. Boehme [et al.] // Am. J. Respir. Crit. Care Med. - 2008. - Vol. 177. - P. 743-751.
19. Fitting J.W. Respiratory muscles in chronic obstructive pulmonary disease / J.W. Fitting // Swiss Medical Weekly. - 2001. - Vol. 131. - P. 483-486.
20. Franssen F.M. Sarcopenia in COPD functional and metabolic implications / F.M. Franssen // Eds.: A. Schols, E. Wouters. - Maastricht University, 2009. - 248 p.
21. Garcia-Rio F. Daily physical activity in patients with COPD is mainly associated with dynamic hyperinflation / F. Garcia-Rio // Am. J. Respir. Crit. Care Med. - 2009. - Vol. 180. - P. 506-512.
22. Global Initiative for Chronic Obstructive Pulmonary Disease (GOLD). Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease, Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease NHLBI/WHO workshop report. - Access mode: <http://www.goldcopd.org>.
23. Impact of weight loss on physical function with changes in strength, muscle mass, and muscle fat infiltration in overweight to moderately obese older adults: A randomized clinical trial / A.J. Santanasto, N.W. Glynn, M.A. Newman [et al.] // J. Obesity. - 2011. - Vol. 2011. - ID 516576.
24. Laghi F. Disorders of the respiratory muscles / F. Laghi, M.J. Tobin // Am. J. Respir. Crit. Care Med. - 2003. - Vol. 168. - P. 10-48.
25. Mador M.J. Skeletal muscle dysfunction in chronic obstructive pulmonary disease / M.J. Mador, E. Bozkanat // Respiratory Research. - 2001. - Vol. 2. - P. 216-224.
26. Muscle-specific overexpression of IGF-I improves E-C coupling in skeletal muscle fibers from dystrophic mice / J.D. Schertzer, C. Van der Poel, T. Shav-lakadze [et al.] // Am. J. Physiol. Cell. Physiol. - 2008. - Vol. 294. - P. 161-168.
27. Myosin heavy chain gene expression changes in the diaphragm of patient with chronic lung hyperinflation / J.J. Mercadier, K. Schwarz, S. Schiaffino [et al.] // Am. J. Physiol. - 1998. - Vol. 274. - P. 527-534.
28. O'Donnell D.E. Physiology and consequences of lung hyperinflation in COPD / D.E. O'Donnell, P. Laveneziana // Eur Respir Rev. - 2006. - Vol. 15. - P. 61-67.
29. Orozco-Levi M. Structure and function of the respiratory muscles in patients with COPD: impairment or adaptation? / M. Orozco-Levi // Eur. Respir. J. - 2003. - Vol. 22, Suppl. 46. - P. 41-51.
30. Physical activity in patients with COPD / H. Watz, B. Waschki, T. Meyer, H. Magnussen // Eur. Respir. J. - 2009. - Vol. 33. - P. 262-272.
31. Physical activity is the strongest predictor of all-cause mortality in patients with COPD: a prospective cohort study / B. Waschki, A. Kirsten, O. Holz [et al.] // Chest. - 2011. - Vol. 140. - P. 331-342.
32. Sarcopenic obesity: definition, cause and consequences / S. Stenholm, T.B. Harris, T. Rantanen [et al.] // Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care. - 2008. - Vol. 11. - P. 693-700.
33. Sharp J.T. The respiratory muscles in COPD / J.T. Sharp // Am. Rev. Respir. Dis. - 1986. - Vol. 134. - P. 1089-1091.
34. Skeletal muscle and mortality results from the InCHIANTI Study / M. Cesari, M. Pahor, F. Lauretani [et al.] // J. Gerontol. - 2009. - Vol. 64A. - P. 377-384.
35. Subcellular adaptation of the human diaphragm in chronic obstructive pulmonary disease / M. Orozco-Levi, J. Gea, J.L. Lloreta [et al.] // Eur. Respir. J. - 1999. - Vol. 13. - P. 371-378.
36. Tkáč J. Systemic consequences of COPD / J. Tkáč, S.F. Man, D.D. Sin // Therap. advances in Respir. Dis. - 2007. - Vol. 1. - P. 47-59.
37. Ultrasound measurement of quadriceps wasting in patients with GOLD stage II COPD and its relationship to physical activity / D. Shrikishna, R. Tanner, M. Patel [et al.] // Eur. Respir. J. - 2011. - Vol. 38, Suppl. 55. - P. 889.
38. Van Eeden S.F. COPD: A Chronic Systemic Inflammatory Disease / S.F. Van Eeden, D.D. Sin // Respiration. - 2008. - Vol. 75. - P. 224-238.
39. Wouters E.F. Nonpharmacological modulation of dynamic hyperinflation / E.F. Wouters // Eur. Respir. Rev. - 2006. - Vol. 15. - P. 90-95.

Надійшла до редакції 23.01.2014

ИЗМЕНЕНИЯ СОСТОЯНИЯ ДЫХАТЕЛЬНОЙ МУСКУЛАТУРЫ ПРИ ПРОГРЕССИРОВАНИИ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНИ ЛЕГКИХ

А.Э. Макаревич, С.С. Лемешевская, А.Ю. Почтавец, А.И. Лемешевский, М.К. Недзведзь

Резюме

В статье освещены результаты одномоментного рандомизированного клинического исследования по оценке состояния вспомогательной дыхательной мускулатуры у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких с учетом степени ее тяжести. Данные ультразвуковой денситометрии сопоставлены с результатами морфологического исследования внутренней косой мышцы живота.

Ключевые слова: хроническая обструктивная болезнь легких, саркопения, дыхательная мускулатура, ультразвуковая денситометрия.

А.В. Бойчук, В.О. Худоб'як

ДВНЗ «Тернопільський державний
медичний університет
ім. І.Я. Горбачевського
МОЗ України»

ВІРУС ПРОСТОГО ГЕРПЕСУ ЯК КОФАКТОР У РОЗВИТКУ ДИСПЛАЗІЙ І РАКОВИХ ПРОЦЕСІВ ШИЙКИ МАТКИ В ЖІНОК, ЯКІ ІНФІКОВАНІ ВІРУСОМ ПАПІЛОМИ ЛЮДИНИ (огляд)

Резюме

Патологія шийки матки є однією з найпоширеніших у структурі гінекологічних захворювань. Зміни епітелію шийки матки збільшують ризик розвитку диспластичних і ракових процесів. Крім того, це захворювання в усіх країнах світу дедалі частіше виникає в жінок молодого репродуктивного віку. Причини такого зниження вікового цензу достовірно не відомі. Серед найпоширеніших гіпотез перше місце займає ранній початок статевого життя і, відповідно, раннє зараження вірусом папіломи людини (ВПЛ), який на сьогоднішній день є єдиним доведеним чинником розвитку раку шийки матки. Також акцентують увагу на великій кількості абортів, травматизмі в пологах, неадекватному лікуванні фонових захворювань шийки матки, супутніх інфекційних агентах. Але не підлягає сумніву одне – карцинома розвивається на фоні патологічних станів шийки матки, а не на незміненому органі. Серед вірусних агентів, окрім вірусу папіломи людини, що уражають слизову оболонку шийки матки та цервікального каналу, слід відзначити вірус простого герпесу (ВПГ). Останні дослідження показують, що в розвитку дисплазій шийки матки, асоційованих із ВПЛ, значну роль відіграє ко-інфекція – вірус простого герпесу 2 типу, наявність якого в пацієнтки зумовлює високий ступінь ураження епітелію. Поєднання ВПЛ і ВПГ 2 типу сприяє онкогенній трансформації багат шарового сквамозного й циліндричного епітелію, що призводить до онкопатології шийки матки.

Ключові слова

Патологія шийки матки, вірус папіломи людини, вірус простого герпесу.

Патологія шийки матки є однією з найбільш актуальних тем у сучасній медицині, оскільки вимагає пильної уваги не лише акушер-гінекологів, а й онкологів, дерматовенерологів, імунологів й інших фахівців, оскільки в етіопатогенезі прогресування захворювань шийки матки істотну роль відіграють вірусні й бактеріальні інфекції, стан місцевого й системного імунітету, гормональні фактори [1, 2]. Тривалий перебіг, часті рецидиви, неадекватне лікування можуть призвести до розвитку диспластичних процесів шийки матки. Особливу проблему викликає те, що це захворювання має тенденцію до збільшення серед жінок молодого репродуктивного віку [3]. Якщо ж говорити про рак шийки матки як про результат розвитку й прогресування фонових і передракових процесів шийки матки, то в структурі гінекологічних онкозахворювань в Україні ця патологія посідає друге місце й сьоме – серед усіх злоякісних новоутво-

рень у світі, а також характеризується високою летальністю внаслідок пізньої діагностики [4, 5].

Протягом останніх десятиліть з'явилися суттєві досягнення у вивченні етіології, патогенезу, діагностики, клініки та лікування захворювань шийки матки. Деякі з них підтверджено остаточно: про вплив вірусу папіломи людини (ВПЛ) на розвиток раку шийки матки (РШМ), про профілактику РШМ шляхом вакцинації від ВПЛ до початку статевого життя тощо [6-10].

Папіломавіруси – група ДНК-вмісних вірусів розміром 40-55 нм, що мають певні особливості. На цей час описано більше 200 типів ВПЛ. Ці віруси уражують виключно епітеліальні клітини, тобто шкіру та слизові оболонки. Реплікація вірусу відбувається в базальному шарі епідермісу. Для ВПЛ є характерним надзвичайно важкий цикл розвитку, що залежить від часу та ступеня диференціації клітин [8, 11, 12].

Перебіг папіломавірусної інфекції (ПВІ) залежить від стану імунної системи. У молодих жінок із нормальним станом імунної системи 70-80%

випадків ВПЛ-інфікування може бути транзиторним – тоді відбувається спонтанне очищення ураженої тканини від ВПЛ. Зауважують також латентний перебіг ПВІ, що характеризується відсутністю клінічних і морфологічних змін при наявності ВПЛ в організмі, що вимагає постійного контролю за станом епітелію шийки матки [11-14].

Відомо, що внаслідок інфікування й персистенції ВПЛ відбувається інтеграція геному вірусу в геном базальних клітин багат шарового плаского епітелію екзоцервіксу. Це призводить до підвищення їх проліферативної активності й онкогенної мутації [15-17]. Зміни епітелію шийки матки внаслідок ураження ВПЛ відображено на рис. 1-2.

Але, незважаючи на це, дані про ПВІ належать до тієї галузі медичних знань, де ще є багато діагностичних і терапевтичних проблем. Одним із перспективних напрямків подальшого вивчення впливу ВПЛ на етіологію й патогенез передракових і ракових процесів шийки матки є пошук причин і кофакторів, які дозволяють вбудовуватись ДНК вірусу в геном клітин епітелію.

Вважається, що лише потрапляння вірусу папіломи людини до організму недостатньо для розвитку захворювання. Величезну роль у цьому процесі відіграють різноманітні фактори ризику, зокрема ранній початок статевого життя, ризикована сексуальна поведінка, паління, імунodefіцит і різноманітні генітальні інфекції. Серед останніх особливу

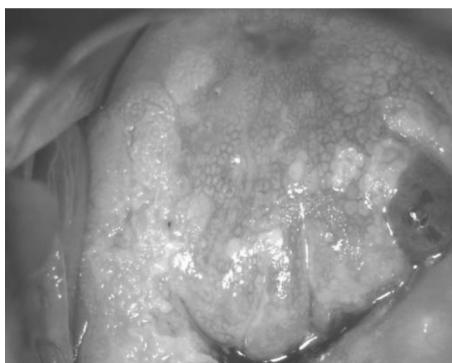


Рис. 1. *Пацієнтка К., 25 років, пласкі кондиломи шийки матки, помірна дисплазія метapлазованого епітелію, CIN2 (проба з оцтовою кислотою)*



Рис. 2. *Та ж пацієнтка, тест Шиллера*

увагу привертає вірус простого герпесу (ВПГ), ДНК якого виявляється у 30-40% раку шийки матки [12, 15, 18, 19, 20]. А за даними Жукової Н.П., у 82% пацієнток із патологією шийки матки виявляють асоціацію інфекцій, що передаються статевим шляхом у комбінації з вірусом герпесу. Найчастіше зустрічаються такі мікст-інфекції: ПВІ, ВПГ, гарднерелли, а також ПВІ, трихомонади й гарднерелли [21].

Герпетична інфекція є агресивною щодо епітелію вагіни та шийки матки й зустрічається найчастіше серед тих, що уражують статеві органи. Широке розповсюдження вірусу простого герпесу, його пожиттєва персистенція в організмі людини, широка варіабельність клінічних проявів, часте рецидивування й висока частота безсимптомного носійства робить вивчення герпетичної інфекції важливим завданням сучасної науки [22]. ВПГ є одним із найпоширеніших у світі, що зумовлено високою сприйнятністю людини до ВПГ 1 і 2 типів. Контакт із цією інфекцією відбувається в більшості людей. Він підтверджується виявленням антитіл до ВПГ 1 і 2 типів у 80-90% дорослого населення. Це зумовлено різноманітністю шляхів передачі і здатністю вірусу до довічного персистування в клітинах нервової системи [23].

Усесвітня організація охорони здоров'я в 1999 році оголосила про пандемію герпетичної інфекції у світі [24, 25].

Дослідження останніх років дозволяють чітко окреслити вплив ВПГ на перебіг папіломавірусної інфекції. А саме:

- ВПГ стимулює реплікацію ВПЛ;
- ВПГ призводить до інтеграції ВПЛ-геному в геном клітини господаря, що є однією з умов пухлинної трансформації;
- герпетичні ураження є одними з тих кофакторів, які полегшують шлях доступу ВПЛ до базального шару клітин.

Також встановлено, що для іморталізації клітин, інфікованих ВПЛ 16 та ВПЛ 18 типів, необхідний лише певний фрагмент ДНК ВПГ завдовжки 2480 нуклеотидних пар (BC24), який кодує неідентифікований білок розміром 412 амінокислот [15].

Поєднання ВПГ і ВПЛ посилює вірусне навантаження, що швидше призводить до неопластичної трансформації епітелію [24-27].

До виявлення ВПЛ обговорювалася роль герпетичної інфекції, оскільки в низці досліджень було показано, що до 80% жінок, хворих на рак шийки матки, мали інфікування ВПГ-2. Ще в 1989 р. N. Porrescu та J. DiPaolo запропонували теорію, за якою інтеграція ВПЛ у геном ссавців може викликати генетичну нестабільність і безконтрольний поділ клітин, що робить їх ще більш вразливими для інших вірусів, сприяючи неопластичній трансформації клітин. Однак ВПГ не асоційований з усіма випадками цервікального раку. Наявність ВПГ як моноінфекції в організмі не підтверджує, але й не виключає ризик розвитку РШМ. Так, згідно

з даними літератури, у жінок із герпесвірусною інфекцією статевих органів спостерігається підвищений ризик розвитку РШМ у 2-4 рази порівняно з тими, що не інфіковані ВПГ [25, 27].

ВПГ може змінювати ріст клітин, що іморталізовані ВПЛ 16/18 типу. Було встановлено, що ВПГ може інфікувати епітеліальні клітини шийки матки й викликати трансактивуючу експресію генів E6/E7. Згідно з даними багатьох досліджень, поєднання ВПГ і ВПЛ індукує пласкоклітинну карциному [26].

Сучасним напрямком діагностики є дослідження неопластичних змін клітин епітелію цервікального каналу шийки матки жінок імуноцитогістохімічним методом для визначення рівня експресії білка p16INK4a, позитивна експресія якого визначається від 1 до 3 балів в епітелії та ядрах клітин вірус-позитивних жінок. Слід зауважити, що, згідно з даними літератури, найбільш виражена експресія (3 бали) спостерігається в жінок з асоціацією ВПЛ та ВПГ-2. Слабопозитивна експресія (до 1-го балу) спостерігалась у 2-х вірус-негативних жінок із легкою дисплазією шийки матки [28].

Проблемою є те, що відсутність скарг і чіткої клінічної картини призводить до труднощів у діагностиці захворювання. Клінічні прояви генітального герпесу можуть змінюватися при імунодефіцитних станах, при поєднаних вірусних ураженнях, що змінює клінічну картину захворювання [29, 30].

Згідно з останніми даними різних авторів, вірусні ураження шийки матки при фонових і передракових захворюваннях виявляються у 52,2%. Із них ВПГ виявляється до 40%, ВПЛ – до 25%, а комбіноване ураження ВПЛ і ВПГ зустрічається у 22,8% [11, 22, 30, 31]. При цьому для злоякісного переродження не потрібно постійної присутності вірусу ВПГ у клітині, оскільки він діє методом «одного удару» («hit-and-run»). Дискусії спричиняє лише фактор початку розвитку канцерогенезу. Так, дослідження одних авторів (Adam E. et al., 1998) показують, що інфікування ВПГ-2 передує ВПЛ, а інші, і вони численніші, припускають, що ВПГ-2 діє на пізніх стадіях канцерогенезу [6, 26, 32].

При важкій дисплазії шийки матки, яка поєднується з герпетичним ураженням багатошарового плаского епітелію, спостерігається активація антиапоптозних програм, що пришвидшує розвиток патологічних змін [23, 33]. Додатковими факторами, що сприяють запуску механізмів вірусного канцерогенезу, є зниження загального імунітету, часта зміна статевих партнерів, ІПСШ, травми шийки матки з утворенням зони трансформації, ранній початок статевого життя (до 18 років), паління [6, 11, 17, 34].

Канал шийки матки покритий циліндричним епітелієм, а вагінальна поверхня шийки матки – багатошаровим пласким епітелієм. Важливе клінічне значення має так звана зона трансформації, що становить межу між багатошаровим пласким і циліндричним епітелієм. Саме в цій ділянці – найбільша адгезія інфекційних агентів, і в ній найчас-

тіше розвиваються диспластичні та пухлинні процеси шийки матки [32, 35].

Небезпека розвитку інвазивного раку змушує лікарів вдаватися до надмірної кількості хірургічних втручань у пацієток із цервікальними інтраепітеліальними неоплазіями (CIN). Але саме лише хірургічне втручання не усуває причину захворювання, і протягом наступних 2-5 років виникає рецидив. Щоб уникнути рецидиву, потрібно подіяти безпосередньо на чинник. Враховуючи незаперечну роль обох вірусів (ВПГ і ВПЛ) у виникненні CIN, лікування має бути направлене не окремо на кожен вірус, а на вірусну асоціацію (ВПГ+ВПЛ). На сьогоднішній день в Україні немає розроблених протоколів ведення пацієток з асоціацією ВПЛ і ВПГ, тому можна взяти до уваги позитивний досвід лікування. Так, згідно з дослідженнями Потапова [15], позитивний ефект отримано від лікування препаратами Валавір® (+ інтерферон) за схемою: Валавір® по 500 мг 2 рази на добу, 10 днів + інтерферон. Досягнуто таких результатів: великий відсоток елімінації збудників, високий процент повного одужання з повним відновленням епітелію шийки матки (ШМ), обмеження інфікування ВПЛ стовбурового пулу клітин (гальмування процесів поділу) [15].

Згідно з рекомендаціями Татарчук Т.Ф., Тутченко Т.Н. [6], для досягнення позитивного ефекту від хірургічного лікування (діатермокоагуляція, кріодеструкція тощо), для запобігання рецидиву захворювання необхідно проводити лікування (за 10 днів) до хірургічного втручання за схемою: Валавір® по 500 мг 2 рази на день *per os* + інтерферон 2 рази на день вагінально. Таке протівірусне лікування сприяє прискоренню процесів епітелізації та регенерації, швидкому відпаданню струпів.

Якість лікарського препарату Валавір® визначається доведеною ефективністю та безпекою. Валавір® довів повну біоеквівалентність оригінальному препарату. На відміну від препаратів ацикловіру, Валавір® має:

- у 3-5 разів вищу біодоступність – 54% (у АЦ – 20%);
- найзручнішу кратність прийому – 1-2 рази/добу (у АЦ – 3-5 р/добу);
- концентрації в організмі при прийомі *per os*, які порівнюються з в/в введенням ацикловіру.

Незважаючи на існування численних гіпотез, біологічні закономірності неопластичної трансформації в жінок із CIN на тлі поєднання герпетичної та папіломавірусної інфекцій залишаються дискусійними, причинно-наслідковий зв'язок між ними перебуває в процесі вивчення.

Таким чином, консорціум ВПЛ та інших вірусів, зокрема ВПГ, ще вивчається, і тема є надзвичайно актуальною для подальших досліджень.

Список використаної літератури

1. Коротич С.Е. Имунні і мікробіологічні аспекти захворювань шийки матки / С.Е. Коротич // *Жіночий лікар*. - 2008. - №4. - с. 28.
2. Spinello M.D. et al. Prevalence of Antibodies to Chlamydia Trachomatis and Cervical Intraepithelial Neoplasia // *The Cervix and the lower female genital tract*. - 2002. - Vol. 9. - №4. - P. 171-175.
3. Пантьо В.А. Використання діодного лазера у лікуванні гінекологічної патології / В.А. Пантьо, І.І. Пацкань, В.І. Пантьо // *Фотобіологія та фотомедицина*. - 2009. - №1. - С. 8-13.
4. Бохман Я.В. Руководство по онкогинекологии / Я.В. Бохман. - СПб., 2005. - 464 с.
5. Василевская Л.Н. Предраковые заболевания и начальные формы рака шейки матки / Л.Н. Василевская. - М.: Медицина, 2005. - 160 с.
6. Татарчук Т.Ф. Патология шейки матки. Какие задачи стоят перед врачом гинекологом? / Т.Ф. Татарчук, Т.Н. Тутченко // *Репродуктивная эндокринология*. - 2013. - №1(9). - С. 39-48.
7. Чесановская Е. Вакцинация от рака шейки матки / Е. Чесановская // *3 турботою про жінку*. - 2010. - №8. - С. 6-8.
8. Bosh F.X. Epidemiology and Natural History of Human Papillomavirus Infection and Time- Specific Implications in Cervical Neoplasia./ F.X. Bosh, A.N. Burchelli, M. Shiffmann // *Vaccine*. - 2008. - Vol. 25. - P. 1-16.
9. Cizek B. The application of human papilloma virus genotyping for the identification of neoplasm lesions in the cervix of women with abnormal cytology smears / B. Cizek, J. Heimrath, M. Cizek // *Adv Clin Exp Med*. - 2012. - №21(6). - P. 759-766.
10. Poppe W.A.J. Human Papillomavirus Vaccines - Vaccinate and Catch up! / W.A.J. Poppe // *European Obstetrics and Gynaecology*. - 2012. - V.7, №1. - P. 39-41.
11. Довлетханова Э.Р. Современный взгляд на возможности терапии ВПЧ-ассоциированных заболеваний гениталий у женщин / Э.Р. Довлетханова // *Акушерство и гинекология*. - 2013. - №1. - С. 1-4.
12. Бурьяк Д.В. Папилломавирусная инфекция в гинекологии: современное состояние проблемы / Д.В. Бурьяк, С.И. Михалевич // *Медицинские новости*. - 2008. - №2.
13. Грибова Н.С. Особенности изменения иммунорегуляторной системы у женщин с фоновой патологией шейки матки / Н.С. Грибова, Г.И. Хрипунова, Н.Б. Захарова // *Саратовский научно-медицинский журнал*. - 2009. - Том 5, №1. - С. 49-51.
14. Хаца І.І. Сучасні аспекти діагностики, лікування і профілактики папіломавірусної інфекції у жінок / І.І. Хаца, Ю.В. Андрашко // *3 турботою про жінку*. - 2009. - №3. - С. 10-12.
15. Потапов В.О. Етіотропна терапія поєднаної герпесвірусної та папіломавірусної інфекції у жінок з цервікальною інтраепітеліальною неоплазією / В.О. Потапов, О.О. Білодід, О.В. Шпонька [та ін.] // *Здоров'я України*. - 2013. - №1. - С. 1-4.
16. Jimenez J.J. Human Papillomaviruses (HPV) in Gynaecological cytology: from molecular biology to clinical testing / J.J. Jimenez, H. Huang, M. Hinda // *Cytopathology*. - 2003. - №3. - P. 176-189.
17. Волошина Н.Н. Патология шейки матки, ассоциированная с папилломавирусной инфекцией: актуальность и пути решения проблемы / Н.Н. Волошина // *Медицинские аспекты здоровья женщины*. - 2011. - №5. - С. 40-43.
18. Вирусные, хламидийные и микоплазменные заболевания гениталий: руководство для врачей. Под ред. В.И. Кулакова, А.Ф. Пухнер. - Москва - 2003. - 234 с.
19. Аполихина И.А. Папилломавирусная инфекция гениталий у женщин / И.А. Аполихина. - М.: ГЕОТАР-МЕД, 2002. - 111 с.
20. Биткина О.А. Заболевания, вызываемые вирусом папилломы человека / О.А. Биткина, Р.Д. Овсянникова. - М.: Медицинская книга, 2004. - 36 с.
21. Жукова Н.П. Влияние сексуально-трансмиссивных заболеваний на формирование патологии шейки матки / Н.П. Жукова, Н.И. Киселева, И.М. Арестова, Н.С. Дейкало, Е.Д. Кожар // *Охрана материнства и детства*. - 2006. - С. 36-40.
22. Бейманова Е.В. Роль герпетической инфекции в формировании гинекологической патологии / Е.В. Бейманова, С.Н. Занько // *Охрана материнства и детства*. - 2010. - №1-15. - С. 78-83.
23. Гринкевич Т.М. Особливості лікування ендодерміцитів при генітальному герпесі / Т.М. Гринкевич // *Вісник наукових досліджень*. - 2003. - №4. - С. 77-78.
24. Gottlieb S.L, Douglas J.M,Jr, Schmid D.S. et al. Seroprevalence and correlates of herpes simplex virus type 2 infection in five sexually transmitted disease-clinics. *J. Infect. Dis.* 2002. - №185. - P. 1381-1389.
25. Трубникова В.И. Сочетанная вирусная инфекция в генезе дисплазий шейки матки / В.И. Трубникова, Н.В. Вознесенская // *Здоровье Казахстана*. - 2013. - №8 (19).
26. Д.М. Семенов. Триггерные факторы, определяющие клиническое течение папилломавирусной инфекции у женщин с патологией шейки матки / Д.М. Семенов // *Охрана материнства и детства*. - 2006. - №2-8. - С. 98-106.
27. Егоров О.О. Комплексна діагностика передпуклинних захворювань шийки матки / О.О. Егоров // *Жіночий лікар*. - 2010. - №5. - С. 37-43.
28. Гренкова Ю.М. Воспалительные заболевания шейки матки у женщин репродуктивного возраста / Ю.М. Гренкова, М.А. Репина // *Вестник северо-западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова*. - 2011. - №3. - С. 122-129.
29. Чигвинцева Е.А. Современные проблемы эпидемиологии диагностики и лечения герпес-вирусных заболеваний / Е.А. Чигвинцева, Н.М. Герасимова // *Современные проблемы дерматовенерологии, иммунологии и врачебной косметологии*. - 2009. - №3. - С. 89-94.
30. Брагина М. Патология шейки матки: проблемы и перспективы / М. Брагина // *3 турботою про жінку*. - 2010. - №3. - С. 10-13.
31. Русакевич П.С. Системный и функциональный подход к диагностике и лечению вирусных изменений цервика / П.С. Русакевич, Р.В. Гришанович // *Сибирский онкологический журнал*. - 2011. - №3(45). - С. 22-28.
32. Свердлова С.С. Вирусные заболевания шейки матки / С.С. Свердлова, Т.В. Дианова, Н.В. Каменщикова // *Сибирский медицинский журнал*. - 2011. - №6. - С. 136-137.
33. Лесничая О.В. Процессы клеточного обновления и их взаимосвязь с герпетическим поражением при тяжелой интраэпителиальной цервикальной неоплазии и раке шейки матки / О.В. Лесничая, Ю.В. Крылов, Д.М. Семенов, А.К. Гриб // *Вестник ВГМУ*. - 2010. - Т.9, №2. - С. 36-45.
34. Бугрей О.В. Анализ случаев патологии шийки матки у больных с папилломавирусной инфекцией / О.В. Бугрей, А.А. Молошок // *Репродуктивное здоровье женщины*. - 2007. - №3 (32). - С. 244.
35. Видяева И.Г. Детекция вирусов папилломы человека высокого онкогенного риска у женщин репродуктивного возраста с патологией шейки матки / И.Г. Видяева, Л.Н. Уразова, Е.Г. Никитина, Л.Ф. Писарева, Л.А. Агаркова [и др.] // *Практическая медицина*. - 2009. - №4. - С. 71-73.

Надійшла до редакції 03.02.2014

HERPES SIMPLEX VIRUS AS A COFACTOR IN THE DEVELOPMENT OF DYSPLASIA AND PROCESSES OF THE CERVIX IN WOMEN INFECTED WITH HUMAN PAPILLOMAVIRUS (REVIEW)

A.V. Boichuk, V.O. Khydobiyak

Summary

The pathology of the cervix is one of the most common gynecological diseases. Changes in cervical epithelium increase the risk of dysplastic and cancerous processes. In addition, the disease all over the world are increasingly occurs in young women of reproductive age. The reasons for this is unknown. Among the most common hypotheses, the first place belongs to early sexual activity and, therefore, early HPV infection, which today is the only proven factor in the development of cervical cancer. Also the focus is on the large number of abortions, injuries during parturition, and inadequate treatment of background diseases of the cervix, associated infectious agents. But there is no doubt – carcinoma develops on the background of pathological conditions of the cervix, not on the unchanged tissue. Among the viral agents, in addition to the human papillomavirus, which affect the cervix and cervical canal, virus of simplex herpes is should be noted. Recent studies show that in the development of cervical dysplasia, such co-infection as herpes simplex virus type 2 plays a significant role. The combination of HPV and HSV type 2 promotes oncogenic transformation of squamous and columnar epithelium, leading to dysplasia and subsequently to cervical cancer pathology.

Keywords: cervical pathology, human papillomavirus, herpes simplex virus.

*Н.П. Красько, Н.Ю. Резниченко,
Д.А. Равлюк, О.А. Левченко*

*Запорожский государственный
медицинский университет,
Крымский государственный
медицинский университет
им. С.И. Георгиевского*

КОНТАКТНЫЙ ДЕРМАТИТ В ПРАКТИКЕ КОСМЕТОЛОГА

Резюме

В статье представлены результаты обзорного исследования заболеваний простым и аллергическим контактными дерматитами, наиболее часто встречающимися в практике косметолога. Приведены характеристики распространенных веществ, способных вызывать аллергические контактные дерматиты в косметологической практике, диагностические критерии, принципы постановки диагноза, а также методы лечения этих заболеваний, в т.ч. с применением топического кортикостероидного препарата Молескин®.

Ключевые слова

Простой и аллергический дерматиты, косметология, Молескин®.

Одними из наиболее распространенных заболеваний, встречающихся в практике дерматолога, а также частыми осложнениями косметологических процедур являются аллергические заболевания кожи. Аллергические дерматозы представляют собой обширную группу заболеваний, которая включает простой и аллергический контактный дерматиты, разные формы экземы, крапивницу, аллергические васкулиты, аллергическую сыпь, связанную с действием лекарственных средств, а также менее распространенные дерматозы, в развитии которых основная роль отводится аллергическим реакциям [1, 5].

В последние годы значительное внимание в научно-исследовательской работе ученых всего мира уделяется простому и аллергическому контактному дерматиту, что подтверждается большим количеством многоцентровых исследований и докладов на международных аллергологических и дерматологических конгрессах, касающихся этой проблемы.

Прежде всего это связано с распространенностью заболевания. Так, опрос National Ambulatory Medical Care Survey, проведенный в США, выявил 8,4 миллиона амбулаторных обращений пациентов к врачам в связи с контактным дерматитом, который занял второе место по частоте дерматологических диагнозов. При этом заболеваемость аллергическим контактным дерматитом превышала частоту встречаемости простого контактного дерматита. Например, в дерматологической клинике студенческого оздоровительного центра (США) 3,1% пациентов имели проявления аллер-

гического контактного дерматита, в то же время 2,3% больных имели простой контактный дерматит [10, 11]. В странах Европы заболеваемость аллергическим контактным дерматитом колеблется от 2,7 случаев на 1000 населения (Швеция) до 12 случаев на 1000 населения (Дания) [10, 11].

И хотя 20-30% случаев контактного дерматита возникает на коже рук, что связано в основном с профессиональной деятельностью человека, второй по частоте локализацией заболевания является лицо – в результате контакта с различными косметическими средствами.

В практике косметолога контактный дерматит встречается ежедневно. Так, проведение процедуры пилинга – это всегда целенаправленное воздействие на кожу, приводящее к развитию простого контактного дерматита разной степени выраженности. Разница заключается лишь в том, что, например, при нанесении поверхностно-действующих химических пилингов у пациента возникают легкие проявления простого контактного дерматита в виде незначительной эритемы, едва заметного отека кожи, шелушения. А при проведении срединных и глубоких пилингов, действующих на уровне всей глубины эпидермиса без или с частичным/полным повреждением базальной мембраны, возникает выраженный отек, эритема, появляются пузыри и эрозивные поверхности, что требует дальнейшей коррекции для предотвращения возможных осложнений. Кроме природы действующего вещества, важную роль в интенсивности проявлений контактного дерматита играет сила его воздействия (концентрация) и длительность. При этом механические, физические, химические пилинги представляют собой

облигатные раздражители, которые вызывают непосредственное повреждение кожи – т.е. проявления контактного дерматита у всех людей.

Однако, кроме простого контактного дерматита, косметолог в своей практике часто сталкивается с аллергическим контактным дерматитом. Он, в свою очередь, обусловлен влиянием на кожу пациента факультативных раздражителей, вызывающих высыпания только у лиц, имеющих к ним повышенную чувствительность.

Количество веществ, провоцирующих возникновение аллергического контактного дерматита, очень велико. Среди них различают природные и синтетические вещества, одни из которых обладают более выраженными, а другие – менее выраженными аллергенными свойствами.

Наиболее распространенными веществами, способными вызывать аллергические контактные дерматиты в косметологической практике (по данным Московского научно-практического центра дерматовенерологии и косметологии, Россия) являются [14]:

1) консерванты, входящие в состав косметических средств – этилпарабен, метилпарабен, пропилпарабен, бутилпарабен, бензилпарабен, гексахлорофен;

2) лекарственные препараты – бензокаин, являющийся анестезирующим веществом и, кроме того, использующийся в производстве солнцезащитных кремов; прокаин, мепивакаин, лидокаин, являющиеся препаратами для местного обезболивания;

3) аллергены растительного происхождения – входящие в состав косметических средств экстракты растений (артишока, цитрусовых и др.);

4) металлы и вещества их содержащие:

- никель – один из самых распространенных аллергенов, который может встречаться в косметологическом оборудовании и инструментах,
- кобальт – содержится в красках для волос, красителях для татуировок,
- хром – содержится в моющих средствах для обработки косметологического оборудования,
- медь – содержится в некоторых красителях;

5) химические соединения, входящие в состав латекса (перчаток) – тиурам, карбамат, парафенилендиамин, меркаптобензотиазол и т.д.;

6) другие вещества, часто используемые в качестве ингредиентов наружных лекарственных препаратов и косметических средств – воск, ланолин, деготь, канифоль, акрил, этилендиамин.

Простой контактный дерматит возникает исключительно в месте контакта с раздражителем и либо немедленно, либо вскоре после его первого воздействия. Зона высыпаний при аллергическом контактном дерматите не ограничивается площадью контакта с аллергеном, а сами высыпания возникают после периода сенсибилизации, который длится от 5 до 20 суток при первом контакте с аллергеном и 2-3 суток – при повторных.

Постановка диагноза как простого, так и аллергического контактного дерматита не представляет сложностей и основывается на характерных клинических изменениях кожи и месте их локализации. Только в случаях хронического течения аллергического дерматита возникает необходимость их дифференцирования с другими заболеваниями (в том числе и с лимфомами).

Клинические проявления простого контактного дерматита зависят от его течения (острое либо хроническое) и стадии (эритематозной, буллезной). При этом высыпания на коже возникают в местах контакта с различными раздражителями в течение нескольких минут или часов. Воспалительная реакция может быть отсрочена до 1 суток в случае контакта с некоторыми консервантами либо дезинфектантами и даже до нескольких недель в случае кумулятивного эффекта некоторых веществ [13]. Простой контактный дерматит возникает вследствие влияния физических факторов (механических, температурных, лучевых, электрических), химических агентов (концентрированных кислот, щелочей, солей тяжелых и щелочных металлов), биологических факторов (фитодерматит – в результате контакта с некоторыми растениями). У косметологов возникновение простого контактного дерматита может быть результатом влияния профессиональных факторов.

Острые контактные дерматиты проявляются появлением очагов эритемы и отека разной интенсивности. Реже возникают везикулы, пузыри, эрозии и даже участки некроза. Пациентов беспокоит зуд, жжение и болезненность. Хронические контактные дерматиты характеризуются светлой эритемой, утолщением кожи, лихенификацией, трещинами.

Для дифференциальной диагностики простого и аллергического контактного дерматита Rietschel и Fowler разработали диагностические критерии простого контактного дерматита, которые включают основные и дополнительные признаки [12]:

I. Основные критерии:

1. Эритема (при остром и хроническом течении), гиперкератоз (при хроническом течении), трещины (при хроническом течении), которые преобладают над формированием пузырьков.
2. Сухость и шелушение эпидермиса.
3. Регресс высыпаний, который начинается сразу после прекращения влияния раздражителя.
4. Отрицательные результаты скарификационных тестов на возможные аллергены.

II. Дополнительные критерии:

- четкие границы очагов поражения;
- небольшая тенденция к распространению дерматита;
- небольшие изменения концентрации и длительности воздействия раздражителя вызывают значительную разницу в повреждении кожи. На основании данных критериев можно объ-

ективно оценить заболевание и поставить корректный диагноз.

Лечение контактных дерматитов

Лечение контактных дерматитов предусматривает устранение влияния неаллергенного/аллергенного раздражителя на кожу, рекомендуется местная и системная медикаментозная терапия. Однако в большинстве случаев достаточно лишь выявить и устранить раздражитель, а также провести адекватное топическое лечение. При этом наружная терапия должна быть направлена на устранение воспаления кожи и связанных с ним объективных и субъективных клинических проявлений заболевания, восстановление барьерных функций кожи, регресс сухости кожных покровов [3, 5].

В наружном лечении контактных дерматитов используют широкий арсенал разнообразных средств — топических кортикостероидов, селективных ингибиторов кальционеврина, топических антигистаминных препаратов, эмольентов, кератолитических, кератопластических, эпителизирующих средств, фитопрепаратов, традиционных противовоспалительных средств, таких как танин, борная кислота и др. [2, 7, 8].

При выборе средств наружной терапии следует обязательно учитывать стадию и клинические проявления патологического кожного процесса, возраст пациента, длительность заболевания, предшествующее лечение (если оно проводилось) и его эффективность, место нанесения препарата и метод его аппликации, свойства активных компонентов и основы средства.

Самым выраженным противовоспалительным эффектом при острых контактных дерматитах обладают топические кортикостероиды. Топические кортикостероиды являются препаратами первого выбора при острых контактных дерматитах и в большинстве случаев хронических контактных дерматитов. И только при условии неправильного использования они могут оказывать побочные действия.

Современные топические кортикостероиды, такие как мометазона фуруат, характеризуются высокой как системной, так и местной безопасностью, что значительно расширяет возможности применения наружных форм кортикостероидов как в дерматологической, так и в косметологической практике [4].

Оптимальным для применения в косметологической практике топическим кортикостероидом является препарат Молескин®, действующим веществом которого является мометазона фуруат. Как и другие кортикостероидные средства для местного применения, Молескин® оказывает противовоспалительное, антиэкссудативное и сосудоуживающее действие, благодаря чему легко устраняет проявления как простого, так и аллер-

гического контактного дерматита.

Степень проникновения мометазона фуруата через кожу зависит от различных факторов, включая состояние кожного покрова, целостность эпидермального барьера. Однако, проведенные исследования показали, что только около 0,4% нанесенной на неповрежденную кожу дозы (без окклюзионной повязки) 0,1% крема/мази Молескин® выявляли в системе кровообращения через 8 ч. Это говорит о системной безопасности применения препарата Молескин® и позволяет применять его при аллергических заболеваниях кожи и других стероидчувствительных дерматозах не только у взрослых, но и детей в возрасте от 2-х лет.

Преимуществом препарата Молескин® является наличие 2-х форм выпуска: 0,1% крема и 0,1% мази, что позволяет выбрать наиболее оптимальное средство в зависимости от клинических проявлений алергодерматоза. Крем следует назначать при наличии экссудации, высыпаниях в складках кожи, при острой и подострой стадиях воспаления. Мазь рекомендована при хроническом процессе, при утолщении, лихенификации, сухости кожи.

При этом следует придерживаться рекомендаций по правильному применению крема/мази Молескин®. В случаях аллергических заболеваний кожи (в том числе, простого и аллергического контактного дерматита) тонкий слой крема/мази Молескин® необходимо наносить на пораженные участки кожи 1 раз в сутки.

При дерматозах с повышенной кератинизацией используют комбинированный препарат Молескин-С®, который содержит противовоспалительный компонент мометазона фуруат и кератолитическое средство салициловую кислоту.

Длительность лечения определяется тяжестью течения заболевания и определяется индивидуально. В случаях острых контактных дерматитов, наиболее часто встречающихся в косметологической практике, зачастую длительность лечения ограничивается 3-7 сутками. После контактных дерматитов, возникающих в результате проведения процедур поверхностных химических пилингов, достаточно 1-3-кратного нанесения Молескина для устранения эритемы, отека и шелушения кожи. Кроме того, следует помнить, что по своим химическим свойствам мометазона фуруат несовместим со щелочами, поэтому после проведения щелочных химических пилингов, а также после нейтрализации кислотных пилингов щелочами перед нанесением Молескина необходимо тщательно смыть ранее нанесенные на кожу средства водой.

Применение местных кортикостероидов на лице необходимо ограничить минимальным количеством, при этом длительность лечения не должна превышать 5 дней. Как и другие топические кортикостероиды, Молескин® не рекомендуется применять на коже с активными воспалительными процессами, такими как герпетическая инфекция, грибковые заболевания, туберкулез, сифилис, вирусные инфекции, включая ветряную оспу и опоясывающий лишай.

ческие кортикостероиды, Молескин® не следует применять в области ран или язв, на участки кожи, пораженные любым инфекционным процессом. Молескин® противопоказан пациентам с признаками повышенной чувствительности к какому-либо из его компонентов.

В косметологической практике Молескин® показал себя как эффективный препарат для устранения эритемы, отека, шелушения, зуда кожи, которые могут возникать как в результате косметологических процедур (таких как пилинги), так и после нанесения аллергенной

косметики (у склонных к таким реакциям людей). При этом противозудный эффект Молескина проявляется практически сразу после нанесения препарата, что позволяет быстро устранить неприятные ощущения.

Таким образом, крем и мазь Молескин®, а также комбинированный препарат Молескин-С® являются эффективными и безопасными средствами для устранения проявлений как простого, так и аллергического контактного дерматита, и могут быть широко использованы в косметологической практике.

Список использованной литературы

1. Іщейкін К.Є. До питання уніфікації класифікації та критеріїв діагностики атопічного дерматиту й екземи дитячої / К.Є. Іщейкін, В.І. Степаненко, І.П. Крайдашев // Український журнал дерматології, венерології, косметології. - 2009. - № 1. - С. 61-65.
2. Калюжная Л.Д. Принципиально новое направление в наружной терапии атопического дерматита / Л.Д. Калюжная // Український журнал дерматології, венерології, косметології. - 2005. - № 1. - С. 42-45.
3. Коган Б.Г. Новые европейские подходы в терапии резистентных форм аллергодерматозов / Б.Г. Коган, Е.А. Верба // Український журнал дерматології, венерології, косметології. - 2013. - № 1 (48). - С. 137-143.
4. Кубанова А.А. Рациональная фармакотерапия заболеваний кожи и инфекций, передаваемых половым путем: руководство для практикующих врачей / А.А. Кубанова, В.И. Кисина. Москва: «Литтера», 2005. - 882 с.
5. Кутасевич Я.Ф. Новые возможности в наружной терапии хронических дерматозов / Я.Ф. Кутасевич, И.А. Маштакова, Н.А. Ляпунов // Український журнал дерматології, венерології, косметології. - 2003. - № 3 (10). - С. 15-17.
6. Кутасевич Я.Ф. Рациональный выбор топического стероида / Я.Ф. Кутасевич, И.А. Маштакова // Український журнал дерматології, венерології, косметології. - 2012. - № 1 (44). - С. 55-58.
7. Притуло О.А. Эмолленты и медицинские технологии коррекции синдрома сухой кожи в дерматологической и косметологической практике / О.А. Притуло, А.В. Горбенко // Український журнал дерматології, венерології, косметології. - 2012. - № 2 (45). - С. 97-101.
8. Проценко Т.В. Опыт проактивной терапии больных атопическим дерматитом / Т.В. Проценко, О.А. Проценко, А.С. Черновол // Український журнал дерматології, венерології, косметології. - 2013. - № 1 (48). - С. 118-122.
9. Степаненко В.І. Порівняльний аналіз профілю безпеки топічних глюкокортикостероїдів з позицій доказової медицини. / Степаненко В.І., Туркевич О.Ю., Сизон О.О., Горбенко О.В. // Український журнал дерматології, венерології, косметології. - 2010. - №3(38). - С.53-63.
10. Bernstein I.L. Allergy diagnostic testing: an updated practice parameter. Part 1. / I.L. Bernstein, J.T. Li, D.I. Bernstein [et al.] // Annual Allergy Asthma Immunology. - 2008. - № 100. - P. 15-66.
11. Green C.M. Contact allergy to topical medicaments becomes more common with advancing age: an age-stratified study / C.M. Green, C.R. Holden, D.J. Gawkrödger // Contact Dermatitis. - 2007. - № 56 (4). - P. 229-31.
12. Rietschel R.L., Fowler J.F. Jr. Fisher's Contact Dermatitis. 4th ed. Baltimore, Md: Lippincott Williams and Wilkins. - 1995.
13. Strong irritants masquerading as skin allergens: the case of benzalkonium chloride / D.A. Basketter, M. Marriott, N.J. Gilmour, I.R. White // Contact Dermatitis. - 2004. - №50(4). - P. 213-217.
14. <http://www.mosderm.ru>

Надійшла до редакції 11.03.2014

И.А. Родионова,
С.В. Скрипниченко,
Т.С. Скрипниченко

Национальный медицинский
университет им. А.А. Богомольца

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА ТРОМБОЦИТОПЕНИЙ У ПАЦИЕНТОВ С ИДИОПАТИЧЕСКОЙ ТРОМБОЦИТОПЕНИЧЕСКОЙ ПУРПУРОЙ И ПАЦИЕНТОВ С ВИЧ-ИНФЕКЦИЕЙ (на примере клинических случаев)

Резюме

В работе представлен анализ литературы и собственный опыт проведения дифференциальной диагностики тромбоцитопении «*de novo*» и у пациентов с ВИЧ, сопровождающейся геморрагическим синдромом.

Ключевые слова

Тромбоцитопения, геморрагический синдром, идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура, мегакариоциты.

ВИЧ-инфекция ассоциирована с многочисленными нарушениями гемопоэза, воздействуя как на лимфоидный, так и на миелоидный ростки кроветворения на уровне стволовых клеток кроветворения. У 70-80% ВИЧ-инфицированных пациентов развивается анемия, нейтропения может быть прослежена у более чем 50% индивидуумов с выявленным ВИЧ-ассоциированным иммунодефицитом. Тромбоцитопения также часта, она затрагивает приблизительно 40% пациентов, а у 10% пациентов с ВИЧ является первым симптомом или знаком инфекции [1].

Этиология этих нарушений различна. Существует дискуссионное утверждение о том, что гемопоэтические стволовые клетки или CD34+ клетки-предшественницы резистентны к инфицированию ВИЧ. Однако многие относящиеся к миелоидным предшественникам клетки могут быть инфицированы, и становятся функционально непродуктивными, с заметным снижением роста колоний. Более того, нарушается микро среда костного мозга, необходимая для роста и развития нормальных клеток крови. Такие клетки, как Т-клетки и макрофаги, составляющие это микроокружение (строму), подвержены заражению ВИЧ, в результате снижается продукция различных гемопоэтических ростовых факторов, что способствует дальнейшим нарушениям роста клеток предшественниц. Все перечисленные факторы

вместе с многочисленными дополнительными нарушениями в конечном итоге приводят к частому развитию цитопении, включая тромбоцитопению, анемию и нейтропению [2].

Клиническая значимость костномозгового микроокружения состоит в способности к продукции различных гемопоэтических ростовых факторов (ГМ-КСФ – гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор, Г-КСФ – гранулоцитарный колониестимулирующий фактор, М-КСФ – макрофагальный колониестимулирующий фактор), необходимых для пролиферации, дифференцировки и функционирования зрелых грануло-, моноцитов, базо- и эозинофилов. Эритропоэтин, синтезируемый интерстициальными клетками почек, играет роль в продукции эритроцитов. Тромбопоэтин, создаваемый печенью, стимулирует продукцию тромбоцитов. К тому же тромбопоэтин, Flt3 и фактор стволовых клеток (kit-лиганд) являются ранними активаторами гемопоэтических стволовых факторов, помогающих инициации роста всех линий гемопоэза (эритроцитов, гранулоцитов и мегакариоцитов/моноцитов) [3].

Характерным для ВИЧ-инфекции является уменьшение числа CD4-лимфоцитов, заканчивающееся выраженным иммунодефицитом. Schittman с соавт. [4] считают, что ВИЧ может инфицировать все клетки крови, имеющие CD4-рецептор. Этого же мнения придерживаются Р.М. Хаитов и Г.А. Игнатова [5], выделяя прямые клетки-мишени для ВИЧ в организме человека. Наиболее отчетливые нару-

© И.А. Родионова, С.В. Скрипниченко, Т.С. Скрипниченко

шения отмечаются в позднюю стадию заболевания.

Довольно частым и единственным проявлением гематологических изменений у ВИЧ-инфицированных как в стадии СПИДа, так и при асимптомном течении инфекции может быть тромбоцитопения. Как известно, рецепторы CD4 на тромбоцитах отсутствуют, что исключает прямое воздействие ВИЧ на эти клетки. R.S. Busch с соавт. [6], исследуя кроветворный костный мозг с использованием специфических моноклональных антител к мегакариоцитам, установили, что мегакариоциты составляют около 0,4% от ядерно-содержащих клеток костного мозга и на 25% этих клеток экспрессирован антиген CD4, примерно в тех же количествах, что и на Т-лимфоцитах. Наличие CD4-антигена на этих клетках дает право говорить о прямом поражении ВИЧ мегакариоцитов и объясняет патогенез тромбоцитопении при ВИЧ-инфекции [6]. Помимо этого механизма тромбоцитопения у ВИЧ-инфицированных может быть обусловлена аутоиммунной агрессией.

Тромбоцитопения может развиваться у ВИЧ-положительных людей по различным причинам. Первая причина в том, что ВИЧ инфицирует мегакариоциты, что означает, что ВИЧ сам по себе может привести к нехватке тромбоцитов.

Другая причина может быть в том, что иммунная система может вырабатывать антитела, которые направлены против здоровых тромбоцитов организма. Такое состояние называется тромбоцитопеническая пурпура (или геморрагическая пурпура). Такие антитела называются аутоантителами, а состояние – аутоиммунным, это означает, что организм вырабатывает антитела «против самого себя». Аутоантитела подают сигнал селезенке, которая уничтожает и удаляет тромбоциты из организма [7].

Если количество тромбоцитов становится ниже 30000 в мкл – это означает высокий риск неконтролируемого кровотечения, включая кровоизлияние в мозг.

Многие люди с тромбоцитопенией, особенно умеренной, не замечают никаких специфических симптомов. При более тяжелых случаях тромбоцитопении, сопровождающихся частыми и чрезмерными носовыми кровотечениями, появлением на теле синяков «без причины», слишком сильные кровотечения при ранах или из десен, у женщин возможны чрезмерные кровотечения во время менструаций [8].

Идиопатическая (иммунная) тромбоцитопеническая пурпура (ИТП) – заболевание, при котором происходит повышенная деструкция покрытых аутоантителами тромбоцитов макрофагами селезенки, костного мозга и печени. ИТП при ВИЧ-инфекции выявляется у 10-15% инфицированных, и ее частота растет по мере уменьшения количества CD4+ лимфоцитов. ИТП не служит маркером СПИДа, так как встречается на всех стадиях ВИЧ-инфекции – от ранней до развернутой. У большинства пациентов количество тромбоцитов превышает $10 \times 10^9/\text{л}$, проявлений кровоточивости нет или они незначительны [9]. Однако всегда существует потенциальный риск угрожающего жизни кровотечения, включая кровоизлияние в ЦНС.

Иногда количество тромбоцитов самостоятельно возвращается к норме, но в большинстве случаев без патогенетического лечения, ИТП рецидивирует и прогрессирует. Подтверждением служат клинические случаи тромбоцитопений.

Материалы и методы

Исследования костного мозга и проведение иммуноцитохимических исследований мазков костного мозга и периферической крови пациентов проводились в иммуноцитохимическом отделе НИИ экспериментальной патологии, онкологии и радиобиологии имени Р.Е. Кавецкого НАН Украины. Стандартные лабораторно-инструментальные исследования (общий анализ крови, подсчет миелограммы, рентгенография и компьютерная томография органов грудной полости, ультразвуковое исследование органов брюшной полости, биохимическое исследование крови) выполнены на базе клинично-диагностической лаборатории Киевской городской клинической больницы (КГКБ) №9.

Результаты и их обсуждение

В сентябре 2012 года в гематологическое отделение №1 КГКБ №9 поступила пациентка 26 лет в связи с появлением обильных кровотечений из десен и снижением количества тромбоцитов до $8,0 \times 10^9/\text{л}$. Впервые появление кровотечений отметила 2 года назад, когда внезапно была госпитализирована и прооперирована по поводу гемоторакса в одной из больниц г. Киева. Причины гемоторакса установлены не были. На протяжении 2-х лет наблюдались незначительные носовые кровотечения и постепенное снижение количества тромбоцитов в пределах $40-50 \times 10^9/\text{л}$ с остальными нормальными показателями анализа крови. При полном обследовании пациентки в гематологическом отделении, включающем анализ крови (лейкоциты – $2,8 \times 10^9/\text{л}$, эритроциты – $3,9 \times 10^{12}/\text{л}$, гемоглобин – 110 г/л), в лейкоцитарной формуле обращал на себя внимание относительный лимфоцитоз – 48% лимфоцитов, наличие 4% плазматических клеток и 3% атипичных мононуклеаров или вирицитов, что указывало на наличие возможной вирусной причины данной ситуации. При исследовании костного мозга (определялось наличие единичных действующих в препарате мегакариоцитов) с иммуноцитохимическими исследованиями препаратов костного мозга и периферической крови, а также рядом иммунологических исследований для исключения наличия вирусных гепатитов, вирусов группы герпеса, ВИЧ-инфекции – заболеваний системы крови не выявлено. Учитывая низкое содержание тромбоцитов с геморрагическим синдромом, была проведена симптоматическая терапия (ε-аминокапроновая кислота, дицинон), гормонотерапия (медрол 1мг/кг/сут. с положительной динамикой к моменту получения результатов обследований на ВИЧ (тромбоциты – $200 \times 10^9/\text{л}$) и переводом пациентки на лечение в специализированное отделение.

Другой случай наличия тромбоцитопении и

геморрагического синдрома (периодические необильные носовые кровотечения) у пациента 40 лет, который был направлен на дообследование и лечение в гематологическое отделение №1 КГКБ №9. Количество тромбоцитов на период поступления было в пределах $20 \times 10^9/\text{л}$. После проведения необходимых клинико-лабораторных исследований, включающих анализ крови (лейкоциты в пределах нормы – $4 \times 10^9/\text{л}$, эритроциты – $3,7 \times 10^{12}/\text{л}$, гемоглобин – 118 г/л, патологических изменений в лейкоцитарной формуле не выявлено), миелограмму (нормальное содержание мегакариоцитов, большая часть которых недействующая), иммуноцитохимические исследования костного мозга и периферической крови, пациенту был установлен диагноз ИТП и назначено лечение согласно стандартам диагностики и лечения заболеваний системы крови. Пациент получал преднизолон в дозе 1 мг/кг/сут., симптоматическую терапию. Через 1,5 месяца от момента начала терапии, геморрагический синдром полностью отсутствовал, а количество тромбоцитов нормализовалось ($220 \times 10^9/\text{л}$), пациент был выписан с рекомендациями о постепенном снижении дозы преднизолона до полной отмены. Спустя 1 месяц и при достижении дозы преднизолона 30 мг/сут. у пациента возобновились носовые кровотечения, а уровень тромбоцитов снизился до $30 \times 10^9/\text{л}$. Пациент был повторно госпитализирован в гематологическое отделение КГКБ №9 для дообследования и лечения. Проведение исследований на наличие вирусных инфекций, включая ВИЧ, подтвердило инфицированность пациента ВИЧ.

Обращает на себя внимание третий клинический случай у пациентки 28 лет, которая в марте 2013 года была направлена на обследование и лечение в терапевтическое отделение КГКБ №9 в связи с невыясненной причиной панцитопении в крови (эритроциты – $3,5 \times 10^{12}/\text{л}$, гемоглобин – 100 г/л, лейкоциты – $2,6 \times 10^9/\text{л}$, тромбоциты – $49 \times 10^9/\text{л}$, в лейкоцитарной формуле – относительный лимфоцитоз – 52% лимфоцитов). Клинически признаков какой-либо инфекции не было установлено, хотя температура тела в вечерние часы поднималась в пределах $37,2-37,4^\circ\text{C}$. Иммуноцитохимические исследования костного мозга, включающие подсчет миелограммы, данных за заболевания системы крови не подтвердили. Проведения иммунологических исследований для исключения вирусной инфекции выявило у пациентки ВИЧ, дальнейшее ее лечение проводилось в условиях специализированной клиники.

На примере клинических случаев видно, что одними из факторов, способствующих прогрессированию ВИЧ-инфекции, являются нарушения, развивающиеся в системе кроветворения у ВИЧ-инфицированных больных. Спектр этих изменений довольно многообразен и касается всех звеньев гемопоэза как периферической крови, так и костномозгового кроветворения. Изменения периферической картины крови у больных ВИЧ-инфекцией сопровождались тромбоцитопенией, нейтропенией и анемией. Во всех случаях прихо-

дилось проводить дифференциальную диагностику с заболеванием системы крови, а именно идиопатической тромбоцитопенической пурпурой, при которой тромбоциты с антителами на мембране тромбоцитов устраняются макрофагами селезенки. В отличие от ВИЧ-инфицированных пациентов, у которых не отмечена кровопотеря или она была незначительной, истинная ИТП сопровождается значительными по количеству и распространенности кровотечениями (задействованы множественные слизистые оболочки и кожа). К тому же вероятность кровотечений очень мала у пациентов с ВИЧ пока количество тромбоцитов не снизится до $10 \times 10^9/\text{л}$ и ниже, в отличие от ИТП, где потенциально риск угрожающего жизни кровоизлияния в головной мозг требует внимательного наблюдения и незамедлительного лечения в полном объеме.

Выводы

1. Обычно «*de novo*» тромбоцитопения возникает у людей, не инфицированных ВИЧ, в силу выработки специфических аутоантител против собственных антигенов тромбоцитов, таких как IIb/IIIa рецепторов. С током крови тромбоциты попадают в синусоиды селезенки, где контактируют с макрофагами. Макрофаги имеют рецепторы к Fc-молекулам антител, что позволяет комплексу тромбоцита с антителом захватываться макрофагом, который перерабатывает его посредством фагоцитоза. В итоге тромбоцитопения становится результатом периферической деструкции тромбоцитов. В ответ на это компенсаторно возрастает продукция тромбоцитов, что выражается увеличением количества мегакариоцитов костного мозга. Однако это не позволяет полностью компенсировать повышенное разрушение тромбоцитов, и в периферической крови появляется выраженная тромбоцитопения. Несмотря на низкий уровень тромбоцитов при ИТП, кровотечения возникают редко. Причина состоит в том, что поступающие из костного мозга молодые тромбоциты более крупные и функционально активные. Так, если нормальные тромбоциты живут в кровотоке 7-10 дней, они прогрессивно уменьшаются в размерах и теряют активность. При ИТП тромбоциты несут на себе антитела, они покидают кровоток гораздо быстрее [9]. В результате в крови циркулируют молодые, более функционально активные тромбоциты, поступившие из костного мозга. По этой причине пациенты с ИТП на ранней стадии не страдают от угрозы развития существенного кровотечения.
2. Как и при ИТП «*de novo*», тромбоцитопения у ВИЧ-инфицированных пациентов обусловлена повышенным распадом тромбоцитов при фагоцитозе макрофагами селезенки. Однако при ВИЧ-инфекции описан несколько отличающийся механизм действия тромбоцитасоцированных антител. Так, обнаружение у ВИЧ-инфицированных пациентов с тромбоцитопенией специфических антител к тромбо-

цитам, иммунохимически характеризующихся как анти-гликопротеин (gp) IIb и/или gp IIIa, указывает на механизм, сходный с описанным при ИТП «*de novo*». Однако также продемонстрирована перекрестная реакция между антителами к антигенам структур ВИЧ-gp 160/120 и антигенами тромбоцитов IIb/IIIa. Установлено, что сывороточные антитела против ВИЧ-gp 160/120 активны против антигенов тромбоцитов пациентов, имеющих ВИЧ-индуцированную ИТП, и что эти ВИЧ-специфические антитела перекрестно реагируют с антигенными детерминантами тромбоцитов gp IIb/IIIa. Очевидно, что молекулярная мимикрия между ВИЧ-gp 160/120 и тромбоцитарными gp IIb/IIIa-антителами может обуславливать иммунную деструкцию тромбоцитов у ВИЧ-инфицированных пациентов с ИТП. Дальнейший механизм разрушения тромбоцитов состоит в связывании иммунных комплексов против ВИЧ на тромбоцитарных Fc-рецепторах, последующим связыванием с макрофагом и фагоцитозом [10].

3. Были проведены динамические исследования продукции и деструкции тромбоцитов у ВИЧ-инфицированных пациентов с ИТП, результаты сравнивались с пациентами без патологии и с теми, кто имел ИТП «*de novo*». Средняя продолжительность жизни тромбоцитов значительно снижена у пациентов с ВИЧ-ИТП независимо от того, принимали они специфическую терапию или нет. Что интересно, средняя продолжительность жизни тромбоцитов была также значительно снижена у ВИЧ-инфицированных пациентов с нормальным уровнем тромбоцитов. В дополнение к такой повышенной деструкции тромбоцитов, установлено снижение продукции тромбоцитов у пациентов с ВИЧ-

ИТП. Однако пациенты, получающие специфическую терапию, независимо от наличия тромбоцитопении демонстрировали значительное повышение продукции тромбоцитов [11].

4. Снижение продукции тромбоцитов при ВИЧ-инфекции может быть связано с инфицированием мегакариоцитов ВИЧ. Человеческие мегакариоциты, несущие CD4+ рецепторы, способны связываться с ВИЧ-1. ВИЧ-1 способен усваиваться человеческими мегакариоцитами. CXCR4 - хемокиновый рецептор, известный как важный корецептор к ВИЧ, присутствует на предшественниках мегакариоцитов, мегакариоцитах и тромбоцитах. Экспрессия вирусной РНК была обнаружена методом FISH в мегакариоцитах 10 из 10 пациентов. Известны специфические ультраструктурные нарушения в ВИЧ-инфицированных мегакариоцитах, выражающиеся в вакуолизации поверхностной мембраны [8, 9, 11].

И в заключение, хочется подтвердить вышеизложенные данные экспериментом, проведенным Харкер с соавт., которые описали трех шимпанзе, инфицированных ВИЧ-1, и у которых развилась ИТП, связанная с повышением уровня антител к тромбоцитарному gp IIIa. Использование рекомбинантных пегилированных (искусственно связанных с ПЭГ – полиэтиленгликолем – для пролонгирования всасывания) человеческих факторов роста и развития мегакариоцитов привело к снижению противотромбоцитарных антител в плазме крови, а также к повышению уровня тромбоцитов в крови и уровня мегакариоцитов и их предшественников в костном мозге. Эти изменения подразумевают, что механизм ИТП у ВИЧ-инфицированных шимпанзе обусловлен недостаточной продукцией тромбоцитов так же, как это описано у людей.

Список использованной литературы

1. Moses A., Nelson J., Bagby G.C. Jr. The influence of human immunodeficiency virus-1 on hematopoiesis // *Blood*. – 1998. – Vol. 91. – P. 1479-1495.
2. Bagnara G.P., Zauli G., Giovanni M. et al. Early loss of circulating hematopoietic progenitors in HIV-1 infected subjects // *Exp. Hematol.* – 2010. – Vol. 18. – P. 426.
3. Folks T.M., Kessler S.W., Orenstein J.M. et al. Infection and replication of HIV-1 in purified progenitor cells of human bone marrow // *Science*. – 1998. – Vol. 242. – P. 919-922.
4. Shen H., Cheng T., Preffer F.I. et al. Intrinsic human immunodeficiency virus type 1 resistance of hematopoietic stem cells despite coreceptor expression // *J. Virol.* – 1999. – Vol. 73. – P. 728-737.
5. Koka P.S., Jamieson B.D., Brooks D.G., Zack J.A. Human immunodeficiency virus type 1 induced hematopoietic inhibition is independent of productive infection of progenitor cells in vivo // *J. Virol.* – 2008. – Vol. 73. – P. 9089-9097.
6. Louache F., Debili N., Narendin A. et al. Expression of CD4+ by human hematopoietic progenitors // *Blood*. – 1994. – Vol. 84. – P. 3344-3355.
7. Deichmann M., Kronenwett R., Haa R. Expression of the human immunodeficiency virus type 1 co-receptors, CXCR-4 (fusin, LESTR) and CKR-5 in CD34+ hematopoietic progenitor cells // *Blood*. – 1997. – Vol. 89. – P. 3522-3528.
8. Murphy M., Metcalfe P., Waters A. Incidence and mechanism of neutropenia and thrombocytopenia in patients with human immunodeficiency virus infection // *Br. J. Haematol.* – 2010. – Vol. 66. – P. 337-340.
9. Bagnara G.P., Zauli G., Giovannini M. et al. Early loss of circulating hemopoietic progenitors in HIV-1 infected subjects // *Exp. Hematol.* – 2000. – Vol. 18. – P. 426.
10. Gabrilove J.L., Cleeland C.S., Livingston R.B. et al. Clinical evaluation of once weekly dosing of epoetin alpha in chemotherapy patients: Improvements in hemoglobin and quality of life are similar to three times weekly dosing // *J. Clin. Oncol.* – 2011. – Vol. 19. – P. 2875-2882.
11. Abrams D.I., Steinhart C., Frascino R. Epoetin alpha therapy for anemia in HIV infected patients: impact on quality of life // *Int. J. STD AIDS*. – 2010. – Vol. 11. – P. 659-665.

Надійшла до редакції 03.03.2014

DIFFERENTIAL DIAGNOSIS OF THROMBOCYTOPENIA IN PATIENTS WITH IDIOPATHIC THROMBOCYTOPENIC PURPURA AND HIV-INFECTED PATIENTS

I.A. Rodionova, S.V. Skrypnychenko, T.S. Skrypnychenko

Summary

The article presents the literature review and case reports on differential diagnosis of thrombocytopenia in patients with idiopathic thrombocytopenic purpura and HIV-infected patients.

Keywords: thrombocytopenia, hemorrhagic syndrome, idiopathic thrombocytopenic purpura, megakaryocytes.

А.С. Свінціцький

Національний медичний
університет ім. О.О. Богомольця

НАВЧАННЯ ЛІКАРІВ УПРОДОВЖ ПРОФЕСІЙНОГО ЖИТТЯ – ВИМОГА ЧАСУ

Резюме

Стаття присвячена аналізу концепції безперервної медичної освіти, яка в умовах зростаючого професійного інформаційного потоку, постійного впровадження до клінічної практики нових методів діагностики й лікування різних захворювань є важливим чинником, що дозволяє лікарям підтримувати необхідний рівень фахової компетентності протягом всієї професійної діяльності й допомагає їм адаптуватися до змін та інновацій в медичній науці та практиці. Саме реалізація принципу «освіта через усе життя», створення відповідної системи безперервного професійного розвитку та підготовка висококваліфікованих медичних і фармацевтичних кадрів є нагальною потребою та одним із головних завдань сьогодення.

Ключові слова

Медична освіта, безперервний професійний розвиток, дистанційне навчання, доказова медицина.

«Учітеся, брати мої, думайте, читайте»

Т.Г.Шевченко

Освіта є одним із найефективніших і найперспективніших шляхів вирішення багатьох проблем і водночас запорукою прогресу людства. Це найважливіший чинник поступу високорозвинених країн світу, формування високої духовності, інтелігентності, культури, почуття соціальної відповідальності за результати впровадження науково-технічних ідей і нових технологій [12].

Розвиток системи охорони здоров'я України значною мірою залежить від професійної компетентності вітчизняних медичних і фармацевтичних кадрів, тому сьогодні гостро постає питання їх підготовки на якісно новому рівні [2, 3, 19].

Реалізація основних засад Болонської декларації можлива лише через структурну та змістовну реформу національної системи вищої медичної освіти, кінцеве завдання якої полягає в поліпшенні та зміцненні стану здоров'я населення, підвищенні якості надання медичних послуг, наукової та професійної діяльності викладачів вищих медичних (фармацевтичних) навчальних закладів, збільшенні конкурентоспроможності українських фахівців медичної галузі на європейському і світовому ринках праці [14, 18].

Концепція здобуття знань та умінь людиною протягом усього її професійного життя отримала назву безперервної професійної освіти й стала однією з основних доктрин організації та розвитку освіти в другій половині XX і початку XXI століть. Вона проголошена Всесвітньою федерацією медичної освіти (ВФМО); нею керуються такі міжна-

родні організації, як ЮНЕСКО, Організація економічного співробітництва і розвитку, Європейська рада тощо. Ця концепція офіційно закладена в основу державної політики у багатьох країнах світу (Франція, Швеція, Німеччина, Великобританія, Канада). Безперервна освіта покликана прокласти нові шляхи у сфері теорії та методики навчання, забезпечити його індивідуалізацію, використати новітні технології активного навчання й найбільш перспективні технічні засоби [1, 19, 29].

В умовах зростаючого інформаційного потоку, постійного впровадження до клінічної практики нових методів діагностики та лікування різних захворювань саме освіта впродовж життя є важливим чинником, що дозволяє лікарям підтримувати необхідний рівень фахової компетентності протягом всієї професійної діяльності й допомагає їм адаптуватися до змін та інновацій у медичній науці та практиці. Тому, в рамках реформування вітчизняної охорони здоров'я питання щодо вдосконалення системи безперервної медичної освіти, набуває особливої ваги та значення [20].

Безперервний професійний розвиток (БПР) – це період навчання лікарів, що починається після завершення базової медичної освіти й нормативно визначеної післядипломної підготовки (інтернатура, клінічна ординатура) і триває протягом усього професійного життя [14].

Мета БПР:

- збереження на необхідному рівні, перегляд, поглиблення, розширення знань, вмінь і практичних навичок та установок у відповідь на потреби пацієнтів;

- забезпечення різноманітних видів діяльності, якими постійно займаються лікарі;
- обов'язкове професійне підтримання медиком на належному рівні своєї компетентності.

Згідно зі стандартами ВФМО, БПР розглядається як професійний обов'язок кожного лікаря, що водночас є й передумовою підвищення якості медичної допомоги. Медик сам несе професійну відповідальність за підтримання власної компетентності на належному рівні [22]. Якщо лікар нездатний до систематичного навчання протягом фахової діяльності, він не зможе задовольняти вимоги пацієнтів, роботодавців і власні бажання щодо свого місця в суспільстві, кар'єри тощо. ВФМО звертає увагу на те, що мотивація до пізнання протягом усього життя має стати одним із критеріїв відбору студентів уже під час зарахування до медичних університетів та її слід виховувати впродовж усіх етапів підготовки спеціалістів.

БПР принципово відрізняється від базової медичної освіти й нормативно визначеної післядипломної підготовки, які проводяться відповідно до конкретних правил та інструкцій, а він переважно має на увазі самопідготовку і навчання на практиці [2, 14].

Відмінністю є також той факт, що право вибору місця, виду та обсягів навчання належить лікарю, а навчальні заклади мають боротися за нього. Підготовка повинна здійснюватися за індивідуальним планом, який містить мету, завдання, тривалість, параметри оцінювання навчання.

Організація БПР не є формалізованою, тому дуже важливо мати зворотний зв'язок між лікарями, які самостійно обрали форму підвищення рівня своєї компетентності, і тим медичним центром, клінікою, кафедрою навчального закладу, де вони проходять навчання.

БПР буде ефективним, якщо він наповнений конкретним змістом та орієнтований на пацієнта, стимулює активність лікаря, не протидіє отриманню важливих практичних результатів, що вимагають упровадження, є складовою частиною плану заходів щодо медичної практики в цілому, сфокусований на розвиток бригадних форм організації праці, а також ґрунтується на набутих раніше знаннях, навичках і досвіді.

Ключові вимоги до БПР [15]:

- медичне регулювання – засіб, за допомогою якого лікарі гарантують пацієнтам безпеку та якість медичної допомоги;
- структури медичних регулюючих систем включають п'ять рівнів: персональний, груповий, робочого місця, національного і міжнародного регулювання;
- медичні регулюючі системи охоплюють стандарти, етику, освіту, сертифікацію та реєстрацію, гарантію практичної придатності;
- регулюючі системи мають чітко регламентувати для лікарів, що вони мають право робити, а що – ні;
- континуум медичної освіти повинен забезпечити засоби щодо підтримання високих стан-

дартів надання медичної допомоги на всіх етапах професійної кар'єри лікаря;

- має вестися достовірний і надійний реєстр медиків, яким дозволено практична діяльність;
- при виникненні проблем у роботі лікаря регуляторні механізми повинні бути готові втрутитися.

Для забезпечення підготовки висококваліфікованих медичних і фармацевтичних кадрів була розроблена Концепція розвитку вищої медичної освіти в Україні (наказ Міністерства охорони здоров'я України №522/51 від 12.09.2008 р.), мета якої – приведення медичної та фармацевтичної освіти – структури, змісту, термінів навчання та якості – у відповідність до державних і міжнародних освітніх стандартів з урахуванням потреб практичної охорони здоров'я країни [5, 26].

З 1 січня 2010 р. набрав чинності наказ МОЗ України №484 від 07.07.2009 р. «Про затвердження змін до Положення про проведення іспитів на передатестаційних циклах» [25]. Основа запроваджених змін – набір кожним лікарем (провізором) протягом міжтестатейного періоду певної кількості балів відповідно до шкали значень різних видів діяльності, що є підставою для допуску лікаря (провізора) до іспиту на складання певної лікарської (провізорської) категорії після проходження передатестаційного циклу [4].

Бальну оцінку набули різні форми підвищення професійного рівня: наукові з'їзди, конференції, симпозиуми, наукові статті, надруковані в періодичних виданнях тощо. Лікарі (провізори), які не набрали необхідної кількості балів, проходять комп'ютерний контроль рівня знань на категорію, якій відповідає набрана ними кількість балів з урахуванням пройденого передатестаційного циклу, або на підтвердження сертифіката лікаря-спеціаліста (провізора-спеціаліста), що дає право продовжувати обіймати посаду лікаря-спеціаліста (провізора-спеціаліста) з певного лікарського (провізорського) фаху. Виконання цього наказу є суттєвою мотивацією для самопідготовки та підвищення теоретичного рівня знань медиків [22].

Реформування вищої медичної освіти в Україні, зростання вимог до якості підготовки лікарів у контексті Болонського процесу передбачає постійну модернізацію всіх складових освітнього процесу: власне процедури навчання, структуризацію знань, технології доставки знань у процесі навчання, форм і методів контролю знань, умінь, навичок, компетенцій [7].

Сучасні тенденції підготовки лікарів на етапі БПР ґрунтуються на розвитку кількох основних напрямів: індивідуалізації навчання, урізноманітненні форм і збільшенні обсягу самостійної роботи.

Нині запропонована велика кількість нових та ефективних методів навчання. Головна їх особливість – навчання лікарів особово-орієнтованого підходу з формуванням умінь визначати переваги пацієнта, консультувати його без утиску права на незалежність і самостійність, здатність вирішувати певні проблеми хворого через відбір та оцінку інформації при зборі анамнезу, обсте-

женні, вміння приймати рішення в невідкладних ситуаціях, проводити ранню діагностику на початкових, недиференційованих стадіях захворювання, раціонально призначати діагностичні та лікувальні втручання.

Особово-орієнтовані технології забезпечують дидактичні технології (технології проблемного навчання, модульного навчання, технології індивідуалізації навчання тощо), при яких досягається засвоєння знань, умінь, формування навичок. Головним завданням навчання лікарів є формування клінічного креативного мислення [7].

Швидкий розвиток науково-технічного прогресу вимагає від вищих навчальних закладів широкого впровадження новітніх інформаційних технологій, серед яких варто виділити телекомунікаційні лекції, відео-конференції, окремі веб-портали навчально-методичних матеріалів, комп'ютеризовані бібліотечні системи, віртуальні комп'ютерні програми для вивчення як теоретичних, так і клінічних дисциплін, дистанційні методи навчання та оцінювання знань і практичної компетентності медиків тощо. Розвиток цього напрямку в поєднанні зі щоденною роботою лікаря або курсанта біля ліжка хворого є найбільш перспективним і соціально обґрунтованим [3].

Одним із найефективніших підходів у системі БПР є самоосвіта, коли лікарі самостійно визначають свої потреби, формують мету навчання, здійснюють дії, оцінюють результати підготовки [9].

У зв'язку з цим, великого значення набуває дистанційне навчання – індивідуалізований процес набуття знань, умінь, навичок і способів пізнавальної діяльності, який відбувається в основному за опосередкованої взаємодії віддалених один від одного учасників навчального процесу в спеціалізованому середовищі, яке функціонує на базі сучасних психолого-педагогічних та інформаційно-комунікаційних технологій [27].

Основними завданнями дистанційного навчання на етапі БПР є:

- розширення можливостей доступу різних категорій фахівців до якісної освіти;
- збільшення кількості спеціалістів, які проходять навчання, при зменшенні витрат на нього;
- індивідуалізація процесу навчання;
- підвищення ефективності підготовки фахівців шляхом застосування сучасних інформаційно-комунікаційних технологій;
- забезпечення контролю якості післядипломної освіти.

Важливими умовами ефективності дистанційного навчання є створення єдиної професійної мови та максимально можливе використання медичних стандартів і протоколів; інформатизація охорони здоров'я та спеціальна підготовка викладачів [6].

Виникає нагальна необхідність широкого залучення лікарів і курсантів до активної участі у вирішенні різноманітних змодельованих клінічних ситуацій. У зв'язку з цим, найбільш оптимальними та дієвими є активні методи підготовки спеціа-

лістів у рамках БПР. Вони дозволяють формувати у фахівців не лише професійні, але й комунікативні якості. Серед них одне із провідних місць займають ділові клінічні ігри.

Незважаючи на існуючу доступність інформації, лекція як форма викладання не втрачає свого значення. Більше того, вона набуває ознак консолідуючого елемента навчального процесу, коли участь лектора, його авторитет, педагогічна майстерність та ерудиція в поєднанні з інтерактивністю та застосуванням мультимедійних технологій допомагають молодим лікарям розібратись у складних випадках, нерідко протилежних поглядах в умовах значного інформаційного потоку.

Семінарські заняття сприяють більш глибокому й детальному засвоєнню предмета, навичок самостійної роботи з літературними джерелами, привчають до наукової роботи. Їх метою є підвищення активності слухачів у процесі підготовки, спонукання лікарів до пошуку літератури та її самостійного вивчення під керівництвом викладача. Тому необхідна попередня, обов'язкова, самостійна підготовка слухачів до цього типу занять. Розрізняють кілька видів семінарів: семінар-колективум, семінар-дискусія, семінар-конференція, семінар із клінічного розбору хворих, семінар з обміну досвідом роботи, семінар з обговорення контрольних робіт, семінар-екскурсія [28].

Оскільки за 3-4 роки відбувається подвоєння наукової інформації, відслідковувати її навіть за однією вузькою спеціальністю лікар не в змозі. Саме від ступеня інформованості викладача значною мірою залежить рівень підготовки молодих лікарів і можливості їх бути конкурентоспроможними на вітчизняному, європейському та світовому ринках праці. У найближчі роки темпи змін будуть ще глибшими і більш відчутними, а вимоги до викладацького складу стануть ще вагомішими [19].

Рекомендації, на відміну від законодавчих стандартів (обов'язковість виконання яких прирівнюється до сили закону), не потребують жорсткого виконання затвердженої методики. При їх застосуванні можливі варіанти, використання яких сприяє розвитку «гнучкості» клінічного мислення. На цій основі виникає можливість проведення навчання у формі проблемно-орієнтованої дискусії, майстер-класу, круглого столу, метою чого є формування фахівця, який в умовах дефіциту часу зможе знайти оптимальний вихід із важкої ситуації.

Підґрунтям для опрацювання алгоритмів надання медичної допомоги при різних захворюваннях є принципи доказової медицини (ДМ): у кожного пацієнта застосовуються лише ті втручання, ефективність яких доведена кваліфікованими дослідженнями [8, 16, 21].

Упровадження засад ДМ до практичної діяльності лікарів вимагає [13, 17]:

- проведення добре організованих наукових досліджень;
- наявності наукових журналів так званого «високого рівня цитування», в яких публікуються

- роботи лише високої наукової якості;
- лікарів, які знають, що, в яких виданнях і як потрібно читати;
- можливості застосування знань на практиці;
- потреби самих пацієнтів у реалізації принципів ДМ;
- інтересу держави у розповсюдженні достовірних наукових знань серед лікарів, фармакологів і пацієнтів;
- зацікавленості лікарів, що виражається у створенні потужних лікарських асоціацій, які займаються розробкою стандартів надання медичної допомоги та контролюють їх виконання.

ДМ – це напрям, що вимагає від лікаря регулярного критичного перегляду не лише даних наукових досліджень і думок експертів всього світу, але й особистого досвіду [10].

Методологічною основою ДМ є клінічна епідеміологія, яка вивчає закономірності поширення будь-яких захворювань, а також здійснює їх прогнозування в кожного конкретного пацієнта на основі вивчення клінічного перебігу хвороби [11, 24]. Клінічна епідеміологія забезпечує ДМ необхідними методами біостатистики, об'єктивними критеріями достовірності лабораторних та інструментальних досліджень і способами їх узагальнення.

Лікарі в рамках БПР на основі клінічної епідеміології мають:

- постійно отримувати інтелектуальне задоволення та почуття впевненості (замість здивування та розчарування);
- мати якісну медичну інформацію (які препарати можуть бути використані для підвищення ефективності та безпеки лікування);
- отримувати єдину наукову базу знань на основі добре організованих і достовірних результатів клінічних випробовувань;
- розмірковувати про те, якою мірою його зусилля в боротьбі з біологічними, фізичними та соціальними чинниками здатні позитивно впливати на результати лікування (лікар переконується в тому, що він у змозі зробити, а що – ні);
- оцінювати фінансові можливості хворого та суспільства, якщо воно може йому допомогти.

Клінічне мислення лікаря включає не лише професійний інтелект, що забезпечує вирішення діагностичних задач і проведення обґрунтованої терапії, але й здатність до морально-деонтологічної оцінки своєї власної діяльності, самокритичне ставлення до допущених помилок, починаючи від неухважного ставлення до хворого й закінчуючи ненаданням йому своєчасної та повноцінної медичної допомоги. При цьому слід підкреслити, що шлях до подолання лікарських помилок полягає не лише у визнанні та самокритичному аналізі помилок того, хто їх зробив, але й в їх швидкому оприлюдненні для широкого кола колег.

У лікувальних закладах, особливо приватних, усе більшого поширення набуває практика підписання з хворим спеціального документа – угоди про надання медичних послуг, в якій чітко регламентуються права та обов'язки клініки й пацієнта. Ґрунтовні знання лікарів у галузі медичного права

сприятимуть підвищенню рівня їх господарської самостійності та повному усвідомленню ними юридичної відповідальності за власні дії, що є запорукою надання якісної медичної допомоги населенню [3].

У нашій країні разом із досягненнями існують й певні проблеми в роботі щодо підвищення якості післядипломної підготовки медиків. Особливої уваги в плані науково-методичного забезпечення та практичного проведення БПР заслуговують такі питання:

- адаптація чинних нормативних актів щодо післядипломної медичної підготовки фахівців до сучасних європейських стандартів відповідно до вимог Болонської декларації, враховуючи надбання національної медичної освіти та потреби практичної охорони здоров'я;
- визначення та опрацювання моделі фахівця європейського освітнього простору, адаптованої до вимог вітчизняної системи охорони здоров'я;
- створення підручників, посібників, рекомендацій та інших організаційних, навчальних і методичних матеріалів на засадах ДМ, які відповідають принципу високої якості організації навчального процесу в контексті Болонського процесу;
- широке використання досягнень ДМ в професійній підготовці лікарів на етапі БПР;
- розробка та впровадження дистанційних методів навчання;
- підвищення вимог до професійно-освітнього рівня викладацьких кадрів клінічних кафедр (наявність відповідної кваліфікаційної категорії, володіння сучасними комп'ютерними технологіями і 1-2 іноземними мовами);
- забезпечення об'єктивного контролю якості підготовки лікарів у процесі БПР за допомогою використання стандартизованих методик визначення відповідності досягнутого рівня знань і навичок вимогам освітньо-кваліфікаційної та кваліфікаційної характеристик;
- введення до програми підготовки лікарів і курсантів курсу вивчення основних положень законодавства про охорону здоров'я в Україні;
- проведення елективних курсів з опанування іноземних мов;
- формування в молодих лікарів загальнолюдських цінностей, морально-етичної та правової культури (коректність, обов'язковість, гуманність, збереження лікарської таємниці тощо);
- посилення роботи щодо створення університетських клінік;
- установлення контактів та укладання угод із вищими медичними й фармацевтичними навчальними закладами Європи для реалізації спільної програми реформування системи підготовки лікарів і провізорів.

Серед умов ефективної реалізації концепції національної системи БПР лікарів основними є такі [23]:

- визначення БПР лікарів як важливого пріоритетного завдання освітньої політики держави;
- підтримка всього суспільства в цілому шляхом об'єднання зусиль різних державних і недержавних інституцій, міжнародних організацій,

- засобів масової інформації тощо;
 - децентралізація освіти з врахуванням кадрових та освітніх інтересів регіонів, виходячи з потреб медичних установ і кожного учасника БПР;
 - визначення потреб регіональних медичних установ як пріоритетних при виборі організаційних форм і методів, а також координації контролю БПР лікарів;
 - використання різних організаційних форм БПР лікарів із забезпеченням кожного медика всебічними можливостями постійного особистого та професійного розвитку із застосуванням сучасних інформаційних і комунікаційних технологій;
 - динамічний аналіз організаційно-змістовної діяльності всіх учасників і провайдерів БПР лікарів;
 - створення направленої мотивації до БПР, яка може бути досягнута в результаті координації дій вищих навчальних закладів, установ практичної охорони здоров'я, професійних медичних асоціацій та інших незалежних постачальників медичних знань.
- Таким чином, реалізація принципу «освіта через усе життя», створення відповідної системи БПР і підготовка висококваліфікованих медичних і фармацевтичних кадрів є нагальною потребою та одним із головних завдань сьогодення [19].

Список використаної літератури

1. Безперервне післядипломне професійне навчання лікарів: перспективи і проблеми в анестезіології [Текст] / Л.Я. Ковальчук, В.В. Гнатів, О.В. Олійник, Є.М. Стародуб // Медична освіта. - 2008. - №4. - С. 5-7.
2. Безперервний професійний розвиток лікарів та провізорів та якість підготовки фахівців у сфері охорони здоров'я [Текст] / М.В. Банчук, О.П. Волосовець, І.І. Феценко [та ін.] // Проблеми безперервного професійного розвитку лікарів і провізорів: Збірник праць науково-методичної конференції з міжнародною участю. - К., 2007. - С. 3-9.
3. Богатирьова Р.В. Основні завдання вищої медичної освіти у процесі реформування системи охорони здоров'я України [Текст] / Р.В. Богатирьова // Медична освіта. - 2013. - №2. - С. 5-8.
4. Визначення критеріїв якості в системі безперервного професійного розвитку лікарів та провізорів на основі концепції кредитів [Текст] / Ю.В. Вороненко, А.М. Сердюк, О.П. Мінцер [та ін.] // Медична освіта. - 2007. - №3. - С. 11-15.
5. Вища медична освіта України на сучасному етапі [Текст] / В.В. Лазоришинець, М.В. Банчук, О.П. Волосовець, І.І. Феценко // Проблеми сучасної медичної науки та освіти. - 2008. - №4. - С. 5-10.
6. Вороненко Ю.В. Безперервний професійний розвиток лікарів і провізорів - нові принципи побудови системи [Текст] / Ю.В. Вороненко, О.П. Мінцер // Медична освіта. - 2011. - №2. - С. 41-44.
7. Вороненко Ю.В. Розвиток нових технологій у післядипломній освіті лікарів і провізорів: тенденції, експертні висновки та реальні оцінки ефективності навчання [Текст] / Ю.В. Вороненко, О.П. Мінцер // Медична освіта. - 2013. - №2. - С. 19-23.
8. Высшая медицинская школа России и Болонский процесс (доказательная медицина). Выпуск VII [Текст] / М.А. Пальцев, Г.М. Перфильева, И.Н. Денисов, Б.М. Чекнев. - М.: «Издательский дом «Русский врач», 2006. - 272 с.
9. Горшунова Н.К. Инновационные технологии в подготовке врача в системе непрерывного профессионального образования [Текст] / Н.К. Горшунова // Фундаментальные исследования. - 2009. - № 2. - С. 86-88.
10. Гринхальх Т. Основы доказательной медицины [Текст]: Учебное пособие / под ред. И.Н. Денисова, К.И. Сайткулова; пер. с англ. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. - 288 с.
11. Денисюк В.І. Доказова внутрішня медицина [Текст]: Підручник / В.І. Денисюк, О.В.Денисюк. - Вінниця: ДП «Державна картографічна фабрика», 2011. - 928 с.
12. Десятков Т. Філософські засади неперервної освіти [Текст] / Т. Десятков // Порівняльна професійна педагогіка. - 2011. - №2. - С. 6-17.
13. Медична інформатика [Текст]: Підручник / І.Є. Булах, Ю.Є. Лях, В.П. Марценюк, І.І. Хаїмзон. - Тернопіль: Укрмедкнига, 2008. - 308 с.
14. Медична освіта в світі та в Україні [Текст] / Ю.В. Поляченко, В.Г. Передерій, О.П. Волосовець [та ін.] - К.: Книга плюс, 2005. - 383 с.
15. Мишанич Г.І. Медична та фармацевтична освіта в умовах Болонського процесу [Текст] / Г.І. Мишанич // Внутрішня медицина. - 2007. - №3. - С. 128-131.
16. Москаленко В.Ф. Доказова медицина - інтеграція клінічного досвіду, якісної інформації та вибору пацієнтів [Текст] / В.Ф. Москаленко, О.Г. Пузанова // Терапія. Український медичний вісник. - 2011. - №3. - С. 45-49.
17. Москаленко В.Ф. Значення доказової медицини в підвищенні якості надання медичної допомоги в сучасних умовах [Текст] / В.Ф. Москаленко, О.П. Яворовський, А.С. Свінцицький // Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П.Л. Шупика. - 2007. - Випуск 16, книга 4. - С. 719-724.
18. Москаленко В.Ф. Опыт внедрения принципов Болонской декларации в последипломное медицинское образование в Украине [Текст] / В.Ф. Москаленко, А.П. Яворовский, А.С. Свиницкий // Здоровье и образование в XXI веке: Научные труды VIII Международного конгресса. - М.: РУДН, 2007. - С. 441-443.
19. Москаленко В.Ф. Особливості безперервного професійного розвитку лікарів у сучасних умовах [Текст] / В.Ф. Москаленко, А.С. Свінцицький // Післядипломна медична освіта: досвід і перспективи: Матеріали науково-методичної конференції, присвяченої 85-річчю ХМАПО. - Харків, 2008. - С. 10-12.
20. Науменко Л.Ю. Безперервна післядипломна освіта - шлях до професіоналізму [Текст] / Л.Ю. Науменко, І.С. Борисова, В.М. Березовський // Медична освіта. - 2012. - №3 (додаток). - С. 116-117.
21. Основы доказательной медицины [Текст]: Учебное пособие / под ред. Р.Г. Оганова. - М.: Силиция-Полиграф, 2010. - 136 с.
22. Особливості інтерактивного навчання у системі післядипломної освіти [Текст] / М.І. Хвисюк, О.В. Грищенко, В.В. Бобрицька [та ін.] // Медична освіта. - 2012. - №3 (додаток). - С. 185-187.
23. Особливості організації безперервного професійного розвитку лікарів в період реформування вищої медичної освіти України [Текст] / О.С. Никоненко, С.Д. Шаповал, С.М. Дмитрієва, В.А. Одринський // Проблеми безперервного професійного розвитку лікарів і провізорів: Збірник праць науково-методичної конференції з міжнародною участю. - К., 2007. - С. 3-9.
24. Петров В.И. Медицина, основанная на доказательствах [Текст]: Учебное пособие / В.И. Петров, С.В. Недогода. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2012. - 141 с.
25. Про затвердження змін до Положення про проведення іспитів на передатестаційних циклах [Електронний ресурс]: Наказ МОЗ України №484 від 07.07.2009 р. Режим доступу: http://www.moz.gov.ua/ua/portal/dn_20090707_484.html
26. Про затвердження Концепції розвитку вищої медичної освіти в Україні [Електронний ресурс]: Наказ МОЗ України №522/51 від 12.09.2008 р. Режим доступу: http://www.moz.gov.ua/ua/portal/dn_20080912_522_.html
27. Про затвердження Положення про дистанційне навчання [Електронний ресурс]: Наказ МОН України №466 від 25.04.2013 р. Режим доступу: <http://mon.gov.ua/files/normative/2013-05-15/1584/466.doc>
28. Сучасні підходи до підвищення якості освіти у системі післядипломної освіти [Текст] / О.М. Хвисюк, В.Г. Марченко, В.В. Жеребкін [та ін.] // Медична освіта. - 2011. - №2. - С. 94-97.
29. Ющук Н.Д. Непрерывное обучение врачей - требование современной практики здравоохранения [Текст] / Н.Д. Ющук, Ю.В. Мартынов // Медицинское образование и профессиональное развитие. - 2013. - №1. - С. 16-25.

Надійшла до редакції 06.03.2014

М.І. Дземан

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

ФЕДІР СТЕПАНОВИЧ ЦИЦУРІН: ПОГЛЯД КРІЗЬ СТОРІЧЧЯ НА ПОСТАТЬ ПЕРШОГО КИЇВСЬКОГО ПРОФЕСОРА- ТЕРАПЕВТА (частина II)

Резюме

Публікація присвячується 200-річчю від дня народження родоначальника Київської школи внутрішньої медицини, ординарного професора Київського університету Св. Володимира Федора Степановича Цицуріна, засновника організації медичної освіти на засадах внутрішньої патології. У частині II здійснено аналіз його звітів про стажування в Європі.

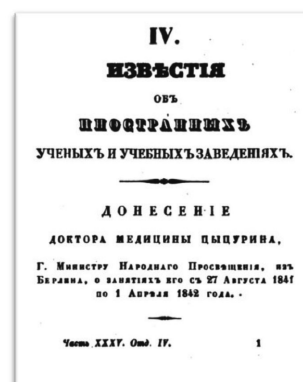
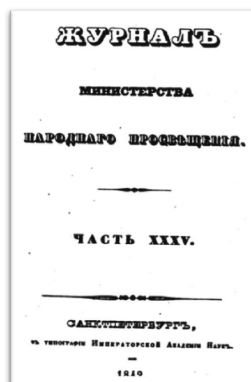
Ключові слова

Цицурін Федір Степанович, перший професор-терапевт медичного факультету Київського університету Святого Володимира, стажування в Європі.

Родоначальнику Київської школи внутрішньої медицини присвячується

Уже в 1842 році у відкритому друці побачив світ перший звіт молодого доктора медичних наук Цицуріна Федора Степановича щодо його стажування в європейських клініках (Журналъ Министерства Народнаго Просвѣщенія, ч. XXXV, розділ IV, с. 1-12). Зауважимо: загалом стажування в європейських клініках були складовою частиною підготовки професорського складу медичних факультетів вищих навчальних закладів Російської імперії, тож здійснювались державним коштом. Відповідно, звіт Федора Степановича було адресовано Міністерству народної освіти, а сам факт його опублікування у відкритому друці свідчить про його рівень та актуальність. Також було надруковано в Журналі міністерства народної освіти Російської імперії і всі наступні звіти молодого доктора наук: із Відня (1843, ч. XXXVII розділ IV, с. 75-98), із Південної Німеччини, Швейцарії та Франції (1844, ч. XLII, розділ IV, с. 1-82; 1844, ч. XLIII, розділ IV, с. 31-52). Загалом ці звіти складають 130 опублікованих у відкритому друці сторінок. Під час ознайомлення з ними відчувається високий фаховий рівень автора, вражає його глибоке розуміння органічної єдності всієї сукупності організаційних, науково-освітніх та суто практичних проблем лікувальної справи. Тут слід зауважити, що Федір Степанович іще до виконання докторської дисертації в Дерптському університеті протягом трьох з половиною років (1835-1839 рр.) працював практичним ліка-

рем у Харківській губернії, і в свідоцтві-рекомендації № 983 від 24 листопада 1839 року є дуже схвальні відгуки щодо його професійної діяльності. Цей досвід практичної роботи і мав особливо сприятливий вплив на його подальше становлення як науковця та викладача з лікувальної справи. Побачене в європейській медицині молодий доктор медичних наук сприймає з позицій власного досвіду практичного лікаря та науковця, який готується до викладацької роботи. Вражає, як ґрунтовно засвоює він усе побачене. Коло його інтересів дуже широке. Він цікавиться як питаннями організації та практики лікувальної справи, так і процесом викладання медицини та науковими дослідженнями. Особливу увагу Федір Степанович приділяє нововведенням у лікувальній справі. Він не просто висловлює власну думку щодо всього побаченого, але й конкретно викладає аргументи такого бачення та висловлює критичні (проте завжди доречні і конструктивні) зауваження. Його жага до знань викликає повагу. Так, пере-



© М.І. Дземан

буваючи протягом листопада 1841-березня 1842 років у Берліні в університетській лікарні Шаріте, він, окрім клінічного вдосконалення, «займався приватно Патологічною Анатомією із Проф. Флорієпом, Мікроскопією та Патологічною Хімією із Доктором Симоном». Він із жалем констатує: «Відсутність власного мікроскопа не дала мені можливості досконало оволодіти цим суттєвим для Клінічного Лікаря засобом». Цицурін також із задоволенням зауважує: «Крім клінічних візитів у присутності Професора вранці, я постійно відвідував... Клініки ввечері разом із Штаб-Лікарем, і за цього умови для самостійних спостережень були більш сприятливими».

Перший звіт Федора Степановича Цицуріна стосується стажування в Німеччині в період із 27 серпня 1841 по 1 квітня 1842 року в університетських клініках та міських шпиталях Кенігсберга (сьогодні Калінінград, Росія – авторське уточнення), Данцига та Штеттина (сьогодні відповідно Гданськ та Щецин, Польща – авторське уточнення), Дрездена, Лейпцига, Галли та Берліна. У ньому він досить детально подає структуру медичних закладів та організацію їх роботи. Описуючи міську лікарню в Данцигу, він зазначає: «Будівля, де розташована лікарня, складається із невеликих забудов, між якими безпосереднє сполучення відсутнє. ...її повна місткість 550 пацієнтів. ...крім відділення внутрішніх та шкірних захворювань у ній розташовані: особливе відділення для різних хвороб..., відділення для породіл, для дитячих захворювань, для психічних хворих. Вищезгаданий устрій лікарні абсолютно відповідає її безпосередньому призначенню». Він захоплено відгукується про організацію «чудової за своєю користю Поліклініки» у Галлі: «Місто поділено на кілька частин між практикуючими Студентами. Щодня вони доповідають Професору про стан своїх хворих; більш важливі випадки розглядаються окремо і, за потреби, Крукенберг (професор – авторське уточнення) відвідує пацієнтів особисто, разом із практикантом, або доручає одному зі своїх асистентів, кожен з яких має свій визначений квартал. Кількість хворих, що перебувають під поліклінічним спостереженням..., до 5000 людей, – широке поле для спостережень!». Уважний і спостережливий, Федір Степанович зауважує, що в Німеччині серед пацієнтів, які отримують медичну допомогу амбулаторно, особливо багато хворих з органічними хворобами серця.

Федір Степанович протягом усього свого стажування надає важливого значення клінічному вдосконаленню. Свої клінічні студії він описує з глибокою шаною до «найкращих клінічних Учителів». Він ретельно подає у звіті друковані праці професорів і доцентів клінік, у яких він стажувався, із вдячністю згадує про свої клінічні студії та відзначає власні здобутки. «Відвідуючи Клініку та лекції Діагностики Проф. Ромберга, я ґрунтовно ознайомився з різними способами дослідження нервових захворювань, хвороб серця та легень»,

– пише він про свої студії в одній із клінік університетської лікарні Шаріте.

Ф.С. Цицурін із задоволенням відзначає, що загалом очільники німецьких університетських клінік є інтерністами, що поєднують у своїй практичній діяльності всю сукупність тогочасних здобутків медичної науки. Професор терапевтичної клініки Дрезденської академії Шулан взагалі справив на нього враження «...раціонального еkleктика, що не належить до жодної Медичної касты». При цьому він справедливо і незалежно від наукового ступеня оцінює фаховий рівень очільників терапевтичних клінік. Так, кажучи про директора терапевтичної клініки в Кенігсбергу професора Заха, він стримано зазначає, що «не мав достатньо часу» переконатись у його «діагностичному таланті». А ось кажучи про директора і головного лікаря міської лікарні в Данцигу доктора Баума, він вказує, що той «...поєднує... з талантом відмінно освіченого Лікаря рідкісні якості доброї душі» та «...доброзичливість... і любов до Науки». Цицурін зазначає: «Будучи присутнім при візитаціях Доктора Баума, я мав можливість бачити... деякі захворювання, зокрема зовсім невідомі у нас на Батьківщині, чи такі, що зустрічаються тільки в деяких обмежених місцевостях». Серед них Radesyge («нечиста» хвороба – одна із назв сифілісу) та колтун (так звана Plica polonica, що тоді вважалась особливою хворобою, притаманною певним місцевостям; авторське уточнення – на сьогодні з'ясовано, що це прояви екземи на волосяних шкірних покривах голови). А от щодо новозбудованого і очолюваного доктором Брауміллером міського шпиталю в Штеттині, то Федір Степанович стримано зазначає: «Зовсім я не помітив такого організованого та наукового напрямку в закладі Брауміллера, який було видно у всіх ординаціях Доктора Баума: ... при лікарні відсутній Патологічний Кабінет».

Ознайомлюючись зі станом німецької медицини, Федір Степанович особливу увагу виявляє до нововведень в організації лікувальної справи та викладання медицини. Він високо оцінює соціально-адаптовані підходи до організації реабілітації хворих у шпиталях Дрездена для неповноцінних. «Я бачив тут вражаючий доказ того, що... не відлучення страждальців від суспільного життя, а тільки поступове зближення з усіма його сторонами є незрівнянно кориснішим за весь фармацевтичний набір... засобів», – пише він. У подальшому він наводить вдалий приклад підготовки в Дрезденському Інституті глухонімих та сліпих «...корисних ремісників, які власною працею забезпечують своє існування». Також він розповідає про своє здивування від чудової гри оркестру психіатричної лікарні, в якому музикантами були виключно пацієнти цієї лікарні. У звіті він схвально відгукується про відвідування Лейпцизької гомеопатичної лікарні і наводить свої бесіди щодо цього нового напрямку тогочасної медицини із приват-доцентом Лейпцизького університету доктором Леманом. Розповідає він і про свої спостереження

за застосуванням електромагнітного апарату професора Магнуса в лікуванні ревматичних захворювань та паралічів.

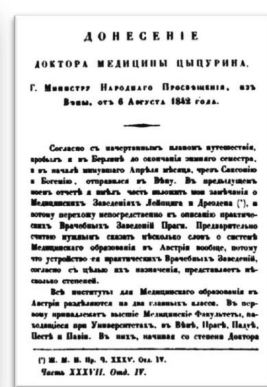
Особливо схвально він оцінює функціонування анатомічних та патологічних кабінетів при університетських та міських клініках. Такі, на його думку, відіграють важливу роль не тільки у становленні фахівця лікувальної справи, але й мають непересічне значення в його вдосконаленні. Тому він особливо неприємно вражений станом Меккелівського анатомічного музею в Галлі. У своєму звіті Цицурін відверто зазначає: «Відомий своїм багатством Меккелівський Анатомічний Музей перебуває в цілковитому безладі. Усі препарати звалено в одну купу в тісній кімнаті і... важко навіть побіжно ознайомитись із предметами, що склали славу Патологічної Анатомії Меккеля». Водночас він захоплюється наявністю в анатомічному кабінеті при Дрезденській академії великої колекції гіпсових муляжів черепів «людей історичних, відомих своєю геніальністю чи мистецькими здібностями, або певною унікальністю (Гегель, Кант, Робесп'єр, Наполеон та інші)». При цьому із жалем відзначає: «Шкода, що в такого у всіх відношеннях чудового зібрання зовсім немає каталогу...».

Серед очільників університетських клінік у Німеччині Федір Степанович особливо виділяє берлінського професора Й.Л. Шонлейна. Він з повагою зазначає: «Клініка і лекції Проф. Шонлейна справедливо користуються славою нового... фізіологічного... напрямку, який відрізняє послідовників цієї школи від будь-якої іншої. Шонлейн уміло користується всіма новітніми досягненнями Науки... в Практичній Медицині. Мікроскопічні дослідження та Патологічна Хімія... у його Клініці знаходять своє корисне прикладне значення. ... мікроскопічні дослідження та визначення хімічних якостей хворобливих виділень допомагають Шонлейну визначитись із його Діагностикою та Терапією». «У своїх лекціях Шонлейн ретельно відстежує досягнення Науки...» – наголошує Федір Степанович.

Другий звіт молодого доктора наук Ф.С. Цицуріна стосується його подальшого, у цьому ж 1842 році, стажування вже в Австрії. Він дає в ньому глибокий системний аналіз австрійської системи охорони здоров'я. Цікаво, що він трактує все побачене як частину єдиної німецької медицини, яка, однак, твориться на теренах двох суверенних держав. Вірний своєму системному підходу, Цицурін уже на самому початку звіту зазначає: «Попередньо вважаю за потрібне сказати кілька слів про систему Медичної освіти в Австрії загалом, ... устрій її практичних Лікарських Закладів, згідно з метою їх призначення, поділяється на кілька ступенів. Усі інституції Медичної освіти в Австрії поділено на два основних класи. До першого належать вищі Медичні факультети, які розташовані при Університетах у Відні, Празі, Падуї... У них, починаючи зі ступеня Доктора Медицини..., можуть бути здобуті і всі нижчі медичні ступені. Факультети

тети або Ліцеї другого класу, які розташовані в Зальцбурзі, Інсбруку, Лембергу (сьогодні Львів, Україна – авторське уточнення), Лайбаху (сьогодні Любляна, столиця Республіки Словенія – авторське уточнення)..., дають освіту тільки для нижчих Медичних Працівників: Хірургів, ...Ветеринарних Лікарів та інших». Також Федір Степанович зауважує, що в Австрії, згідно з «Імператорським положенням» від 1827 року, система медичної освіти є однаковою як для цивільних, так і для військових лікарів. Загалом австрійська програма підготовки фахівців із лікувальної справи сприймається ним схвально. А от певні неузгодженості між теоретичним курсом дисциплін та потребами клініки викликають у нього зауваження. Ось як він пише про це: «...Студенти третього курсу слухають лекції загальної Патології, загальної Терапії, Семіотики, Дієтики, Фармакології та Рецепттури в одного і того ж Професора. Сам спосіб теоретичного викладання, за моїми спостереженнями, є досить далеким від практичної доцільності, та іншого і не можна очікувати від... людини, яка ніколи не займалась практичною Медициною... Тому учні... до Клініки приходять із великим запасом теоретичних даних і гіпотез, які часто суперечать поглядам клінічного Вчителя. Лекції з Приватної Патології і Терапії викладаються... для Студентів 3 і 4 курсів п'ять разів на тиждень... Протягом двох років Професор зобов'язаний систематично викласти повний курс Терапії. У кінці кожного року складаються іспити для переведення на вищі курси. На останньому іспиті випускник зобов'язаний представити хоча б дві історії хвороби зі своїх спостережень у Терапевтичній Клініці». Нерозуміння і критичні зауваження викликає в нього те, що в австрійській медичній освіті «...Предмет Патологічної Анатомії... не включено... до плану Медичної освіти...».

Але Федора Степановича перш за все цікавить безпосередня організація системи надання медичної допомоги хворій людині. І в подальшому він уже зазначає: «Я оминаю теоретичну частину медичного навчання... і переходжу до викладення устрою практичних Лікувальних закладів». Він наголошує: «В адміністративному та економічному відношеннях усі лікарні в Австрії функціонують на одних і тих же засадах...». Він зауважує, що, згідно з цими засадами, стаціонарні «...хворі поділяють-



ся на три класи...». Основна відмінність між цими класами – розмір платні за перебування в стаціонарі. Хворі першого класу шпиталізуються до окремої палати і мають «особливу прислугу», а другого та третього класу – до загальних палат. Зрештою, до третього класу можуть бути віднесені і незможні пацієнти, які нададуть довідки про бідність. Така категорія хворих третього класу має можливість лікуватись коштом міської чи своєї ремісничої громади. Федір Степанович також зазначає: «...винятком у цьому відношенні є тільки хворі на сифіліс, які лікуються безкоштовно державним коштом». У звіті ним подано детальний перелік медичних закладів першого класу в Празі та Відні, зазначено їхню здатність одночасно прийняти на стаціонарне лікування від 400 до 3000 пацієнтів, описано їхню структуру та ретельно перераховано очільників їхніх університетських клінік. Федір Степанович вказує: «У кожному з відділень, окрім Головного лікаря, є один або два молодших... і так званий Практикант». Він наголошує на обов'язковій наявності при медичних закладах першого класу «Музеумів Патологічної Анатомії» і зауважує, що в австрійських лікарнях «Клініка тримається на Латинській мові».

Федір Степанович ретельно описує функціонування університетської терапевтичної клініки в Празі і високо оцінює клінічний хист її очільника професора Оппольцера. Про це він говорить так: «...у його Клініці та лекціях видно сучасний, фактичний напрямок Медичного вчення. Ґрунтовно знаючи всі досягнення об'єктивної Семіотики, усі відкриття найновішої Патологічної Анатомії, Оппольцер разом із цим уміло користується успіхами Фізіології Нервової Системи... Клініка Оппольцера... одна з найкращих Клінік, які я до цього часу бачив». Він із вдячністю зазначає: «Відвідуючи разом із Оппольцером його Клініку..., я бачив дуже багато повчальних випадків, переважно захворювань грудних органів». Федір Степанович досить детально описує засади роботи очолюваної цим професором клініки: «Коротка історія хвороби, описана практикуючим Студентом Латинською мовою, доповідається зазвичай під час огляду хворого, після чого в подальшому здійснюється детальний, ретельний її розбір. Як допоміжні засоби Діагностики перше місце посідають аускультация та перкусія, дія хімічних реагентів на виділення і випорожнення, мікроскопічне дослідження останніх, дія фізичних та механічних впливів (холоду, тепла, уколу, тиску та інших) на відправлення нервової системи; зрештою зроблена діагностика перевіряється анамнестичними даними захворювання та сукупністю його суб'єктивних ознак».

Молодий доктор наук із захватом зазначає у своєму звіті: «Без будь-яких сумнівів, Патологічна Анатомія своїми сьогоденними досягненнями та популярністю в Німеччині зобов'язана Слов'янському племені. Рокитанський та Колечка, іще будучи асистентами Проф. Вагнера, почали давати перші курси Патологічної Анатомії і спільними працями підняли Патологічну Анатомію до ступе-

ня Науки». І далі: «Я прослухав приватні курси як у Рокитанського, так і в його асистентів». Він також детально описує взірцевий порядок, заведений у патологоанатомічній службі головної Празької лікарні: «Професор Бохдалек здійснює розтини всіх трупів, що надходять із різних відділень загальної лікарні. Секції здійснюються за присутності того Професора чи Головного Лікаря Відділення, в якому перебував хворий; чітко, ясно і з повним знанням справи диктує Бохдалек протокол, не звертаючи уваги ні на попередні діагнози, ні на попереднє лікування. ...результати патологоанатомічного дослідження звіряються з історією хвороби і призначенням лікуванням, ...тільки за такого незалежного становища Патологічна Анатомія здатна бути суттєво корисною для Практичної Медицини». При цьому він схвально відзначає: «...під час мого перебування в Празі Бохдалек в окремому приватному курсі читав Практичну Анатомію практичним Лікарям, серед яких є також і багато Професорів».

Федір Степанович уважно аналізує нововведення в австрійських лікувальних закладах. Серед них він особливо ретельно відзначає принципово нові підходи в лікуванні: «Я відвідував... у Відні приватні лікарні, що перебувають під патронатом Ордену Сестер Милосердя... Суровий внутрішній порядок, чистота та добросердний догляд за хворими не залишають бажати кращого. Головна лікарня цього Ордену розташована в передмісті Відня... Лікування в ній гомеопатичне». Звісно, його як практичного лікаря цікавлять і організаційні нововведення, спрямовані на вдосконалення діагностичного процесу в клініці. Щодо цього він у звіті схвально зазначає: «При загальній лікарні розташоване особливе відділення Акустичної Діагностики...».

Цицурін Ф.С. у Відні відвідує «...переважно Терапевтичну Клініку та відділення грудних захворювань (доктора Шкоди)...». Він зазначає: «Перкусія і Аускультация у Відні наразі так само нерозлучно поєднані з іменем Шкоди, як і Патологічна Анатомія з іменем її головного засновника Рокитанського». Федір Степанович із гордістю вказує на слов'янське походження Йозефа Шкоди, досить детально подає шлях його становлення як вченого та описує «приватні курси з Аускультатії», що проводив сам професор і його учні. Вірний своїй жазі до знань, Ф.С.Цицурін звісно ж зумів «відвідати і ті, й інші». Він особливо відзначає «...гідність знаменитого Віденського Аускультатора, який керується у всіх своїх дослідженнях раціональним скептицизмом і зовсім далекий від усілякого дрібного шарлатанства, що має привілеї на математичну точність у Медицині». Водночас Федір Степанович критикує ортодоксальну прихильність Й. Шкоди до суворо наукової медицини. Ось як він оцінює терапевтичний нігілізм великого «Віденського Аускультатора»: «Дуже жаль, що Шкода результати своїх аускультативних досліджень зовсім не застосовує в Терапії, іще більш шкода, що він зовсім не звертає уваги на

дослідження інших Патологів... Через це його лекції втрачають можливість порівняльної критики і викликають заслужений докір щодо одностороннього розгляду предмету. ... Він діагностує певний випадок і чекає підтвердження від автопсії, і тому мені важко подати якісь терапевтичні зауваження навіть після тримісячних відвідувань відділення Шкоди».

У кінці звіту Федір Степанович ретельно описує організацію та роботу Віденського лікарського товариства. Він пише: «Товариство це засноване в 1838 році... Товариство складається зі ста постійних Членів, серед них здебільшого найвідоміші Лікарі столиці. Окрім того, до нього належать 264 Почесних Члени як із решти провінцій Імперії, так і з-за кордону. ... Кожні три роки обирається новий Президент. ... Товариство має такі чотири Відділення: 1 Відділ. Фармакологічне...; 2 Відділ. Патологічне...; 3 Відділ. Терапевтичне...; 4 Відділ. З питань Медичного управління... Щотижня відбуваються засідання з питань того чи іншого відділення, щомісяця буває два загальних Засідання...». Федір Степанович розповідає, що він неодноразово на запрошення президента товариства відвідував засідання терапевтичної та патологічної секції. Серед питань, які викликали на засіданнях загальний інтерес, він відзначає вживання сірково-кислого хініну як специфічного засобу проти черевного тифу, досвід облаштування лікувальниць для хворих на кретинізм, стан дискразії, вплив сонячних затемнень на здоров'я людини тощо. З особливим задоволенням Федір Степанович зауважує: «Праці Віденського Лікарського товариства за минулі три роки нещодавно видано в світ...».

У серпні академічний курс в освітніх медичних закладах Австрії закінчувався, припинялися заняття і зачиналися університетські клініки. Тож у своєму наступному звіті про стажування в період із 15 серпня 1842 року по 15 лютого 1843 в південній Німеччині, Швейцарії та Франції Ф.С. Цицурін повідомляє: «...Проф. Рокитанський і Др. Шкода, з якими я мав безпосередні стосунки щодо моїх занять, іще за місяць до закінчення академічного року... виїхали до Парижа, і тому в середині серпня я залишив Відень». Характеризуючи наступний період свого стажування в цілому, він пише: «...я маю... зазначити, що, віддавав більшу частину цього часу для постійних занять у Парижі».

Але спочатку, використовуючи перерву в академічних заняттях в університетських клініках, невгамовний Федір Степанович у другій половині серпня 1842 року відвідує «деякі з чудових цілющих джерел». Особливе враження справляє на нього Ішль (Бад-Ішль – авторська правка). «Здається, природа поєднала все разом, щоб зробити Ішль одним з найчарівніших місць в Європі», – захоплено пише він. А от своєю популярністю курорту Ішль, на переконання Федора Степановича, завдячує «Віденському Лікарю Віреру». Щодо цього він пише так: «...хоча історія цього містечка губиться в глибокій давнині, ...популярність його як лікувального курорту починається з того часу, як Др. Вірер,

захоплений прекрасною природою Ішля, приніс йому в дар і весь свій статок і всю свою діяльність Лікаря-Філантропа». Доскіпливий молодий доктор медичних наук ретельно наводить із посиланнями на друковані праці дослідників (Мейснера, Фогеля, Ерлаха) хімічну рецептуру цілющих джерел, перераховує назви джерел для внутрішнього застосування («Марії Луїзи» та «Вірерське»), описує технологію приготування соляних розчинів, показання та протипоказання до лікувального застосування соляних та парових ванн. Захоплено описує він і «систему лікування Вірера». Спостережливий Федір Степанович також відзначає, що незважаючи на всі кліматологічні переваги Бад-Ішля, серед місцевих мешканців багато хворих на зоб та навіть кретинізм.

Після Ішля Цицурін Ф.С. вирушає на ще один курорт Австрії в містечко Гаштайн. За його словами, там він знайомиться із «скільки ж цікавим, стільки ж і загадковим у медичному відношенні джерелом». І щодо цього він відверто зазначає: «Терапевтичне застосування будь-якого лікувального засобу, і відповідно мінеральної води, може бути чи раціональним, чи суто емпіричним. Оскільки природа діючих начал Гаштайнівського джерела невідома, то, на жаль, нам до цього часу залишається тільки останній шлях». Причину такого стану речей він перш за все бачить у тому, що курортне містечко Гаштайн не має свого Лікаря-Філантропа. «На жаль, я не знайшов у Гаштайні другого Вірера...» – відверто пише Федір Степанович.

Мандруючи далі, молодий доктор наук детально знайомиться з роботою невеликого шпиталю Братів Милосердя в Лінці та з головним міським шпиталем та лікарнею прокажених у Зальцбурзі. Федір Степанович відзначає, що в останньому, згідно зі Статутом, знаходять свій притулок невеликовні хворі, які потребують стороннього догляду. Він образно зазначає, що «лікарня ця є живим Анатоми-Патологічним Кабінетом» із «найжахливішими формами органічних захворювань». Як високоосвічена та інтелігентна людина Ф.С. Цицурін пише про історичні пам'ятки Зальцбургу – Римські купальні та гробницю Парацельса в одній із госпітальних церков.

Пам'ятаємо, що в першій половині XIX сторіччя континентальну карту Європи після розгрому



наполеонівської Франції рішеннями Віденського конгресу (1814-1815) було вкотре перекроєно, і Ломбардо-Венеціанське королівство стало «Австрійською Італією», а Швейцарії було гарантовано «вічний нейтралітет». То ж дорогою з Відня до Парижа Федір Степанович скористався нагодою і «познайомився... зі станом Медицини у Верхньо-Італійських провінціях». У звіті він пише: «Із Гаштайна я вирушив до Трієста і звідсіля через Ломбардо-Венеціанські володіння до Женеви. Повідомляю короткий нарис усього найбільш визначного в медичному відношенні...».

Федір Степанович зауважує наявність у Ломбардо-Венеціанських провінціях великих багато-профільних (із можливістю одночасного перебування до 5000 хворих) громадських шпиталів. Гарне враження справляє на нього клініка одного з найстаріших в Європі Падуанського університету. Кажучи про неї, він наголошує, що «тутешня клініка влаштована за взірцем Австрійських Клінік». Федір Степанович відзначає, що в терапевтичних відділеннях шпиталів у цих провінціях «переважно увагу привертає захворювання... зовсім невідоме у нас – Pellagra». Власне, у терапевтичній клініці Падуанського університету Федір Степанович має нагоду «бачити цю хворобу в різних формах». Він викладає тогочасні уявлення клініцистів Ломбардо-Венеціанських провінцій про це захворювання: «Пеллагра, на загальну думку тутешніх Лікарів, хвороба не заразна, проте вона передається від одного покоління іншому, бо має спадкову схильність». Вражають ретельно викладені Федором Степановичем у звіті клініка та тогочасні підходи до лікування цього авітамінозу, зрозуміло і конкретно донесено власний погляд. Спроби обґрунтування клінічної картини цього захворювання даними патологічної анатомії свідчать про рівень його клінічного мислення та зрілість інтерніста.

Він із захватом відзначає: «...устрій Венеціанських шпиталів має ознаки колишньої величі та багатства цього міста». Але при цьому зауважує, що вони вже на сьогоднішній день «у гігієнічному відношенні, звісно, не задовольняють усіх... вимог». Спостережливий Федір Степанович вказує, що у Венеції, порівняно з іншими місцевостями, дуже рідко зустрічаються легеневі сухоти. І тут молодий доктор наук, демонструючи рівень своїх знань та клінічного мислення, наводить чудовий приклад впливу екології на здоров'я людини: «Серед болотистих долин Швейцарії сухоти також були до певного часу рідкісним захворюванням, проте часто спостерігалась переміжна лихоманка; почали... висушувати болота, і сухоти замінили лихоманку». Також далі він вказує: «Дуже часто... зустрічається у Венеції... атероматозне відкладання патологічного продукту в артеріях. У невеликому, але чудово обладнаному Анатомо-Патологічному Кабінеті..., я бачив екземпляри останньої хвороби в такій кількості і в такому обсязі ушкодження артерій, що навряд чи інший Анатомо-Патологічний Кабінет може похвалитись такими».

У подальшому Федір Степанович також із захватом пише: «Павіанський Університет, змагаючись стародавністю свого походження (він заснований у 1361 році) із Падуанським Університетом, визначний для Лікаря хоча б тому, що тут творили Петр Франк та Тіссот». Але вказує, «...що ці відвідини не дали мені очікуваної користі: Університетські Клініки на час канікул було зачинено, багато Медичних Професорів були відсутні...».

Після ознайомлення з медичним Міланом Федір Степанович так оцінює стан медицини того часу в Ломбардо-Венеціанських провінціях: «Зауважу тільки загалом, що вчення Разорі... до цього часу є найпопулярнішим серед Італійських лікарів; Медицина Французька має своїх послідовників тільки серед окремих особистостей... Менш відомо тут Медицина Німецька». Він також зазначає: «Успіхи та відкриття нової Анатомо-Патологічної Віденської школи мало ще відомі в провінціях Австрії». «...гомеопатія серед Італійців має дуже мало прихильників...» – також зауважує він. Зрештою він узагальнює: «Сказане мною стосується загалом усіх Італійських шпиталів за дуже незначними винятками».

Дорогою до Женеви Федір Степанович ознайомлюється із Лейкським, іще одним джерелом популярної лікувальної мінеральної води, і знову відзначає чисельні випадки захворювання населення на кретинізм. Він пише: «Щасливий випадок познайомив мене в дорозі із Фрейбурзьким Головним Лікарем Бертольдом, який уже кілька років займається дослідженням кретинізму, і йому я багато в чому зобов'язаний щодо отриманих даних із цього питання». У звіті цю страшну недугу він влучно характеризує як таку, за якої «від усієї людської гідності залишається сама зовнішня форма відмінності від тварин». Молодий доктор наук відзначає ендемічний характер цієї хвороби та подає ретельний аналіз тодішніх знань та можливостей щодо лікування цього захворювання в Європі. Шпиталь у Женеві справляє гарне враження на Федора Степановича. Він визнає його «невеликим, але дуже зручно облаштованим» і зазначає: «Мені особливо сподобалась суворість та ретельність, з якою виконуються тут дієтичні призначення...».

Уже в другій половині вересня невтомний Федір Степанович, зважаючи на те, що в Парижі «дійсний академічний курс, а відповідно справжня Медична діяльність» розпочнеться тільки в листопаді, «знаходить для себе більш корисним використати цей час для подорожі Південною Францією». Метою цієї мандрівки є «ознайомлення з її найкращими медичними закладами... у Монпельє та Ліоні». Дорогою до Парижа він також ознайомлюється з роботою шпиталів у Марселі.

Розпочинаючи звітувати про своє стажування у Франції, молодий доктор наук, вірний своєму системному підходу, традиційно подає загальну характеристику французької системи медичної освіти. «У Франції є три Вищих Навчальних Ме-

дичних Заклади: Медичні Факультети в Парижі, Монпельє та Страсбурзі, і кілька підготовчих або другорядних Шкіл... в основних провінційних містах. Таким чином, усі, хто навчається Медицині, поділяються на два класи: до першого належать вихованці Університетів, до другого – підготовчих Шкіл. Визначений статут час для закінчення повного курсу складає чотири роки, і протягом них необхідно п'ять разів здійснити публічний захист із різних предметів Медицини, починаючи з прикладних Наук і закінчуючи предметами Клінічної Медицини. ...ступінь Доктора Медицини та Хірургії можна отримати не інакше як написавши дисертацію на визначену Факультетом тему. Ступінь Д-ра Медицини та Хірургії може бути здобуто тільки на одному з Університетських Факультетів. Другий Медичний ступінь: *Officier de Sante* ..., окрім Медичних Факультетів, може бути здобуто і в одній із підготовчих Шкіл шляхом складання трьох іспитів у Провінційній Медичній Конференції... Випускники підготовчих Шкіл у подальшому можуть переходити на вищі Медичні Факультети, при цьому їм зараховується курс їхнього навчання в підготовчих Школах. Займатись медичною практикою у Франції мають право тільки ті, хто отримав той чи інший ступінь», – пише він. Говорячи про безпосередню організацію навчального процесу, Ф.С. Цицурін наголошує: «Анатомічний театр та шпиталь є базисом медичної освіти. Перший із них є відкритим для кожного, хто починає вивчати Медицину; в останній переходять тільки обрані адепти Ескулапа, що прокладають собі шлях самостійною працею і талантом». Федір Степанович наголошує, що особливістю французької медичної освіти є «безпосереднє вивчення Практичної Медицини з перших її елементів». Випускники підготовчих шкіл і слухачі медичних факультетів медицини з першого дня і протягом усього навчання працюють у практичній медицині на конкурсній основі на засадах учня лікаря, посаді екстерна та интерна із суттєво відмінними ступенями професійної самостійності. Він також зауважує, що така специфіка медичної освіти сприяє певній обмеженій спеціалізації, і у Франції вже «певний клас захворювань із внутрішньої чи зовнішньої Патології знаходить для себе своїх Лікарів». Федір Степанович, дивлячись у майбутнє, у цілому схвально відгукується про таку особливість французької медицини: «Мені здається, що, за дійсної широти Медичних Наук, такий розподіл занять зовсім не такий небезпечний, як думають багато Лікарів. У всякому разі, дивлячись на результати спеціальних Медичних занять у Франції, легко можна впевнитись у тій істині, що вони принесли більше користі Науці, ніж загальна медична освіта в інших землях». Відзначає він ще одну характерну особливість французької медицини: «Хоча у Франції, ...окрім Парижа, є ще два Медичних Факультети та кілька підготовчих Шкіл, але... важко в них знайти поєднання такої кількості талантів, такого достатку засобів, поєднаних разом. ...тепер Париж зробився єдиним..., звідкіля вишли всі сучас-

ні представники Французької Медицини. Усе, що має певний талант, усе, що має наміри на певну популярність, стікається до Парижа, щоб знайти належне застосування для першого, щоб легалізувати останню: ...без Паризького визнання немає ні таланту, ні популярності...». Назагал цю організацію медичної справи Федір Степанович оцінює таким чином: «...централізація медичної освіти у Франції приносить найкорисніші плоди, на ній тримається Французька Медицина в цей час і йде вперед такими кроками, яких важко очікувати від роз'єднаних по різних медичних Школах сусідньої Європи авторитетів».

У подальшому Федір Степанович у звичному для нього діловому стилі чітко подає характерні риси організації роботи медичних навчальних закладів та шпиталів у Марселі, Монпельє, Ліоні. Головний шпиталь Марселя взагалі не справив на молодого доктора наук позитивного враження. «У ньому за надзвичайної тісноти та нерозлучних із нею нечистот розміщено до 700 хворих», – пише він. Але він щиро вдячний лікарю цього шпиталю Русселю за «хворих із його приватної практики». Він змушений констатувати, що від колишньої популярності Монпельєрського медичного факультету залишилися «самі історичні спогади». При цьому він зазначає: «Прекрасний клімат Монпельє робить це місто бажаним для перебування багатьох хворих, особливо тих, які страждають на грудні захворювання». Водночас він із задоволенням відзначає, що «Ліонські шпиталі, після Паризьких, належать у Франції до найкращих». Приємне враження справляють на Федора Степановича адміністративні стосунки в двох головних шпиталях цього міста. Він із вдячністю зауважує доброзичливе ставлення до нього особисто адміністратора цих двох лікувальних закладів доктора Полін'єра та професора Пуанта. З повагою він наголошує, що головний шпиталь Ліона *Hotel-Dieu* належить до перших добродійних пам'яток християнства. Перебудований незадовго до візиту Федора Степановича до Ліона, він повністю відповідав тогочасним модерним вимогам. У ньому, починаючи із семирічного віку, можуть лікуватись вихідці з різних суспільних станів із найрізноманітнішими захворюваннями. Виняток складають тільки пацієнти із заразними та психічними захворюваннями (для цих категорій пацієнтів у Ліоні був окремий лікувальний заклад). Загальна максимально можлива кількість пацієнтів у цьому шпиталі становить півтори тисячі, і вони розподіляються у 8 відділеннях.

Далі в звіті подано детальний опис організації роботи головного ліонського шпиталю. Ф.С. Цицурін зазначає, що шпиталізація пацієнтів здійснюється черговим лікарем. Молодший персонал лікарні складають особи з «особливого релігійного ордену», які виконують свою роботу на добровільних засадах. Лікарські огляди пацієнтів здійснюються з 7 до 10 годин ранку. Один із шпитальних адміністраторів щоденно після лікарсько-

го ранкового огляду відвідує всі відділення лікарні і здійснює нагляд за виконанням усіх лікарських призначень, утриманням та харчуванням пацієнтів. Про всі випадки порушень та халатного ставлення в лікарні доповідається головному правлінню шпиталю. Щодо цього способу контролю Федір Степанович висловлює таку думку: «Така Медична Поліція є дуже доречною за тутешньої організації шпиталів, за якої Лікар перебуває в цілком незалежному становищі». Схвально відгукується Ф.С. Цицурін про заведений у цьому шпиталі порядок, за яким лікарі щоденно після ранкового огляду у визначений час збираються на спільний сніданок. І те, що там є нагода обговорити результати ранкових оглядів та здійснити взаємні консультації, він вважає дуже корисним. На його думку, така чітка і раціональна організація лікувального процесу в цьому шпиталі і зумовлює велику популярність розміщеної при ній підготовчої медичної школи. Федір Степанович із повагою відзначає, що професор терапевтичної клініки цього шпиталю Пуант здійснює наукові дослідження щодо характеру захворювань у працівників місцевої тютюнової фабрики.

Схвально відгукується Федір Степанович і про організацію роботи іншого лікувального шпиталю в Ліоні – Hospice de la Charite. Як свідчать подані у звіті дані про характер його діяльності і сама назва цього лікувального закладу, він уособлював собою прототип сучасного госпісу.

У Ліоні невгамовний молодий доктор медичних наук також із задоволенням відвідує засідання лікарського товариства і знайомиться з його виданими працями за минулий рік.

Другу половину дійсного звіту та весь наступний Федір Степанович присвячує ретельному викладенню всього побаченого щодо лікарської справи в Парижі. Він захоплено констатує: «Париж, у повному розумінні цього слова, є столицею медичного світу. ... Насправді тут... великі, прекрасно обладнані шпиталі, в яких цілком доступні всі можливі спостереження, багаті Кабінети Фізіологічної та Патологічної Анатомії, величезні Медичні Бібліотеки, десятки видань різних часів з усіх галузей Медицини і вся фахова плідна діяльність, тут різноманітні Медичні Товариства і Французька Медична Академія». Уже з позицій сьогодення цього дня зауважимо, що всі фахівці з історії медицини єдині у визнанні того, що в першій половині XIX століття роль медичної столиці перейшла до Парижа. Це був час, коли стрімкі реформи революційної і наполеонівської Франції розбухали її науку та освіту. Сорбонна як твердиня схоластичного знання взагалі перестала існувати, а Паризький університет творився на ідеологічних засадах союзу філософії з природознавством, дослідного знання, експерименту та індуктивного методу.

Звітування про своє безпосереднє перебування в Парижі Федір Степанович здійснює суто в діловому стилі: «Кількість шпиталів у Парижі така велика, усі засоби для медичної освіти такі численні, що найбільш поверхневий їх опис вийшов би за

межі короткого звіту, а тому я обмежую себе тільки викладенням предметів більш значущих і таких, що мають безпосередній зв'язок із моїми заняттями». Він вказує, що його стажування складалось із трьох частин. Перша полягала в ознайомленні з теоретичними лекціями професора Андраля та доктора Жандрена; друга – у відвідуванні клініки та клінічних лекцій професора Шомеля, госпітальних відділень Андраля, Жандрена і Жиберя; третя – у здійсненні приватних студій з об'єктивної діагностики. Тим самим у подальшому він обмежує себе поданням детальної інформації в звіті тільки щодо цих трьох складових свого стажування.

Ф.С. Цицурін із повагою викладає погляди і особливості підходу французьких «клінічних Учителів». Він зазначає: «Андраль, займаючи у Французькій Медицині таке ж місце, як Шонлейн у Німецькій, у напрямку своєї діяльності становить абсолютну протилежність останньому». Далі Федір Степанович найдетальнішим чином описує з посиланнями на наукові праці геній Шонлейна у визначенні типового і запровадженні системного, а Андраля в застосуванні індивідуального підходу в клінічній медицині. «Шонлейн – талант теорії в найвищій мірі. Андраль – талант спостереження в найвищій мірі. Перший з одного чудового спостереження, з однієї... характерної ознаки хвороби розвине певну теорію...; Андраль із сотні подібних спостережень знайде в кожному щось особливе, визначить відмінності..., загальний висновок... для нього не існує – існують факти, які потребують подальшого дослідження та підтвердження...» – пише він.

Також Федір Степанович захоплюється особистістю доктора Жандрена. Останній був головним лікарем клініки в одному з паризьких шпиталів і навіть не мав звання професора. Він читав публічні лекції з приватної патології та терапії «за звичаєм Французьких Лікарів, ... із самого лише благородного почуття... любові до Науки, добровільно беручи на себе обов'язки викладача, – ставлення до медицини, яке можна зустріти тільки в Парижі...». Про рівень лектора та його лекцій він пише так: «...Жандрен належить до когорти найбільш діяльних та освічених Лікарів у Парижі. ...у своїх лекціях Жандрен із видатним талантом викладача



поєднує глибоку начитаність і знання предмета».

Щодо безпосередніх студій у клініці, то Федір Степанович описує їх із надзвичайною ретельністю та повагою до наставників, щиро ділиться своїми враженнями та висловлює свої зауваження. За цим усім відчувається, що клініка та практична лікарська справа це мила його серцю річ. Він із гордістю пише, що клініка професора Шомеля розташована в Hotel-Dieu – одному з найстаріших шпиталів Франції. Ось як він описує організацію клінічних студій у цій клініці: «За прийнятою у Франції методою Клінічний Професор, здійснюючи ранковий візит, обмежується тільки необхідним дослідженням хворих та призначенням належних ліків і не робить ніяких пояснень щодо природи хвороби та її лікування, як це відбувається в Німецьких Клініках. Ретельне та детальне викладення всього важливого щодо Клініки... є предметом клінічних лекцій, які зазвичай відбуваються вже після візиту». Щодо опису постаті цього «Клінічного Учителя», то відчувається, що Федір Степанович є його одностудентом: «Шомель належить виключно до класу еkleктиків. ...більше за інших противиться всілякій винятковій системі в Медицині. ... Під час встановлення захворювань він із великим умінням користується всіма засобами, які надає нам вдосконалена об'єктивна Діагностика...».

Читаючи дописи молодого доктора наук Цицуріна Ф.С. про клінічну практику, зауважуєш, що коли мова заходить про лікарську справу, він взагалі абстрагується від усього зовнішнього. Усе, що стосується клініки, для нього є важливим та цікавим, тут для нього немає другорядних речей. Аналіз поданого професором Шомелем статистичного звіту про роботу його відділення за академічний семестр (15 березня 1842-15 березня 1843 року) Федір Степанович подає на 18 сторінках. У кінці цього аналізу зауважує: «Керуючись під час складання цього звіту дуже короткими нотатками, що зробив під час лекції Професора, я легко міг випустити деякі більш чи менш важливі деталі, і тому ці недоліки не можуть бути віднесені до неувважності Шомеля. З іншого боку, передаючи всі практичні зауваження Професора у такому вигляді, як я їх чув, хочу зауважити, що не завжди беззаперечно поділяв його думку».

Зауваження молодого доктора наук завжди є влучними та дуже доречними. Так, кажучи про свої клінічні студії в ще одному популярному шпиталі Парижа – Hopital de la Charite, він зауважує: «Бажано також, щоб Французи замінили цегляні підлоги у своїх шпиталях на дерев'яні: тоді кількість запальних захворювань, які виникають... під час перебування хворих у шпиталі, значно зменшиться». Зауважимо, що в цій лікарні розташовувались клінічні відділення корифеїв французької клініки – професорів Буйо та Андраля. Тож далі Цицурін Ф.С. наголошує: «Якими не були б, між тим, у цьому шпиталі адміністративні недоліки, вони нівелюються лікарською майстерністю і науковими працями госпітальних Лікарів цього за-

кладу». І ось як він пише щодо школи та підходу одного з цих видатних французьких «Клінічних Учителів»: «Особливе досягнення Клініки Буйо, яке дає їй незаперечну перевагу над багатьма іншими, полягає в тому, що дослідження хворих робиться в ній з великою ретельністю. Буйо не задовольняється звичайними, загальноприйнятими способами дослідження (серед яких: зовнішній огляд хворого, поверхнева пальпація, тиск, аускультация, перкусія та інші), але... застосовує деякі інші, використання яких можна бачити тільки в його Клініці. ...наприклад, у всіх хворих, у яких спостерігається значна зміна температури шкіри, вона завжди визначається з точністю шляхом застосування в таких випадках винайденого термометра, ...у всіх хворих із гарячкою Буйо досліджує запах повітря, що видихається». Він захоплено констатує: «...потрібно віддати належну справедливість зусиллям Буйо зробити Медицину, за його висловлюванням, Наукою точною...». І далі вказує, що стосовно захворювань серця «...він, мабуть, першим у Франції, виступив як ревний та ретельний спостерігач, який засновує всі свої положення на уважному вивченні явищ, що відкриваються нам Об'єктивною Семіотикою...». Зокрема: «Досліджуючи фізіологічні відправлення серця, Буйо переважно займається теорією виявлення генезу звуків як основного питання, на якому заснована вся Аускультативна Діагностика захворювань цього органа». Федір Степанович досить детально описує манеру викладання ним лекційного матеріалу й аналізує роботу очолюваної ним клініки. Загалом він зауважує: «Що стосується Діагностики захворювань серця, то Клініка Проф. Буйо служить у цьому разі дійсно найкращою школою».

Із вдячністю описує Федір Степанович свої клінічні студії і в інших відомих паризьких лікарнях. У Hopital de la Pitie, де терапевтичні клініки очолювали професор Піоррі (винахідник плесиметра) та доктор Жандрен, він проходив клінічні студії у відділенні другого. Щодо своїх студій у цього клініциста, то Цицурін зазначає: «...цей Лікар у своїх клінічних лекціях, які він щоденно читає після оглядів, постійно повідомляє коротку історію якогось цікавішого випадку і супроводжує його своїми практичними зауваженнями. Діагностика Жандрена надзвичайно чітка і завжди базується на суттєвих засадах Патологічної Фізіології». Він також зазначає, що «тільки від Жандрена ще можна почути про лікувальні сили організму». А в Hopital St. Louis Федір Степанович знайомиться з дерматологічною патологією. Він зазначає: «Я постійно брав участь у госпітальних візитах Докт. Жибера. ...практичне застосування системи, вибраної Жибером, є дуже зручним, розпізнавання хвороб, що ґрунтується на відмінності зовнішніх проявів, доступне, але до того часу, поки природа патологічного процесу, що є основою хвороби, є нам невідомою, лікування залишається суто емпіричним...».

Ненаситний у своїй жазі до знань, Федір Степанович старанно відвідує в Парижі і приватні лекції з

предметів, що мають «тільки посередній стосунок» до його занять. «Сюди належать лекції з Органічної Хімії Проф. Дюма, Фармакологічні лекції Проф. Труссо, лекції Загальної Патологічної Анатомії і Фізіології Др. Пінє та Мікроскопічні лекції Др. Доїне», – вказує він. Схвально відгукується Федір Степанович і про приватні лекції з «Анатомо-фізіологічного курсу нервової системи» Др. Ляонже та клінічні лекції Др. Рікора про «сифілітичні хвороби».

Цицурін Ф.С. дуже високо оцінює клінічний вишкіл французьких інтерністів. Він із повагою наголошує: «...на батьківщині Лаеннека корисне його відкриття не вважається якимось особливим привілеєм, яким можуть користуватись тільки деякі, обрані адепти Ескулапа. Аускультация тут розглядається як звичайний, але необхідний спосіб дослідження... Усі Лікарі без винятку аускультують і майже всі дуже досконало».

Кажучи загалом про ідеї, які охоплювали в той час розуми клініцистів Франції, Ф.С. Цицурін із задоволенням відзначає їхній практичний підхід: «...Французькі Лікарі мало турбуються тим, чи є справедливою думка Лаеннека чи Шкоди про природу бронхіального дихання..., яка теорія краще пояснює нормальні звуки серця та інше. Вони вивчають фізичні ознаки, що визначаються Аускультацией, в їх практичному значенні, не звертаючи уваги на те, підтверджують чи суперечать вони тій чи іншій теорії». Кажучи про своє ставлення до популярної тоді теорії органіцистів, Федір Степанович справедливо зауважує: «...локалізувати хворобу... за станом Науки на сьогоднішній день у всіх випадках неможливо, ... прояви хвороби в тому чи іншому органі часто є тільки невеликою частинкою того загального страждання, яке заховано значно глибше, і якому ми не можемо вказати конкретного місця в організмі». Щодо ще однієї популярної на той час теорії Цицурін Ф.С. говорить так: «...справедливіше думає Віталіст, розглядаючи місце ураження як прояв загального страждання... Цей теоретичний висновок має важливий вплив на терапевтичні дії Лікаря... одне з найважливіших питань Практичної Медицини». При цьому Федір Степанович ставить риторичне запитання: «...хто знає, чи багато виграє Наука... від зміни однієї крайності на іншу?».

Надійшла до редакції 05.03.2014

На думку Федора Степановича, своїми передовими позиціями та прогресивністю тогочасна французька медицина значною мірою завдячує Французькій медичній академії. Королівську медичну академію (Akademie Royale de Medicine) він називає «Верховним Судилищем Французької Медицини» і «головним рушієм усієї лікарської діяльності, що рухає і керує всім масивом Лікарських досягнень і веде їх до однієї, головної мети – користі Науці і... блага громаді».

На сторінках звітів молодого доктора наук Ф.С. Цицурина перед нами постає картина грандіозного розвитку клінічної медицини в Європі в першій половині XIX сторіччя. Ця велична картина матеріалізації гуманістичної ідеї надання медичної допомоги хворій людині уособила собою значний загальноцивілізаційний поступ. Його практична реалізація у становленні клінічної медицини як специфічної галузі людської діяльності не тільки здійснила оригінальне поєднання наукової, освітньої та практичної лікарської справи, але й реально відтворила гармонічну єдність практичного, наукового та мистецького начал у наданні допомоги стражденній людині. Федір Степанович подає такий глибокий аналітичний синтез усього побаченого, що всі його звіти в повному обсязі друкуються в Журналі міністерства народної освіти Російської імперії.

На жаль, повернення Ф.С. Цицурина додому було затьмарено смертю Крамаренка Івана Климентійовича, його побратима за навчанням на медичному факультеті Харківського університету та докторантурою в Дерптському університеті. Після успішного закінчення докторантури вони обидва отримали направлення на роботу на медичний факультет Київського університету Святого Володимира (із завданням організувати кафедри терапії та акушерства і жіночих хвороб). У 1841 році разом розпочали стажування в Німеччині. Дізнавшись про важку недугу побратима, у 1844 році Федір Степанович негайно виїхав до нього в Прагу. Але незважаючи на те, що Івана Климентійовича лікував знаменитий професор Опольцер, Федір Степанович втратив свого побратима і з Європи вже повернувся один.

FEDIR S. TSYTSURIN: A VIEW THROUGH THE CENTURIES ON THE FIGURE OF THE FIRST KYIV PROFESSOR-THERAPIST (Part II)

M.I. Dzeman

Summary

The publication is dedicated to 200th anniversary of the birth of the founder of Kyiv School of internal medicine замість therapists, ordinary professor of University of St. Volodymyr of Kyiv Fedir S. Tsytsurin, the founder of medical education on the basis of internal pathology. In Part I, the analysis of medicine situation (education, research and practice) in Europe in the second half of the seventeenth and the first half of the nineteenth century is presented.

Keywords: Fedir S. Tsytsurin, the first professor of therapy of the Medical Department of University of St. Volodymyr of Kyiv, training in Europe.

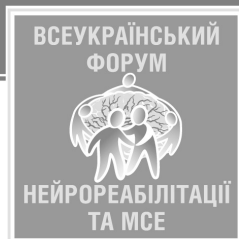
Міністерство охорони здоров'я України
Національна академія медичних наук України
ДУ «Український державний НДІ медико-соціальних проблем інвалідності МОЗ України»
ГО «Всеукраїнське товариство нейрореабілітації»
ВГО «Українська асоціація боротьби з інсультом»

м. Дніпропетровськ

22–29 березня 2014 р.



International Parkinson and
Movement Disorder Society
European Section



ВСЕУКРАЇНСЬКИЙ ФОРУМ НЕЙРОРЕАБІЛІТАЦІЇ ТА МЕДИКО-СОЦІАЛЬНОЇ ЕКСПЕРТИЗИ

22–26 березня

Спеціалізований тренінг

- Ерготерапія
в програмах
нейро-
реабілітації.
Модуль 1.

Модератор:
Ольга Камаєва, Росія

Реєстрація
для участі в тренінгу
до 10 березня

25–26 березня

Movement Disorders Teaching Course

Навчальний курс за підтримки
Європейського товариства «Хвороби
Паркінсона та розладів руху»

«Update on Parkinson's Disease and Movement Disorders»

Директора курсу:

Володимир Голик (Україна),
Pille Taba (Естонія)

Лектори курсу:

- Pille Taba, University of Tartu, Tartu, Estonia
- Eduardo Tolosa, University of Barcelona, Barcelona, Spain
- Angelo Antonini, IRCCS Hospital San Camillo Venice, Italy
- Jaime Kulisevsky, Hospital de la Santa Creu, Barcelona, Spain
- Карабань І.М., Київ, Україна
- Московко С.П., Вінниця, Україна
- Слободін Т.М., Київ, Україна
- Саноцький Я.С., Львів, Україна
- Рожкова З.З., Київ, Україна

для лікарів-неврологів

27–28 березня

Науково-освітній форум

- Питання
організації
та надання
реабілітаційної
допомоги
пацієнтам
з неврологіч-
ними захворю-
ваннями
- Медико-соціаль-
на експертиза
пацієнтів
з неврологіч-
ними захворю-
ваннями

для неврологів, лікарів МСЕ,
лікарів лікувальної фізкультури,
фахівців фізичної реабілітації,
фізіотерапевтів, логопедів

29 березня

Спеціалізований майстер клас

- Реабілітація
пацієнтів
з голово-
кружінням.
Теорія
та практика

Модератори:
Teufel J., MD, Germany
Володимир Голик, Україна
для лікарів-неврологів

Партнери:



Генеральний інформаційний
партнер:



Інформаційні
партнери:



Подання заявок для участі в науковій програмі до 20 січня 2014 р. на ел. пошту: golyk@ua.fm.

Реєстрація для участі в навчальному курсі MDS до 15 лютого 2014 р.

Подання тез до 5 лютого 2014 р. на ел. пошту: uapn@i.ua. Реєстрація для участі в навчальному курсі до 15 лютого 2014 р. на www.uabi.org.ua

Оргкомітет

тел./факс +38 (044) 222-78-31

Участь в науковій програмі: Голик Володимир Анатолійович, +38 (067) 630-89-08, ел. пошта: golyk@ua.fm

Організаційні питання та участь спонсорів: Марина Віталівна Гуляєва, +38 (067) 465-56-61, ел. пошта: mgulyayeva@gmail.com

Реєстрація
на сайті

www.uabi.org.ua

Шановні колеги!

Запрошуємо Вас взяти участь в роботі щорічної
VII науково-практичної конференції з міжнародною участю

«СУЧАСНІ АСПЕКТИ РАЦІОНАЛЬНОГО ХАРЧУВАННЯ»,

яка пройде 27-28 березня 2014 р.
у конференц-залі бізнес-центру «Парус»
за адресою: м. Київ, вул. Мечникова, 2

Конференція внесена до Всеукраїнського реєстру
з'їздів, конгресів, симпозіумів і науково-практичних
конференцій, які будуть проведені в 2014 році (№30).

Захід орієнтований на широку медичну аудиторію
дієтологів, гастроентерологів, терапевтів, педіатрів,
алергологів, ендокринологів, сімейних лікарів, інших
фахівців сфери охорони здоров'я.

З урахуванням Ваших побажань заплановано проведення цікавих і актуальних доповідей,
лекцій, симпозіумів.

Головними темами нашої конференції будуть удосконалення нормативно-правової бази і
розробка рекомендацій з харчування різних груп населення України, а також роль харчування в
профілактиці неінфекційних захворювань.

Ознайомитися з науковою програмою конференції можна на сайтах Асоціації дієтологів України
та УкрНДІ харчування: uda.in.ua, niipitan.com.ua



HERBALIFE. – Генеральний партнер конференції

З організаційних питань прохання звертатися до секретаря конференції: Мартинчука Олександра Аркадійовича.

ОРГАНІЗАТОРИ:

Міністерство охорони здоров'я України
Національний медичний університет
ім. О.О. Богомольця
Асоціація дієтологів України

КОНТАКТНА ІНФОРМАЦІЯ:

Електронна пошта: gaster@yandex.ru
Тел. моб.: (050) 385 70 27
Тел. міські: (044) 284 50 21, 284 51 21

Сподіваємося на вашу зацікавленість та активну участь в роботі конференції!

З найкращими побажаннями,

Голова оргкомітету конференції,
Головний позаштатний дієтолог МОЗ України

О.В. Швець

Відповідальний секретар

О.А. Мартинчук



НАЦІОНАЛЬНА МЕДИЧНА ПРЕМІЯ



Розпочалось формування реєстру кращих медичних працівників 2014 року!

З 1 листопада 2013 року розпочалось формування Реєстру «ТОП100 в медицині» 2014 року. Відтепер, кожна організація, що працює у сфері охорони здоров'я України має змогу подати кандидата на отримання найвищої громадської відзнаки в медицині.

Якщо у вашому закладі системи охорони здоров'я, працює лікар чи будь-який інший медичний працівник рівень професіоналізму якого та особисті якості заслуговують на те, аби бути відзначеним найвищою громадською відзнакою у сфері медицини - подавайте їх кандидатури до Реєстру «ТОП100 в медицині». Хто знає, можливо, саме цей медичний працівник стане лауреатом Національної Медичної Премії 2014 року!

Нагадаємо, що збір Реєстру «ТОП100 в медицині» відбувається щорічно, триває з жовтня 2013 року по вересень 2014 р., а також є основою визначення лауреатів Національної Медичної Премії.

Кандидатів до Реєстру «ТОП100 в медицині» можуть подавати нижченаведені юридичні особи з цієї чи іншої категорії організацій, які діють у сфері охорони здоров'я. Кожна із категорій - має відповідну кількість балів, які отримає поданий цією категорією організацій Кандидат. Якщо Кандидата подано юридичними особами, які діють у різних категоріях – бали мають бути підсумовані.

- Медичні асоціації (професійні громадські організації);
- Співорганізатори Конкурсу «НМП», а також АМНУ;
- Обласні управління охорони здоров'я та ДОЗ;
- Бізнес структури;
- Відомча медицина (Міністерства, відомства та інші);
- Профспілкові організації;
- Медичні та інші ЗМІ;
- Громадські організації;
- Центри здоров'я.

З деталями подання кандидатів ви маєте змогу ознайомитись у розділі «Взяти участь» сайту Національної Медичної Премії.

Форми документів та інструкції щодо їх заповнення розміщені на сторінці «ТОП100» Інтернет-сайту Конкурсу «Національна Медична Премія» www.nmp.org.ua.

Документи (форми №2–8, та №10, тексти листа-подання та протоколу, коротка інформація про кандидатів, фотографії) згідно наведеного переліку надсилаються до Оргкомітету електронною поштою на адреси: nmp@healthup.org.ua або top100@healthup.org.ua.

Оригінали документів (лист, протокол, згоди на обробку даних) надсилаються звичайною поштою на адресу Виконавчої дирекції або передаються через представників Оргкомітету.

Виконавча дирекція Національної Медичної Премії: проспект Героїв Сталінграда, 4, корпус 1, кв. 4, м. Київ, 04211, Україна.

Контакти: Анна Козаченко, прес-служба Національної Медичної Премії
(044) 353-71-00, (096) 118-20-27, press@healthup.org.ua, www.nmp.org.ua



Медицинский специализированный форум – эффективный формат профессионального мероприятия в области здоровья

С 12 по 14 марта в Киеве на одной площадке с 14-м Конгрессом индустрии красоты «Эстет Бьюти Экспо» состоится Медицинский специализированный форум «Новые технологии, тенденции, инновации».

Профессиональное мероприятие нового формата объединит практикующих врачей и специалистов в области медицины. А благодаря соседству с крупнейшим событием в индустрии красоты – наверняка заинтересует профессионалов в области косметологии, пластической хирургии, anti-age медицины, руководителей медицинских центров и клиник эстетической медицины.

В развитие дерматологии, диетологии, anti-age медицины и других перспективных сегментов науки о здоровье человека сегодня значительный вклад вносят специалисты разных отраслей. На стыке медицины, индустрии красоты, пищевой промышленности стремительно растут новые нишевые направления и проекты.

Специализированная медицинская выставка в рамках форума предоставит профессиональной аудитории возможность ознакомиться с новинками узконаправленной медицинской продукции, оборудования и препаратов. Экспозиция форума позволит понять реалии развития и составить картину перспективных тенденций в этих секторах.

Тематические разделы Медицинского специализированного форума 2014:

- Диетология
- Менеджмент частных медицинских центров и клиник

В рамках научной программы форума состоятся профессиональные мероприятия.

12 марта 2014 состоится специализированный семинар-практикум по диетологии для врачей-диетологов, эндокринологов, кардиологов, семейных врачей, а также специалистов в области здоровья и здорового образа жизни. Поддержку мероприятию оказывает Ассоциация диетологов Украины.

13 марта 2014 года пройдет тренинг для директоров, руководителей и владельцев медицинских центров и частных клиник «Стандарты и качество обслуживания в частной медицине». Тренинг проведет сертифицированный бизнес-тренер, бизнес-консультант, управляющий партнер консалтинговой компании «Окрыляем успехом» Ольга Сергеева.

Форум пройдет в Международном выставочном центре (Киев, Броварской пр., 15, метро «Левобережная»).

Организаторы – компания «Премьер Экспо» (Украина) и ITE Group Plc (Великобритания).

Подробнее – на сайте форума www.medforum.kiev.ua



Міністерство охорони здоров'я України
Національна академія медичних наук України
Національна медична академія післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика
Українська гастроентерологічна Асоціація
Науково-медичний консультативний гастроентерологічний центр
Київське товариство гастроентерологів

ВЕЛЬМИШАНОВНІ КОЛЕГИ!

Запрошуємо Вас взяти участь у роботі наукового симпозиуму з міжнародною участю – **XV І Національна Школа гастроентерологів, гепатологів України «Новини гастроентерології з позиції доказової медицини»**, який відбудеться 3-4 квітня 2014 р. в м. Києві.

У рамках симпозиуму буде проведено Європейський післядипломний курс «Кишкова мікробіота в нормі і патології. Причини, наслідки». Курс організований Європейською Асоціацією Гастроентерології, Ендоскопії та Нутриціології – EAGEN (European Association for Gastroenterology, Endoscopy and Nutrition) разом із НМАПО ім. П.Л. Шупика.

Доповідачі від EAGEN: проф. А. Газбаріні (Італія), проф. П. Малфертайнер (Німеччина), проф. Ж. Тюлаше (Угорщина), проф. Т. Милосавєвич (Сербія), проф. Л. Лундєль (Швеція), проф. Г. Крейс (Австрія).
Керівник європейського курсу післядипломної освіти: проф. Пітер Малфертайнер.

Питання, що будуть розглядатися:

- Роль кишкової мікробіоти та її еволюція з віком
- Кишкова мікробіота та метаболічний синдром, НАСГ, АСТ
- Кишкова мікробіота і печінкова енцефалопатія, захворювання кишечника
- Баріатрична хірургія та гастроінтестинальна мікробіота
- Шлункова мікробіота та гастродуоденальна патологія
- Мікробіота та колоректальний рак
- Пробіотики, пребіотики, продукти функціонального харчування
- Фекальна інтестинальна трансплантація
- Новини діагностики та лікування захворювань органів травлення (за матеріалами Всесвітніх та Європейських консенсусів)

Місце проведення: Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л.Шупика за адресою: м. Київ, вул. Дорогожицька, 9. Відкриття конференції: 3 квітня 2014 р. о 9-00 в Актовому залі НМАПО (м. Київ, вул. Дорогожицька, 9). Реєстрація учасників: 3 квітня 2014 р. о 8-00 у холі НМАПО (м. Київ, вул. Дорогожицька, 9). Проїзд: станція метро «Дорогожичі». Телефон для довідок: (044) 432-04-73, електронна адреса: gastro_endo@ukr.net

Науковий симпозиум проводиться згідно Реєстру з'їздів, конгресів, симпозиумів, науково-практичних конференцій, затвердженого МОЗ і НАМН України. Запрошуються лікарі-гастроентерологи, терапевти, сімейні лікарі, хірурги, дієтологи, алергологи, інфекціоністи, ендоскопісти, педіатри та лікарі інших спеціальностей. Слухачі отримають Європейський сертифікат з післядипломної освіти. Доповідачами на Школі плануються провідні фахівці з Німеччини, Австрії, Сербії, Італії, Швеції, Угорщини, України та Росії. У рамках наукового симпозиуму відбудеться виставка лікарських засобів вітчизняних та зарубіжних фармацевтичних компаній.



ПОПЕРЕДНЄ ПОВІДОМЛЕННЯ

Міністерство охорони здоров'я України
Національна академія медичних наук України
Українська гастроентерологічна Асоціація

Велика подія в житті медичної спільноти!

ВЕЛЬМИШАНОВНІ КОЛЕГИ!

18-19 вересня 2014 року в Києві відбудеться V з'їзд гастроентерологічної асоціації України.

В роботі з'їзду приймуть участь провідні фахівці України, Росії, представники гастроентерологічних асоціацій країн Європи. Під час роботи з'їзду будуть розглянуті питання класифікації захворювань органів травлення, настанов та протоколів надання медичної допомоги, нові методи діагностики та лікування гастроентерологічних хворих, питання профілактичної та клінічної дієтології.

Буде проведено конкурс робіт молодих вчених.

Запрошуються лікарі-гастроентерологи, терапевти, сімейні лікарі, хірурги, дієтологи, інфекціоністи, ендоскопісти, педіатри та лікарі інших спеціальностей.

Телефон для довідок: (044) 432-04-73, електронна адреса: gastro_endo@ukr.net

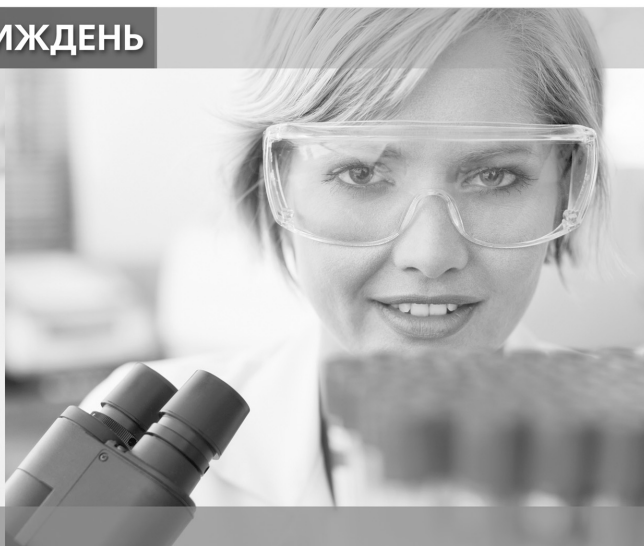
Науковий з'їзд проводиться згідно Реєстру з'їздів, конгресів, симпозиумів, науково-практичних конференцій, затвердженого МОЗ і НАМН України.

23 МІЖНАРОДНА ВИСТАВКА

ОХОРОНА ЗДОРОВ'Я



УКРАЇНСЬКИЙ МЕДИЧНИЙ ТИЖДЕНЬ



30 вересня-2 жовтня `2014

МВЦ • Київ • Україна

ВИСТАВКИ УКРАЇНСЬКОГО МЕДИЧНОГО ТИЖНЯ:

- ✓ Медика
- ✓ Лабораторія
- ✓ Фарма
- ✓ ТехФарм
- ✓ Оптика
- ✓ Стоматологія
- ✓ Медицина катастроф
- ✓ Краса та здоров'я
- ✓ Медичний Туризм
- ✓ Інновації в медицині

ITE HEALTHCARE EXHIBITIONS



Організатори:

PREMIER



Прем'єр Експо (Україна)

Тел.: +380 44 496-86-45

e-mail: PH@pe.com.ua

WWW.PUBLICHEALTH.COM.UA