НАУКОВО-ПРАКТИЧНЕ ВИДАННЯ

ПРАКТИКУЮЧИЙ ЛІКАР

ПРАКТИКУЮЩИЙ ВРАЧ
THE PRACTITIONER

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

ПРАКТИКУЮЧИЙ ЛІКАР

№ 4 (4), 2012

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 15.12.2012 р.
Формат 60x84 1/8. Друк офсетний. Папір крейдяний. Наклад 8000 прим.

Видається за наукового сприяння НМУ ім. О.О. Богомольця. Затверджено Вченою радою Медичного факультету №1 НМУ ім. Богомольця, протокол №4 від 13.12.2012

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

Видавець ПП Медкнига
вул. Маршала Гречка, 13,
м.Київ, 04136
Адреса для листування:
а/с-18, м.Київ-108, 04108
zdovado@ukr.net
Тел./факс: (044) 443-10-14

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

ГОЛОВА РЕДАКЦІЙНОЇ РАДИ

академік НАМН України, член-кореспондент НАПН України, професор ***Москаленко В.Ф.***

РЕДАКЦІЙНА РАДА

академік НАМН України, професор ***Біловол О.М.***
академік НАН і НАМН України та РАМН, професор ***Єфімов А.С.***
академік НАМН України, професор ***Коваленко В.М.***
академік НАМН України, професор ***Майданник В.Г.***
академік НАПН України, професор ***Максименко С.Д.***
академік НАМН України, член-кореспондент НАН України, професор ***Пиріг Л.А.***
академік НАМН України, професор ***Фомін П.Д.***
академік НАН і НАМН України, професор ***Широбоков В.П.***
член-кореспондент НАМН України, професор ***Нетяженко В.З.***
член-кореспондент НАМН України, професор ***Синяченко О.В.***
член-кореспондент НАН і НАМН України, професор ***Чекман І.С.***
професор ***Дегенгардт Ф.*** (Німеччина)
професор ***Кухаж Е.*** (Польща)
професор ***Макаревич А.Е.*** (Білорусь)
професор ***Мусял Я.*** (Польща)
професор ***Рапопорт С.І.*** (Росія)

РЕДАКЦІЙНА КОЛЕГІЯ

Головний редактор – професор ***Свінціцький А.С.***
Заступник головного редактора – професор ***Катеренчук І.П.***

Члени редакційної колегії:

професор ***Абрагамович О.О.***
доцент ***Антоненко М.Ю.***
професор ***Борисенко А.В.***
професор ***Бульда В.І.***
член-кореспондент НАМН України, професор ***Венцківський Б.М.***
професор ***Гиріна О.М.***
професор ***Голубовська О.А.***
доцент ***Дземан М.І.***
професор ***Долженко М.М.***
професор ***Дудар Л.В.***
професор ***Журавльова Л.В.***
професор ***Заремба Є.Х.***
член-кореспондент НАМН України, професор ***Захараш М.П.***
професор ***Колеснікова І.П.***
професор ***Коломоєць М.Ю.***
професор ***Крамарьов С.О.***
професор ***Кужко М.М.***
член-кореспондент НАМН України, професор ***Маньковський Б.М.***
професор ***Мойсеєнко В.О.***
професор ***Напрєєнко О.К.***
професор ***Никула Т.Д.***
к.мед.н. ***Павленко Р.І.***
професор ***Пасечніков С.П.***
професор ***Петренко В.І.***
професор ***Селюк М.М.***
професор ***Соколова Л.І.***
професор ***Степаненко В.І.***
професор ***Ткач С.М.***
професор ***Тяжка О.В.***
професор ***Хайтович М.В.***
професор ***Черкасов В.Г.***
професор ***Чернобровий В.М.***
професор ***Чешук В.Є.***
професор ***Чухрієнко Н.Д.***
професор ***Щербініна М.Б.***
професор ***Яременко О.Б.***

Секретаріат: доцент ***Висоцька О.І., Свінціцький І.А.***

© Медкнига, 2012

ЗМІСТ

ПЕРЕДОВА: Побічні ризики НПЗП

Свінціцький А.С. МЕХАНІЗМИ ТЕРАПЕВТИЧНОЇ ЕФЕКТИВНОСТІ ТА ПОБІЧНОЇ ДІЇ НЕСТЕРОЇДНИХ ПРОТИЗАПАЛЬНИХ ПРЕПАРАТІВ **5**

АКЦЕНТОВАНА ТЕМА: Грип і хвороби органів дихання

Голубовская О.А. ПНЕВМОНИИ, СВЯЗАННЫЕ С ГРИППОМ И ОРВИ: ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ И РАЦИОНАЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ **13**

Діагностика та лікування нового грипу А (H1/N1)-Каліфорнія в дорослих. Нозологічна форма. ПРОТОКОЛ **17**

Дземан М.І. САРКОЇДОЗ ОРГАНІВ ДИХАННЯ **23**

Выговская О.В., Крамарев С.А., Дорошенко В.О., Шпак И.В. ИНФЕКЦИОННЫЙ МОНОНУКЛЕОЗ ЭПШТЕЙНА-БАРР ВИРУСНОЙ ЭТИОЛОГИИ У ДЕТЕЙ: ВОПРОСЫ ЭТИОЛОГИИ, ПАТОГЕНЕЗА, ИММУНОГЕНЕЗА, ЛЕЧЕНИЯ **29**

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

Палій І.Г., Заїка С.В., Парік Сундер Лал, Артеменко А.О. ЖОВЧНОКАМ'ЯНА ХВОРОБА – ОСОБЛИВОСТІ РОЗПОВСЮДЖЕННЯ ТА ШЛЯХИ ПРОФІЛАКТИКИ **35**

Губергріц Н.Б., Фоменко П.Г., Голубова О.О., Лукашевич Г.М. ПЕРСПЕКТИВИ ЗАСТОСУВАННЯ СУЧАСНОГО НАТУРАЛЬНОГО ГЕПАТОПРОТЕКТОРА ПРИ НЕАЛКОГОЛЬНОМУ СТЕАТОГЕПАТИТІ В ПОЄДНАННІ З ХРОНІЧНИМ БЕЗКАМ'ЯНИМ ХОЛЕЦИСТИТОМ **40**

Продовження на наступній сторінці

ЗМІСТ

продовження

ОГЛЯДИ, ЛЕКЦІЇ

Козловский В.А., Шмалий В.И., Говоруха М.А. ПРОБЛЕМА АНТИБИОТИК-АССОЦИИРОВАННОЙ ДИАРЕИ: ФОКУС НА СОРБЕНТЫ **51**

Скрипник Н.В., Гриб В.А., Кубарич Н.І., Вацеба Т.С. ПАТОГЕНЕТИЧНІ ОСНОВИ НЕВРОЛОГІЧНИХ ПОРУШЕНЬ У ХВОРИХ НА ГІПОТИРЕОЗ ТА ЇХ КОРЕКЦІЯ. *Огляд літератури та особисті дані* **55**

Катеренчук І.П., М'якінькова Л.О. ФІБРИЛЯЦІЯ ПЕРЕДСЕРДЬ: СУЧАСНІ АСПЕКТИ ДІАГНОСТИКИ ТА ЛІКУВАННЯ. *Огляд* **61**

СКРИНІНГ ЗАХВОРЮВАНЬ

Клюсов О.М., Вакуленко Г.О., Манжура О.П., Краснопольська В.М., Мілашевська І.О. ЦИТОЛОГІЧНА ДІАГНОСТИКА У ВИЯВЛЕННІ ФОНОВИХ, ПЕРЕДПУХЛИННИХ ЗАХВОРЮВАНЬ І РАКУ ШИЙКИ МАТКИ ПРИ ПРОВЕДЕННІ СКРИНІНГУ В М. КИЄВІ **72**

Степаненко В.І., Коновалова Т.С., Степаненко Р.Л. ГЕНІТАЛЬНА ПАПІЛОМАВІРУСНА ІНФЕКЦІЯ: ЕТІОПАТОГЕНЕЗ, РОЗПОВСЮДЖЕНІСТЬ ТА КЛІНІКО-ДІАГНОСТИЧНІ АСПЕКТИ **75**

Пост-реліз **86**

Анонс медичних подій **87**

Передплата **88**

МЕХАНІЗМИ ТЕРАПЕВТИЧНОЇ ЕФЕКТИВНОСТІ ТА ПОБІЧНОЇ ДІЇ НЕСТЕРОЇДНИХ ПРОТИЗАПАЛЬНИХ ПРЕПАРАТІВ

А.С. Свінціцький

Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця

Резюме

У статті наведено сучасні літературні дані та результати багаторічних власних досліджень щодо вивчення механізмів терапевтичної ефективності та побічної дії нестероїдних протизапальних препаратів (НПЗП), які часто використовуються як при лікуванні ревматичних захворювань, так і в багатьох інших галузях клінічної медицини. Широкий спектр клінічного застосування НПЗП зумовлений їх протизапальними, аналгезуючими та антипіретичними властивостями. Проведено аналіз різних побічних проявів НПЗН залежно від їх ЦОГ-селективності. Наведено чинники ризику розвитку ускладнень НПЗП-терапії та можливості їх попередження.

Ключові слова

Нестероїдні протизапальні препарати, терапевтична ефективність, побічні ефекти, ризик розвитку, попередження.

Нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП), історія клінічного застосування яких налічує понад 100 років, і сьогодні займають провідне місце в фармакотерапії багатьох внутрішніх захворювань, особливо ревматичних, а також широко застосовуються в травматологічних, неврологічних, гінекологічних та онкологічних клініках [3, 10, 36, 49].

За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ), близько 20% населення нашої планети регулярно приймають НПЗП, при цьому переважає безконтрольне (безрецептурне) їх застосування. У більшості випадків (до 60%) ці засоби використовують особи похилого віку [7, 42].

Світовий обсяг продажів лікувальних засобів (ЛЗ) для лікування остеоартрозу в 2008 році досяг 4 млрд дол. США, а частка терапії НПЗП і хондропротекторами при цьому захворюванні становила 15% усіх витрат [27].

Здатність НПЗП впливати на запалення, виникнення й проведення больового сигналу, агрегацію елементів крові, неоангіогенез, клітинний апоптоз та інші процеси визначила широке коло патологічних станів, при яких вони з успіхом використовуються, однак найбільше значення НПЗП мають для лікування запальних і дегенеративних захворювань суглобів і хребта. Найчастіше їх призначають при таких захворюваннях, як системна склеродермія, системний червоний вовчак, дерматоміозит, рецидивуючий поліхондрит, панікуліт, Лайм-бореліоз, вузлувата еритема, облітеруючий тромбангіїт, системні васкуліти, артрити, подагра, остеоартроз тощо. Адже перебіг артритів супроводжується больовим синдромом, що вимагає обов'язкового призначення НПЗП як монотерапії, так і в поєднанні з базисними ЛЗ (глюкокортикоїдами, цитостатиками, хондропротекторами тощо) [20, 24, 31, 40, 51, 60, 67].

В основі терапевтичної дії НПЗП лежать їх протизапальні, аналгезуючі та антипіретичні властивості. Ключовим механізмом дії цих ЛЗ є інгібування ферменту циклооксигенази (ЦОГ). Пригнічення ЦОГ призводить до гальмування утворення простагландину (ПГ) Е2, внаслідок чого розширюються артеріоли у вогнищі запалення та гіперемії, блокується синтез ПГ Е2а й тромбоксану А2, що, в кінцевому випадку, спричинює зменшення проникності судинної стінки для форменних елементів крові та плазмових білків. Завдяки відкриттю J.R. Vane ізоформ ЦОГ (ЦОГ-1 і ЦОГ-2) стало детальніше відомо про розвиток механізму як терапевтичної дії, так і побічних реакцій (ПР) при введенні НПЗП. ЦОГ-1 (конститутивна форма) утворюється у звичайних умовах і регулює синтез в організмі тканинних гормонів – простаноїдів. ЦОГ-2 (індуцибельна форма) в нормальних умовах відсутня, але утворюється в тканинах при запаленні, тобто індукується ендотоксинами, цитокінами, чинниками росту в макрофагах, фібробластах, хондроцитах, ендотеліальних клітинах вогнища запалення. ПР при введенні класичних НПЗП (ацетилсаліцилова кислота – АСК, індометацин, диклофенак натрію) пов'язані переважно з пригніченням цими ЛЗ

ЦОГ-1. Останнім часом особливий інтерес викликаний появою нової групи НПЗП – селективних інгібіторів ЦОГ-2, протизапальні властивості яких не супроводжуються достатньо серйозними проявами ПР, пов'язаними з гальмуванням фізіологічного (не зумовленого запаленням) біосинтезу простаноїдів [17, 46, 56].

Вважають, що існують особливості терапевтичної дії НПЗП. ЦОГ-2 стала предметом широкомасштабних фармакологічних досліджень, що призвело до створення нового класу інгібіторів ЦОГ, більш селективних до ЦОГ-2. З цієї точки зору виділяють 4 класи інгібіторів ЦОГ:

- 1-й клас – специфічні відносно ЦОГ-1 (АСК у дозах < 375 мг);
- 2-й клас – неспецифічні інгібітори ЦОГ, що пригнічують ЦОГ-2 і ЦОГ-1 однаково *in vivo*, а *in vitro* ЦОГ-2 пригнічують сильніше у 2-10 разів, ніж ЦОГ-1 (індометацин, диклофенак натрію, ібупрофен, напроксен);
- 3-й клас – переважно інгібітори ЦОГ-2, що пригнічують ЦОГ-2 сильніше, ніж ЦОГ-1, у 10-100 разів *in vitro* та у 3-10 разів *in vivo* (мелоксикам, німесулід);
- 4-й клас – специфічні інгібітори ЦОГ-2, що пригнічують ЦОГ-2 більше, ніж ЦОГ-1, у 100-1000 разів *in vitro* й у 10-100 разів *in vivo* (целекоксиб, рофекоксиб, вальдекоксиб, еторикоксиб, луміракоксиб) [33].

Установлено, що не лише ПГ, а й лейкотрієни є важливими медіаторами, якими визначається гіпералгезія та запалення при ревматичних захворюваннях.

Окрім впливу на активність ключового ферменту синтезу ПГ, НПЗП також блокують тканинні рецептори або знижують їх чутливість до ендогенних флогогенних чинників. Висловлюється гіпотеза про можливість конкурентної взаємодії згаданих НПЗП із рецепторами або ферментними системами, що беруть участь у процесах синтезу, вивільнення й перетворення вказаних речовин. Цікаво також зазначити, що стимульована брадикініном і гістаміном секреція ПГ, лейкотрієнів і субстанції Р нівелюється інгібіторами ЦОГ-1, але не ЦОГ-2.

НПЗП стабілізують мембрани опасистих клітин тканин і базофілів крові, а також мембрани внутрішньоклітинних органел, що перешкоджає вивільненню гістаміну, серотоніну, лізосомальних протеолітичних ферментів. Згадані ЛЗ гальмують вироблення макроергів (насамперед, АТФ), знижуючи енергозабезпеченість запалених тканин. Під впливом препаратів цієї групи значно зменшується активність гіалуронідази – ферменту, що розщеплює гіалуронову кислоту, яка є основною речовиною сполучної тканини, і тим самим пригнічується процес ексудації. НПЗП обмежують також розвиток фази проліферації, оскільки вони інгібують синтез колагену фібробластами грануляційної тканини й гальмують таким чином утворення ревматичних гранульом, розростання та дезорганізацію сполучної тканини. Вважають, що НПЗП у великих дозах стимулюють гіпоталамус, підвищуючи вивільнення аденогіпофізом адренокортикотропного гормону (АКТГ), активуючи кору надниркових, підсилюючи надходження в кров глюкокортикоїдів [57, 65].

Важливу роль у протизапальній дії НПЗП має їх вплив на метаболізм і біологічні ефекти кінінів. У терапевтичних дозах «традиційні» НПЗП (індометацин, диклофенак натрію, напроксен, ібупрофен, АСК) знижують утворення брадикініну на 70-80%, що забезпечується здатністю НПЗП неспецифічно інгібувати взаємодію калікреїну з високомолекулярним кініногеном, у результаті чого не відбувається ефективний гідроліз високомолекулярного кініногену калікреїном. Зниження утворення брадикініну призводить до гальмування активації α-фосфорилази, що призводить до зменшення синтезу арахідонової кислоти і, як наслідок, появи ефектів продуктів її метаболізму. Оскільки калікреїн-кінінова система відіграє найбільш важливу роль у розвитку гострих запальних реакцій, то й найбільша ефективність НПЗП відмічається на ранніх стадіях запалення за наявності вираженого ексудативного компоненту [38, 46].

Одним із механізмів пошкодження клітинних мембран є вільнорадикальне окиснення. Вільні радикали, що утворюються при перекисному окисненні ліпідів, відіграють важливу роль у розвитку запалення. Саме тому низкою дослідників пригнічення НПЗП перекисного окиснення в мембранах розглядається як прояв їх протизапальної дії [42].

Аналгетична дія НПЗП розвивається через 0,5-2 години й проявляється переважно при помірному больовому синдромі. НПЗП є практично неефективними при болю, спричиненому важкою травмою, порожнинними оперативними втручаннями тощо. Аналгезія, викликана НПЗП, є наслідком їх головної протизапальної дії – зниженням утворення медіаторів запалення, що проявляють й властивості алгогенних речовин (кініни, простагландини), цитокінів, нейронептидів. З іншого боку, аналгезія зумовлена зменшенням набряку тканин у вогнищі запалення, послаблюючи тим самим механічне стиснення ноцирецепторів у ньому [43, 51, 76].

У дорослих осіб із хронічним больовим синдромом на фоні остеоартрозу, ревматоїдного артриту, анкілозивного спондилоартриту, а також із хронічним болем у м'яких тканинах і спині всі НПЗП мають однакову аналгезуючу ефективність при короткотерміновому (<6 міс) застосуванні. Не виявлено відмінностей в ефективності серед пероральних НПЗП, серед топічних НПЗП, а також між пероральними й топічними НПЗП [71].

Антипіретична дія НПЗП полягає в тому, що вони інгібують ПГ (особливо ПГЕ1), зменшуючи їх пірогенну дію на нервові клітини центру теплоре-

гуляції та його чутливість до них.

Зменшується збудливість рецепторів нервових клітин у центрі терморегуляції в мозку до чинників агресії (продукти життєдіяльності бактерій, вірусів), а також продуктів розпаду власних тканин із місця пошкодження й запалення. НПЗП значно посилюють тепловіддачу внаслідок розширення судин шкіри, слизових оболонок, підвищення функції потових залоз [1].

Антиагрегантна дія пояснюється здатністю НПЗП пригнічувати ЦОГ у тромбоцитах, блокуючи утворення тромбоксану А2. Завдяки цьому усі НПЗП (за винятком зазначених вище специфічних інгібіторів ЦОГ-2) показані для профілактики тромбозів.

Токолітичний ефект НПЗП використовують для збереження вагітності та для лікування дисменореї.

Імуномодулюючий ефект НПЗП грунтується на інгібуванні біосинтезу ПГ, здатних пригнічувати функції зрілих Т- та В-лімфоцитів, особливо кооперацію імунокомнетентних клітин [9, 34, 66].

НПЗП (диклофенак натрію, німесулід, мелоксикам, АСК, індометацин, ібупрофен) впливають на хрящовий метаболізм: біосинтез глюкозаміногліканів, процеси проліферації клітин, біосинтез колагену, катаболічні процеси в хрящі [26].

НПЗП також здатні протистояти катаболічній активності глюкокортикоїдів відносно хряща шляхом редукції кількості рецепторів для цих гормонів і зменшення стимульованої активності металопротеази [12,58].

Отже, основними видами терапевтичного ефекту НПЗП є протизапальна, аналгетична, антипіретична, антиагрегантна, токолітична, імуномодулююча, хондропротекторна дії [37, 47, 55, 61].

Окрім терапевтичної дії НПЗП, мають місце такі прояви ПР на ці ЛЗ, як гастродуоденотоксичність і гепатотоксичність, кардіотоксичність, нефротоксичність, гематотоксичність, алергенність, нейротоксичність тощо – табл. 1 [29, 41, 62].

Причини виникнення ПР на НПЗП є різноманітними – від пов'язаних з особливостями фармакодинаміки ЛЗ до порушень дозового режиму при наявності імуноалергічних і генетичних причин (у тому числі етнічні, популяційні чинники). Крім того, на це впливає велика кількість чинників ризику:

- вік (дитячий та понад 65 років),
- жіноча стать,
- наявність супутньої патології,
- взаємодія декількох ЛЗ (у тому числі з НПЗП),
- шкідливі звички тощо.

Сьогодні відома негативна роль самолікування, недобросовісної реклами ЛЗ, медичних помилок тощо. Водночас лікування ревматичних захворювань передбачає тривалий, а іноді й постійний прийом НПЗП. На частку ПР на ці ЛЗ припадає четверта частина всіх зареєстрованих ускладнень фармакотерапії [30, 34].

За нашими даними, до найбільш частих і небезпечних системних ПР на НПЗП відносяться ураження шлунково-кишкового тракту (ШКТ), які виділені в окремий синдром – НПЗП-гастродуоденопатія [18, 50, 52, 53]. Розвиток гастродуоденального синдрому пов'язаний лише частково з локальною ушкоджуючою дією ЛЗ, що є переважно органічними кислотами, на слизову

Таблиця 1. Основні ПР на НПЗП

Побічні реакції	Частота, %	Препарати, з якими найчастіше асоціюються ПР	Чинники ризику розвитку побічних реакцій	Рекомендації з моніторингу
Ураження ШКТ: 1) шлунково-кишкові розлади; 2) ерозії та пептичні виразки шлунка; 3) ураження тонкої й товстої кишки	10-15 7-10 5-10	індометацин, піроксикам, аспірин, кетопрофен	ерозивно-виразкове ураження ШКТ в анамнезі, похилий вік	гастроскопічний контроль, контроль рівня гемоглобіну
Ураження нервової системи (біль, головокружіння, шум у вухах, стерильний менінгіт, депресія)	1-2	аспірин, індометацин, суліндак, мелоксикам, ібупрофен	молодий вік (аспірин), похилий вік, системний червоний вовчак (ібупрофен)	клінічні спостереження
Нефротоксичність (зменшення клубочкової фільтрації, уремія, інтерстиціальний нефрит із нефротичним синдромом)	4-7	фенопрофен, індометацин, напроксен, толметин	порушення функції нирок, цукровий діабет, артеріальна гіпертензія, застійна СН, гіпоальбумінемія	контроль протеїнурії, рівень креатиніну
Гепатотоксичність (підвищення активності трансаміназ, рідко – важке ураження паренхіми)	3-5	фенілбутазон, аспірин, диклофенак суліндак	похилий вік, порушення функції нирок, високі дози НПЗП, остеоартроз, поліпрагмазія	контроль рівня трансаміназ
Гематологічні порушення (лейкопенія, тромбоцитопенія, гемолітична анемія, гіпо- та апластична анемія)	1	фенілбутазон, індометацин	високі дози та тривалий прийом НПЗП	контроль гематологічних показників
Шкірні прояви (свербіж, шкірне висипання, багатоформна еритема)	5-8	будь-який	порушення функції печінки, поліпрагмазія	клінічні спостереження

оболонку. Навіть зниження дози, перехід на ректальний і парентеральний шлях введення, використання ЛЗ, які захищають слизову оболонку ШКТ, не вирішує проблему ризику розвитку НПЗП-гастродуоденопатії, оскільки це не місцевий, а системний прояв ПР. Подібні небажані прояви фармакодинаміки є характерними для неселективних інгібіторів ЦОГ: АСК, індометацину, диклофенаку натрію, кеторолаку. Різні ПГ, у тому числі ПГЕ1, ПГЕ2, беруть участь у збереженні цілісності клітин слизової оболонки шлунка: посилюють секрецію бікарбонатів у шлунку, поліпшують кровотік, сприяють виробленню слизу, знижують кислотність, зменшують моторику. Порушення синтезу таких ейкозаноїдів при порушенні активності ЦОГ під впливом НПЗП призводить до зниження pH шлункового соку, порушення процесів утворення захисних мукополісахаридів, зниження репаративної здатності та збільшення відторгнення епітелію слизової оболонки шлунка. Зниження синтезу ПГ призводить до зменшення внутрішньоклітинного аденозинмонофосфату (цАМФ) та енергоутворення, внаслідок чого порушується мікроциркуляція в слизовій оболонці шлунка. Разом із цим, гальмується стимульований ПГ біосинтез фосфоліпідів і гліколіпідів, що зменшує стійкість слизової оболонки шлунка до дії кислотної агресії [4, 5, 17, 44, 74, 78].

Механізм утворення НПЗП-індукованих виразок пов'язаний із «шунтуванням» метаболізму арахідонової кислоти на 5-ліпооксигеназний шлях зі збільшенням синтезу лейкотрієну В4, а також пептидолейкотрієнів – LTC4, LTD4 та LTE4. Останнє й провокує інфільтрацію стінки шлунка запальними клітинами, хемоатрактантами для яких є лейкотрієни. Виявлено, що одним із механізмів місцевої ушкоджуючої дії є пероксинітрит, який утворюється з оксиду азоту за наявності супероксирадикалу. Такий патогенний оксид азоту продукується внаслідок активації індуцибельної NO-синтази (iNOS). НПЗП (насамперед, це стосується неселективних інгібіторів ЦОГ) стимулюють парасимпатичну нервову систему, активують мускаринові рецептори, що призводить до посилення моторики та секреції ШКТ. Підвищена рухова активність тонкого кишечника призводить до пересування туди ентеробактерій, які в умовах дефіциту ПГЕ2 сприяють ульцерогенності НПЗП. Ці ентеробактерії продукують ліпополісахарид, який провокує активацію ЦОГ-2 та iNOS, а НПЗП створюють умови для розмноження та пересування цих мікроорганізмів у ШКТ. Грамнегативні бактерії можуть бути не лише етапом у формуванні небажаного ефекту НПЗП, колонізація ними слизової оболонки ШКТ значно ускладнює процеси загоєння виразкових дефектів. Вважають, що на бактеріальну транслокацію впливає саме нестача ПГЕ2, яка пов'язана з пригніченням ЦОГ-1 НПЗП. Останнім часом обговорюється можлива роль Helicobacter pylori в розвитку НПЗП-індукованих побічних ефектів у ШКТ [2, 11, 16, 28, 35, 54, 59, 75].

Гепатотоксична дія НПЗП розвивається за імуноалергічним, токсичним або змішаним механізмами. Для імуноалергічних гепатитів характерними є розвиток на початку прийому НПЗП і відсутність зв'язку між дозою та клінічною симптоматикою. Токсичний гепатит розвивається на фоні тривалого прийому НПЗП (декілька місяців) і, як правило, проявляється жовтяницею. Токсичний механізм гепатиту пов'язують з утворенням цитотоксичних метаболітів, які не можуть бути знешкодженими за умови виснаження глутатіонових резервів печінки (при хронічній інтоксикації, алкоголізмі тощо). Імовірність виникнення уражень печінки підтверджується тим, що більшість НПЗП проходять етап біотрансформації з утворенням небезпечних метаболітів саме в печінці. Подальше виснаження запасів глутатіону призводить до накопичення вільного радикального метаболіту та ініціації перекисного окиснення ліпідів, що відіграє вирішальну роль у невротизації гепатоцитів при хронічному отруєнні. Гепатотоксичний ефект НПЗП може проявлятися й гепатогенною енцефалопатією – синдромом Рея, в основі якого лежить генералізоване ушкодження мітохондрій у дітей із вродженими дефектами мітохондріальних ферментів внаслідок інгібування окислювального фосфорилювання та порушення β-окислення жирних кислот [14, 21, 63, 64].

Відомо, що ПГЕ2, ПГD2, ПГІ2, ПГF2a виконують такі функції, як вазодилатація, збільшення діурезу, зниження артеріального тиску, посилення коронарного кровотіку, серцевого викиду, скоротливості міокарда, порушення агрегації тромбоцитів. Таким чином, НПЗП здатні спричиняти затримку натрію в тканинах, посилювати застійну серцеву недостатність і знижувати ефективність антигіпертензивної терапії. Вони знижують активність діуретиків, β-адреноблокаторів, інгібіторів АПФ, блокаторів ангіотензинових рецепторів, що призводить до гіпертензії та ушкодження міокарда. Також НПЗП сприяють кумуляції дигоксину в організмі, потенціюють ефект непрямих антикоагулянтів, що підвищує ризик виникнення кровотеч [22,77].

Оскільки НПЗП часто призначають людям літнього та старечого віку [32, 45], в яких є супутні захворювання (артеріальна гіпертензія, ішемічна хвороба серця та цукровий діабет), особлива увага останніми роками приділяється кардіоваскулярній безпеці НПЗП і, насамперед, інгібіторів ЦОГ-2 (табл. 2, 3). Виходячи з деяких теоретичних припущень, судинні ефекти інгібіторів ЦОГ-2 є ніби протилежними до дії АСК у низькій дозі. Вони можуть знижувати ЦОГ-2-залежний синтез ПГЕ2 клітинами судинного ендотелію, але не впливають на ЦОГ-1-залежний синтез тромбок-

Таблиця 2. Групи тромбоемболічних ускладнень, пов'язаних із застосуванням НПЗП

Група	Ускладнення
Серцево-судинні	• зупинка серцевої діяльності; • інфаркт міокарда.
Цереброваскулярні	• переміжна кульгавість; • афазія; • інсульт; • дизартрія, дисфагія, дисфазія; • емболія судин головного мозку; • геміанопія, геміпарез, геміплегія; • гіперстезія; • парестезія; • псевдобульбарний парез (параліч) мімічних і очних м'язів; • тромбоз судин сітківки (артеріальний, венозний); • розлади зору.
Тромботичні	• тромбоз глибоких вен; • тромбоемболія легеневої артерії; • інфаркт легень.

сану А2 тромбоцитами. Це може призводити до порушення балансу ПГЕ2 / тромбоксан А2, що сприяє активації, адгезії та агрегації тромбоцитів, а отже, збільшенню тромбоутворення [15, 70, 71].

Водночас, необхідно наголосити на тому, що роль ПГЕ2 як інгібітору агрегації тромбоцитів *in vivo* до кінця не з'ясована, оскільки його реальна концентрація в системній циркуляції є істотно нижчою, ніж це необхідно для ефективної інгібіції агрегації тромбоцитів. Крім того, ПГЕ2 – лише одна з багаточисленних молекул, що синтезуються ендотелієм, які пригнічують адгезію та агрегацію тромбоцитів. Це дає підстави передбачити, що його інгібіції може бути явно недостатньо для розвитку тромбозів на фоні лікування інгібіторами ЦОГ-2 [72].

ПГ відіграють роль важливих модуляторів тонусу ниркових судин, а також екскреції води та електролітів, особливо в умовах підвищеного навантаження на нирки. Простациклін збільшує ниркову секрецію, стимулюючи синтез реніну та ініціюючи ренін-ангіотензинову систему, внаслідок чого підвищується продукція альдостерону. ПГЕ2 збільшує нирковий кровотік і швидкість клубочкової фільтрації в умовах зменшеного фактичного або ефективного об'єму циркулюючої крові, сприяючи збільшенню канальцевого потоку та секреції калію [57, 69].

Найбільш частими проявами ПР на НПЗП (це стосується, насамперед, неселективних інгібіторів ЦОГ) є транзиторна й загалом помірно виражена затримка рідини та електролітів, а також гостра ішемічна ниркова недостатність. Інгібування синтезу ПГЕ2 може призводити до збільшеної реабсорбції натрію, провокуючи виникнення периферійних набряків. Гіперкаліємія – інше електролітне порушення, що може відбутися в результаті інгібування синтезу ПГ у нирках. Ризик гіперкаліємії є високим у пацієнтів, які отримують разом із НПЗП препарати калію, калійзберігаючі діуретики, інгібітори АПФ. ПГ регулюють гломерулярний кровотік, клубочкову фільтрацію, реабсорбцію іонів хлору та натрію в дистальній частині петлі Генле та у кортикальній частині збиральних канальців. Саме інгібуванням ПГ НПЗП і пояснюють зворотне порушення функції нирок із проявом набряків. Гостра ниркова недостатність є рідким, але потенційно серйозним проявом ПР НПЗП, що виникає внаслідок зменшеної ниркової перфузії після інгібіції синтезу ПГІ2. Протягом тривалого прийому НПЗП (3-6 місяців) можуть розвиватися й органічні ураження ниркової паренхіми, які часто проявляються у вигляді інтерстиційного нефриту («аналгетична нефропатія»). До досить рідких проявів ПР на ці ЛЗ відносять нефротичний синдром і сосочковий некроз. НПЗП здатні викликати й гострий внутрішньотканинний нефрит, механізм якого полягає в більшій доступності арахідонової кислоти для виробництва лейкотрієнів (простагландиново-лейкотрієновий шунт) [10, 42].

Серйозним проявом ПР, що виникає при застосуванні НПЗП, є порушення гемопоезу у вигляді лейкопенії (навіть до агранулоцитозу), тромбоцитопенії, анемії. Останнє пояснюється пригніченням кровотворної функції кісткового мозку, викликаного прийомом цих ЛЗ.

До алергічних проявів ПР на НПЗП відносять свербіж, кропив'янку, фотосенсибілізацію, набряк Квінке, кон'юнктивіт, вазомоторний риніт, рідше – бронхоспазм; анафілактичний шок (при парентеральному шляху введення НПЗП). Ці порушення пов'язують з інгібіцією переважно неселективними інгібіторами ЦОГ синтезу ПГЕ2 [29].

Низка «традиційних» НПЗП (індометацин, бутадіон, напроксен, ібупрофен) пригнічують трансформацію лімфоцитів, яку викликають різні антигени,

Таблиця 3. Порівняння кардіоваскулярної безпеки НПЗП (L. Dean, 2011)

НПЗП	Ризик розвитку ускладнень
Неселективні НПЗП	За винятком напроксену, ризик виникнення інфаркту міокарда при застосуванні неселективних НПЗП підвищується; найбільшу кількість таких даних отримано щодо прийому ібупрофену у високій дозі та диклофенаку. Напроксен є нейтральним щодо ризику виникнення кардіоваскулярних подій.
Селективні НПЗП	При застосуванні целекоксибу значущого підвищення ризику виникнення інфаркту міокарда або інсульту порівняно з неселективними НПЗП не виявлено. Більшість доказів отримано в короткотермінових дослідженнях.
Частковоселективні НПЗП	Ризик виникнення інфаркту міокарда при застосуванні мелоксикаму не підвищувався порівняно з відсутністю лікування (через 2 роки) або застосуванням диклофенаку (тривалість не вказана). Проте, у цілому доказів з цього питання недостатньо.

у зв'язку з чим проявляється деяка їх вторинна імунодепресивна дія. Також вони інгібують хемотаксис, фагоцитоз, міграцію стовбурових клітин, Т- і В-лімфоцитів, деякі НПЗП здатні пригнічувати продукцію цитокінів імунокомпетентними клітинами, індукувати експресію генів апоптозу або білків теплового шоку, які захищають клітини від цитотоксичної дії. Вторинна імунодепресивна дія НПЗП визначається також зменшенням капілярної проникності, що ускладнює контакт імунокомпетентних клітин з антигеном, антитіл із субстратом і стабілізацією лізосомальних мембран у макрофагах, обмежуючи розщеплення поганорозчинних антигенів, яке є необхідним для розвитку імунної реакції. Таким чином, нераціональне застосування НПЗП у лікуванні аутоімунних системних запальних захворювань може спричинити вторинний медикаментозний імунодефіцит [26, 42].

Нейротоксичні прояви ПР на НПЗП розвиваються у вигляді запаморочення, головного болю, відчуття втоми та розладів сну. Психічні порушення, спричинені цими ЛЗ, проявляються галюцинаціями, затьмаренням свідомості. НПЗП сприяють своїм проникненням до ЦНС загостренню таких психічних захворювань, як шизофренія, афективні розлади. Останнє пояснюється пригніченням НПЗП ПГ у головному мозку. Низка «традиційних» НПЗП підвищують у головному мозку рівень кінуреїнової кислоти – антагоністу NMDA-рецепторів, які виконують як аналгетичну роль, так і патогенетичну при шизофренії. Цікавим є те, що нейротоксичність – характерна як для неселективних інгібіторів ЦОГ, так і для специфічних інгібіторів ЦОГ-2 [10].

НПЗП можуть також спричинити розвиток ретинопатії та кератопатії. Шляхом пригнічення НПЗП аеробного метаболізму глюкози, підвищується глюкозо-6-фосфатазна активність, посилюється рівень катехоламінів і глюкокортикоїдів, що призводить до розвитку гіперглікемії, глюкозурії, виснаження печінкового та м'язового запасів глікогену. Деякі НПЗП мають і тератогенний вплив, порушуючи синтез ПГЕ та ПГЕ2, що беруть участь у підтриманні м'язового тонусу матки [29].

Наш досвід застосування НПЗП свідчить про те, що для зниження ризику розвитку ПР потрібно:

- призначати НПЗП лише за суворими показаннями, проводити повний рекомендований курс лікування й дотримуватися режиму дозування;
- починати прийом НПЗП із низьких доз, контролюючи протягом 1 місяця стан хворого;
- підвищувати дозу НПЗП поступово;
- за можливості уникати призначення високотоксичних НПЗП і застосування їх амбулаторно (особливо за наявності в анамнезі у хворих пептичної виразки або після тривалого лікування їх глюкокортикоїдами чи антикоагулянтами) [8, 10, 25, 36, 39, 42, 48, 79].

Призначення НПЗП є протипоказаним при:

- ерозивно-виразкових ураженнях ШКТ, особливо в стадії загострення;
- вагітності;
- виражених порушеннях функції печінкита нирок;
- цитопенії;
- підвищеній чутливості до препарату;
- умові, що професія хворого вимагає постійної концентрації уваги й точної координації рухів [9, 17, 47, 81].

Необхідно постійно пам'ятати, що:

- хворим із артеріальною гіпертензією або серцевою недостатністю (СН) слід призначати НПЗП, які в найменшій мірі впливають на нирковий кровотік;
- необхідно прагнути до призначення мінімальних доз і коротких курсів НПЗП особам літнього віку;
- при прийомі НПЗП вагітними часто спостерігається переношування вагітності й уповільнення родової діяльності;
- із метою профілактики розвитку езофагіту після застосування НПЗП бажано не лягати протягом 15 хв;
- НПЗП з особливою обережністю слід призначати хворим із бронхіальною астмою, ерозивно-виразковими ураженнями ШКТ, схильністю до кровотеч, захворюваннями печінки, порушеннями функції нирок [6, 13, 23, 66, 68, 73, 80].

Висновки

1. НПЗП відносяться до ЛЗ, які часто призначаються для лікування різних захворювань, тому актуальним питанням клінічної фармакології цих медикаментів є розробка принципів їх раціонального застосування.
2. Досягнення в галузі фармакології та фармації зумовили значне розширення арсеналу ЛЗ, але спричинили необхідність глибошого аналізу їх клінічної ефективності, вивчення причин і механізмів розвитку побічних реакцій.
3. Підвищення ефективності лікування НПЗП, доступність і прийнятність для пацієнта, безпека застосування має суттєве практичне значення.
4. Проблема безпечного використання НПЗП залишається актуальною й надалі вимагатиме нових пошуків і досліджень.

Література

1. *Аналгетики-антипіретики групи НПЗЛЗ: побічні реакції в Україні / О.П.Вікторов [та ін.] // Фармакологія та лікарська токсикологія. - 2011. - №5. - С. 53-54.*
2. *Аникин К.С. Гастропротекторные стратегии и НПВП-гастропатии / К.С.Аникин // Therapia. Український медичний вісник. - 2011. - №11. - С. 72-75.*

3. *Балабанова Р.М. Изменится ли роль нестероидных противовоспалительных препаратов в эру биологических агентов / Р.М. Балабанова, А.К. Каптаева // Русский медицинский журнал. - 2006. - №4. - С. 278-282.*
4. *Беловол А.Н. Гастропатии, вызванные нестероидными противовоспалительными препаратами: взгляд терапевта / А.Н. Беловол, И.И. Князькова // Мистецтво лікування. - 2010. - №7. - С. 19-23.*
5. *Бенца Т.М. Поражение пищеварительной системы нестероидными противовоспалительными препаратами / Т.М. Бенца // Раціональна фармакотерапія. - 2007. - №4. - С. 39-45.*
6. *Викторов А.П. Контроль за безопасностью нестероидных противовоспалительных препаратов при медицинском применении / А.П. Викторов // Therapia. Український медичний вісник. - 2009. - №3. - С. 8-18.*
7. *Викторов А.П. Нестероидные противовоспалительные препараты: от коры и листьев ивы и мирта к коксибам / А.П. Викторов // Therapia. Український медичний вісник. - 2009. - №1. - С. 55-60.*
8. *Викторов А.П. НПВЛС в фокусе эффективности и безопасности при медицинском применении / А.П. Викторов // Медицинские аспекты здоровья женщины. - 2010. - №5/6. - С. 5-15.*
9. *Вікторов О.П. Вибір та медичне застосування нестероїдних протизапальних лікарських засобів / О.П. Вікторов // Управління закладом охорони здоров'я. - 2009. - №1. - С. 36-44.*
10. *Внутрішня медицина: підручник. У 3 т. Т. 2 / А.С. Свінціцький [та ін.]; за ред. К.М. Амосової. - К.: Медицина, 2009. - 1088 с.*
11. *Гастропатия, обусловленная нестероидными противовоспалительными препаратами: от понимания механизмов развития к разработке стратегии лечения и профилактики / В.А. Ахмедов, В.А. Винжегина, А.Н. Судакова, Е.И. Розенблит // Терапевтический архив. - 2007. - №2. - С. 81-85.*
12. *Герболка Н.Л. Нестероїдні протизапальні та протиревматичні лікарські засоби у вітчизняній та світовій медичній практиці / Н.Л. Герболка // Фармацевтичний журнал. - 2005. - №5. - С. 64-70.*
13. *Горячев Д.В. Эффективность и безопасность нестероидных противовоспалительных препаратов в лекарственных формах для наружного применения / Д.В. Горячев // Русский медицинский журнал. - 2006. - №25. - С. 1837-1841.*
14. *Гудивок Я.С. Нестероїдні протизапальні препарати: гепатотоксичність та гепатопротекція / Я.С. Гудивок, І.Г. Купновицька, М.Г. Голубєва // Ліки. - 2004. - №3/4. - С. 28-34.*
15. *Драпкина О.М. Воздействие нестероидных противовоспалительных средств и селективных ингибиторов циклооксигеназы-2 на сердечно-сосудистую систему / О.М. Драпкина, Я.И. Ашихмин // Российские медицинские вести. - 2007. - №3. - С. 62-66.*
16. *Евсеев М.А. НПВП-индуцированные гастродуоденальные язвы, осложненные кровотечением / М.А. Евсеев // Русский медицинский журнал. - 2006. - №15.- С. 1099-1103.*
17. *Ждан В.М. Діагностика, профілактика і лікування НПЗП-гастропатій / В.М. Ждан, І.П. Катеренчук, Т.І. Ярмола. - Полтава, 2005. – 135 с.*
18. *Загородний М.І. Вплив кверцетину на ульцерогенний ефект диклофенаку натрію / М.І. Загородний // Лікарська справа. - 2003. - №1. - С. 96-98.*
19. *Запровальная О.Е. Аспиринорезистентность и применение нестероидных противовоспалительных препаратов в кардиологической практике / О.Е. Запровальная, С.А. Триполка // Експериментальна і клінічна медицина. - 2012. - №1. - С. 96-101.*
20. *Іваницька Л.М. Оптимізація НПЗП-терапії в ревматології: сучасний погляд на проблему / Л.М. Іваницька // Внутрішня медицина. - 2011. - №1. - С. 163-168.*
21. *Калачнюк Т.Н. Проблема лекарственных поражений печени на фоне приема нестероидных противовоспалительных средств / Т.Н. Калачнюк // Военно-медицинский журнал. - 2011. - №2. - С. 69-71.*
22. *Каминный А.И. Терапия антиагрегантами и нестероидными противовоспалительными препаратами: соотношение риска и пользы / А.И. Каминный // Медицина неотложных состояний. - 2011. - №6. - С. 32-38.*
23. *Каратеев А.Е. Критерии оценки безопасности нестероидных противовоспалительных препаратов / А.Е. Каратеев // Клиническая фармакология и терапия. - 2011. - №1. - С. 74-80.*
24. *Каратеев А.Е. Нестероидные противовоспалительные препараты в ревматологической практике: симптоматическое средство или патогенетическая терапия? / А.Е. Каратеев // Русский медицинский журнал. - 2007. - №8. - С. 629-633.*
25. *Каратеев А.Е. Применение НПВП: схематический подход / А.Е. Каратеев // Острые и неотложные состояния в практике врача. - 2012. -№2/3. - С. 14-16.*
26. *Каратеев А.Е. Традиционные нестероидные противовоспалительные препараты: место «золотого стандарта» вакантно / А.Е. Каратеев // Лечащий врач. - 2008. - №6. - С. 76-81.*
27. *Каратеев А.Е. Экономические аспекты применения нестероидных противовоспалительных препаратов / А.Е. Каратеев // Клиническая фармакология и терапия. - 2010. - №1. - С. 85-91.*
28. *Каратеев А.Е. Энтеропатия, индуцированная нестероидными противовоспалительными препаратами / А.Е. Каратеев, В.А. Насонова // Терапевтический архив. - 2004. - №2. - С. 79-82.*
29. *Катеренчук І.П. Побічні ефекти нестероїдних протизапальних засобів та їх оптимальний вибір у практиці сімейного лікаря / І.П. Катеренчук // Сімейна медицина. - 2010. - №1. - С. 19-28.*
30. *Кашуба О.В. Побічні реакції, спричинені нестероїдними протизапальними препаратами: сучасний стан проблеми в Україні / О.В. Кашуба // Український медичний часопис. - 2009. - №5. - С. 80-84.*
31. *Коваленко В.Н. Нестероидные противовоспалительные препараты: роль и место в современной ревматологической практике на основе данных доказательной медицины / В.Н. Коваленко, О.П. Борткевич, Г.А. Проценко // Український ревматологічний журнал. - 2006. - № 1. - С. 17-29.*
32. *Кошевая Е.Г. Применение нестероидных противовоспалительных препаратов у лиц пожилого и старческого возраста: необходимость и последствия / Е.Г. Кошевая // Клиническая геронтология. - 2010. - №3/4. - С. 45-48.*
33. *Лук'янчук В.Д. Сучасний погляд на фармакологію нестероїдних протизапальних препаратів (огляд літератури) / В.Д. Лук'янчук, Н.В. Рисухіна, М.В. П'ятниця // Український медичний альманах. - 2008. - №3. - С. 208-211.*
34. *Мороз Г.З. Нестероїдні протизапальні препарати: безпечне використання в амбулаторній практиці (лекція) / Г.З. Мороз // Сімейна медицина. - 2009. - №2. - С. 93-97.*
35. *Муравьев Ю.В. Нерешенные вопросы энтеропатии, индуцированной нестероидными противовоспалительными препаратами / Ю.В. Муравьев, В.В. Лебедева // Терапевтический архив. - 2009. - №2. - С. 90-93.*
36. *Насонов Е. Нестероидные противовоспалительные препараты: клинические рекомендации по использованию / Е. Насонов, А. Каратеев // Врач. - 2007. - №3. - С. 8-14.*
37. *Насонова В.А. Возможности и перспективы НПВП: анальгетическая и противовоспалительная активность ацеклофенака / В.А. Насонова // Русский медицинский журнал. - 2005. - № 2. - С. 100-103.*
38. *Наумов А. Рациональный и безопасный выбор НПВП в современной клинике / А. Наумов // Врач. - 2008. - №12. - С. 69-72.*
39. *Нестероидные противовоспалительные средства в педиатрической практике / В.М. Студеникин [и др.] // Лечащий врач. - 2011. - №11. - С. 82-84.*
40. *Нестероїдні протизапальні препарати в діагностиці і лікуванні суглобового синдрому // Мистецтво лікування. - 2011. - №3. - С. 11-16.*
41. *Нестероїдні протизапальні препарати у XXI сторіччі: користь/ризик. / О.П. Вікторов, Т.Ю. Дмітрієва, О.Є. Базика, С.І. Деяк // Український ревматологічний журнал. - 2005. - №2. - С. 3-7.*
42. *Нестероїдні протизапальні препарати: їх ефективність і доступність, прийнятність для пацієнта / І.С. Чекман, О.П. Вікторов, Н.О. Горчакова, А.С. Свінціцький [та ін.]. - Київ: Поліграф Плюс, 2011. - 118 с.*
43. *Нестероидные противовоспалительные средства: анестезиологическая эффективность и основы безопасного применения (обзор литературы) / Р.И.Григорович [и др.] // Вестник новых медицинских технологий. - 2010. - №2. - С. 175-179.*

44. Новиков В.Е. Гастропатия, индуцированная нестероидными противовоспалительными препаратами, и ее профилактика / В.Е. Новиков, Н.О. Крюкова, А.В. Крикова // Эксперим. и клинич. фармакология. - 2008. - №5. - С. 69-72.
45. Особливості застосування нестероїдних протизапальних препаратів у людей літнього віку / В.Б. Шатило [та ін.] // Мистецтво лікування. - 2010. - №2. - С. 14-19.
46. Подплетня О.А. Еволюція уявлень про вплив НПЗЗ на метаболізм арахідонової кислоти / О.А. Подплетня // Фармакологія та лікарська токсикологія. - 2011. -№1. - С. 3-12.
47. Применение нестероидных противовоспалительных препаратов. Клинические рекомендации / Е.Л. Насонов, Л.Б. Лазебник, В.Ю. Мареев [и др.]. – М., 2006. - 102 с.
48. Ревматичні хвороби і синдроми / А.С. Свінціцький, О.Б. Яременко, О.Г. Пузанова, Н.І. Хомченкова. – К.: Книга Плюс, 2006. – 680 с.
49. Choroby wewnętrzne / pod red. prof. Andrzeja Szczeklika i dr med. Piotra Gajewskiego. - Kraków: Medycyna Praktyczna, 2011. - 2433 s.
50. Свинцицкий А.С. Гастродуоденальные осложнения противовоспалительной терапии в ревматологической практике / А.С. Свинцицкий, О.Г. Пузанова // Український ревматологічний журнал. - 2002. - №2. - С. 15 - 23.
51. Свінціцький А.С. Больовий синдром при ревматичних захворюваннях і його лікування в амбулаторних умовах / А.С. Свінціцький // Практикуючий лікар. – 2012. - №1. – С. 5-11.
52. Свінціцький А.С. Вплив диклофенаку натрію, кверцетину та їх комбінацій на ліпопероксидацію при експериментальному остеоартрозі / А.С.Свінціцький, М.І. Загородний, Н.М. Юрженко // Ліки. - 2003. - №1-2. - С. 100-103.
53. Свінціцький А.С. НПЗЗ-гастропатії: минуле, сьогодення і майбутнє / А.С. Свінціцький, І.П. Катеренчук, Т.І. Ярмола // Сучасні медичні технології. - 2010. - №2. - С. 95-100.
54. Свінціцький А.С. НПЗП-гастропатії: сучасний стан проблеми / А.С. Свінціцький // Кримський терапевтичний журнал. - 2010. - №2. - С. 279-285.
55. Свінціцький А.С. Окремі клінічні аспекти застосування НПЗП / А.С. Свінціцький, О.Г. Пузанова // Doctor. - 2004. - №3. - С. 70-71.
56. Скляров О.Я. Нестероїдні протизапальні засоби, механізми їх дії, особливості застосування / О.Я. Скляров, І.С. Фоменко // Практична медицина. - 2007. - №3. - С. 123-132.
57. Современные представления о механизмах терапевтического и побочного действия НПВС / В. Мамчур, Е. Подплетняя, О. Макаренко [и др.] // Вісник фармакології та фармації. - 2005. - №4. - С. 3-17.
58. Топчий Н.В. Оптимизация применения нестероидных противовоспалительных препаратов в общемедицинской практике / Н.В. Топчий, А.С. Топорков // Острые и неотложные состояния в практике врача. - 2011. -№3. - С. 27-32.
59. Циммерман Я.С. Гастродуоденальные эрозивно-язвенные повреждения, индуцированные приемом нестероидных противовоспалительных препаратов / Я.С. Циммерман, И.Я. Циммерман // Клиническая медицина. - 2008. - №2. - С. 8-14.
60. Цурко В.В. Ацеклофенак (Аэртал): экспериментальные данные и результаты клинических исследований при суставном синдроме / В.В. Цурко // Клиническая фармакология и терапия. - 2009. - №1. - С. 62-65.
61. Чичасова Н.В. Эффективность нестероидных противовоспалительных препаратов в клинической практике / Н.В. Чичасова // Русский медицинский журнал. - 2006. - №25. - С. 1790-1794.
62. Шварц Г. Переносимость современных нестероидных противовоспалительных препаратов / Г. Шварц // Врач. - 2004. - №7. - С. 49-52.
63. Шифрин О. Лекарственная гепатотоксичность и нестероидные противовоспалительные препараты / О.Шифрин // Врач. - 2008. - №9. - С. 16-18.
64. Шуба Н.М. Гепатотоксичность НПВП: существует ли реальная угроза? / Н.М. Шуба, Т.Д. Воронова // Український ревматологічний журнал. - 2009. - №1. - С. 33-39.
65. Щекина Е.Г. Механизмы действия и перспективы применения современных НПВС / Е.Г. Щекина // Провизор. - 2007. - №11. - С. 38-41.
66. Щокіна К.Г. Досягнення та перспективи вивчення сучасних нестероїдних протизапальних засобів / К.Г. Щокіна // Клініч. фармація. - 2009. - №2. - С. 14-19.
67. Эффективность и безопасность монотерапии высокими дозами НПВП при раннем артрите (открытое рандомизированное контролируемое 4-недельное исследование эффективности высоких и среднетерапевтических доз нимесулида и диклофенака при раннем артрите: предварительные результаты / Г.Г. Багирова, Н.А. Барсукова, Т.С .Воеводина [и др.] // Русский медицинский журнал. - 2006. - №25. - С. 1805-1810.
68. Ягенський А. Нестероїдні протизапальні препарати у хворих із серцевою недостатністю: сучасний стан проблеми / А. Ягенський // Ліки України. - 2005. - №9. - С. 87-89.
69. Bahadur S. Adverse drug reactions and safety considerations of NSAIDs: clinical analysis / S. Bahadur, L. Keshri, K. Pathak // Curr. Drug Saf. - 2011. - Vol. 6. - P. 310-317.
70. Cardiovascular and gastrointestinal safety of NSAIDs: a systematic review of meta-analyses of randomized clinical trials / F. Salvo, A. Fourrier-Reglat, F. Bazin [et al.] // Clin. Pharmacol. Ther. - 2011. - Vol. 89. - P. 855-866.
71. Dean L. Comparing NSAIDs / L. Dean // In: PubMed Clinical Q&A. Bethesda (MD): National Center for Biotechnology Information / NCBI (US). Режим доступу: http:/www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK45590.
72. Khan M. COX-2 inhibitors and the risk of cardiovascular thrombotic events / M. Khan, A. Fraser // Ir. Med. J. - 2012. - Vol. 105. - P. 119-121.
73. Managing the adverse effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs / P. Patrignani, S. Tacconelli, A. Bruno [et al.] // Expert Rev. Clin. Pharmacol. - 2011. - Vol. 4. - P. 605-621.
74. Roth S.H. Coming to terms with nonsteroidal anti-inflammatory drug gastropathy / S.H. Roth // Drugs. - 2012. - Vol. 72. - P. 873-879.
75. Roth S.H. Nonsteroidal anti-inflammatory drug gastropathy: new avenues for safety / S.H. Roth // Clin. Interv. Aging. - 2011. - Vol. 6. - P. 125-131.
76. Shah S. Controversies and advances in non-steroidal anti-inflammatory drug (NSAID) analgesia in chronic pain management / S. Shah, V. Mehta // Postgrad. Med. J. - 2012. - Vol. 88. - P. 73-78.
77. Snowden S. The effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs on blood pressure in hypertensive patients / S. Snowden, R. Nelson // Cardiol. Rev. - 2011. - Vol. 19. - P. 184-191.
78. Takeuchi K. Pathogenesis of NSAID-induced gastric damage: importance of cyclooxygenase inhibition and gastric hypermotility / K. Takeuchi // World J. Gastroenterol. - 2012. - Vol. 18. - P. 2147-2160.
79. Towards developing new strategies to reduce the adverse side-effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs / N.Kawada, T. Moriyama, H. Kitamura [et al.] // Clin. Exp. Nephrol. - 2012. - Vol. 16. - P. 25-29.
80. Rahme E. Determinants and sequence associated with utilization of acetaminophen vs traditional nonsteroid antiinflamatory drugs in an elderly population / E. Rahme, D. Pettit, J. Le Lokier // Arth. Rheum. - 2009. - Vol. 46, Suppl. 11. - P. 3046 - 3054.
81. Wielka interna w 12 tomach. T. 9. Reumatologia / pod red. Mariusza Puszczewicza. - Warszawa: Medical Tribune Polska, 2012. - 560 s.

MECHANISMS OF THERAPEUTIC EFFICACY AND ADVERSE REACTION OF NON-STEROIDAL ANTI-INFLAMMATORY DRUGS

A.S. Svintsitskyy

Summary

The article presents the current literature data and the results of our research on the mechanisms of therapeutic efficacy and adverse effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs), which are often used in the treatment of rheumatic diseases, and in many other areas of clinical medicine. A wide range of clinical applications of NSAIDs is caused by its anti-inflammatory, analgesic and antipyretic properties. The analysis of the various adverse effects of NSAIDs depending on COX-selectivity is presented. Risk factors for development of NSAID-related complications and the possibility of its prevention are discussed in the article.

Keywords

Non-steroidal anti-inflammatory drugs, therapeutic efficacy, adverse effects, risk of complication, prevention.

О.А. Голубовская

Национальный медицинский университет им. А.А. Богомольца

УДК 616-022.32(36)

ПНЕВМОНИИ, СВЯЗАННЫЕ С ГРИППОМ И ОРВИ: ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ И РАЦИОНАЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ

Резюме

У статті особливу увагу приділено розвитку первинних і позагоспітальних пневмоній при грипі та інших респіраторних інфекціях, визначено критерії їх діагнозу та оцінки ступеня тяжкості. Зроблено акцент на раціональному використанні антибактеріальних засобів при грипі та інших респіраторних вірусних інфекціях, а також зауважено про неприпустимість безпідставного призначення при цих захворюваннях антибіотиків внаслідок розвитку й поширення антибіотикорезистентних штамів.

Ключові слова

Грип, ГРВІ, негоспітальна пневмонія, лікування, антибіотикорезистентність.

Грипп – тяжелая вирусная инфекция, которая в холодное время года поражает до 15% населения Земли. Ежегодно гриппом болеет около 500 млн людей, более 2 млн умирает. В период пандемий показатели смертности возрастают в десятки раз. Это заболевание представляет собой значительную медико-социальную проблему, прежде всего из-за масштабов заболеваемости, большого числа осложнений и связанных с этими факторами экономическими потерями: на лечение гриппа и его осложнений ежегодно в мире расходуется около $20 млрд. В связи с этим можно встретить еще одно название болезни – influenza (от латинского – влиять, воздействовать), подчеркивающем возможное влияние этой инфекции на разные звенья человеческой жизнедеятельности. В период пандемий гриппа количество заболевших и, соответственно, смертность возрастают в десятки раз. Самая маштабная пандемия «испанки» унесла, по разным оценкам, от 20 до 50 млн. жизней и некоторые эксперты связывают депрессию экономики США 30-х годов именно с ней. Еще одной неприятной и весьма опасной особенностью этого «обычного» заболевания является его непредсказуемость. Последняя пандемия гриппа A/California/04/2009 (H1N1) продемонстрировала всю коварность этой болезни: внезапно возникнув, этот вирус показал беспрецедентную скорость распространения (в течение 8 недель он регистрировался в 120 странах мира), поражая, в основном, молодых людей в определенных группах риска, а также способность вызывать смертельно опасные пневмонии. По последним данным, опубликованным CDC в июне 2012 года, в мире от этой болезни погибло до 500 тыс. человек, причем 80% смертностельных случаев приходилось на людей до 60-ти лет. И, хотя, на сегодняшний день, ситуация по гриппу стабильная, однако явная активность вируса гриппа в природе в последние 10 лет заставляет международные организации с большим вниманием относиться к этой проблеме [2, 3].

Особенностью эпидемической ситуации в последние годы является одновременная циркуляция среди населения нескольких респираторных вирусов с периодическим преобладанием одного из них: гриппа А и В, аденовирусов, вирусов парагриппа, риновирусов, респираторно-синцитиальных вирусов, коронавирусов и др. У заболевших острыми респираторными вирусными инфекциями (ОРВИ) может быть различное сочетание возбудителей – одновременно нескольких вирусов, сочетания вирусов и бактерий или другие ассоциации микроорганизмов. Такие сочетания, по некоторым данным, встречаются у заболевших ОРВИ до 70% случав [6].

Пневмонии, этиологически связанные с гриппом и ОРВИ, имеют ряд особенностей – наиболее часто возникают в конце 1-ой – начале 2-ой недели от начала болезни, характеризуются, как правило, умеренным лейкоцитозом, а трудности их своевременной диагностики заключаются в том, что возникают они на фоне уже имеющегося респираторного синдрома, маскирующего начальные признаки поражения нижних дыхательных путей. Именно поэтому, на наш взгляд, для широкомасштабной клинической практике удобен термин «пневмонии, связанные с гриппом и ОРВИ» в отличие от остальных внебольничных пневмоний, возбудителями которых

изначально являются бактериальные агенты. При гриппе по механизму развития, тяжести течения, последствиям выделяют первичные (гриппозные) пневмонии, развивающиеся на 2-3 день болезни и вторичные внегоспитальные пневмонии, развивающиеся в конце 1-ой – в начале 2-ой недели от начала болезни.

Первичные гриппозные пневмонии

Такие пневмонии возникают в результате патологического действия самого вируса на эпителий респираторного тракта. Следует отметить, что не все штаммы вируса гриппа обладают одинаковой способностью поражать нижние отделы дыхательных путей. Наиболее выраженную тропность к нижним дыхательным путям показываю штаммы вируса гриппа А (H1N1): они проявляют способность поражать эпителий практически всей дыхательной системы, вплоть до мельчайших бронхов и бронхиол, в то время как вирусы «сезонного» гриппа внедряются преимущественно в эпителий ротоглотки. Это связано с двойной специфичностью нового вируса H1 как к сиаловым кислотам ротоглотки, так и сиаловым кислотам нижних дыхательных путей. Такая тропность вируса к сиаловым кислотам, выстилающим нижние дыхательные пути, и обусловила главную его особенность – способность вызывать первичное поражение легких с развитием респираторного дистресс-синдрома взрослых, являющегося основной причиной смерти больных. Необычность течения такой первичной гриппозной пневмонии (признаки выраженной интоксикации и дыхательной недостаточности в сочетании с весьма умеренно выраженным катаральным синдромом и скудностью физикальных данных) дезориентируют врача и могут быть причиной тяжелых диагностических ошибок уже на догоспитальном этапе, ведущих к поздней госпитализации и позднему назначению этиотропной и патогенетической терапии. Такая запаздывающая квалифицированная помощь обусловила необычайно высокую летальность от пандемического штамма гриппа (из числа подтвержденных случаев – до 10%). Одними из важнейших особенностей первичных гриппозных поражений легких является выраженное несоответствие между клиническими, рентгенологическими данными и насыщения крови кислородом (сатурации), а именно: при незначительных физикальных данных в виде ослабления дыхания и непостоянных хрипов на рентгенограммах определяются признаки тотальной или субтотальной пневмонии, сатурация при этом может быть достаточно низкой (ниже 90). В лечение таких пневмоний важнейшую роль играет ранняя постановка диагноза со своевременным назначением ингибиторов вирусной нейраминидазы [2, 3].

Вторичные внегоспитальные пневмонии

Эти пневмонии у больных гриппом и ОРВИ связаны с присоединением бактериальной суперинфекции. Наиболее частыми возбудителями этих пневмоний являются *S. pneumoniae, M. pneumoniae, Ch. pneumoniae, H. influenzae, S. aureus, M. catarrhalis,* грамнегативные энтеробактерии, *Legionella spp.* Эти пневмонии возникают обычно в конце 1-ой – начале 2-ой недели, характеризуются появлением второй волны лихорадки, усилением кашля, появлением гнойной мокроты, сменой лейкопении на лейкоцитоз (как правило, умеренный) и/или появлением нейтрофиллеза, ускорением СОЭ, т.е. имеют все признаки внегоспитальной пневмонии, которые в структуре инфекционных поражений нижних дыхательных путей составляют более 90% случав [4]. Их лечение регламентировано Приказом МОЗ № 128 от 19.03.2007 года, согласно которому выделяют 4 группы пневмоний с соответствующей антибактеральной терапией, а также два варианта течения пневмоний – нетяжелый и тяжелый. Пневмонии с нетяжелым течением, которые ранее обозначались как очаговая пневмония, бронхопневмония, долевая малосимптомная пневмония, характеризуются постепенным или острым началом, умеренным интоксикационным синдромом, повышением температуры тела до фебрильных цифр, слабостью, потливостью, кашлем с выделением слизистой или слизисто-гнойной мокроты. Аускультативно выслушиваются мелко- и среднепузырчатые хрипы, на рентгенограмме – очаговые изменения в виде перибронхиальной и пневмонической инфильтрации с наиболее частой локализацией воспалительного процесса в латеральном и заднем базальном сегменте нижних долей легкого [4].

Пневмонии с тяжелым течением ранее трактовались как крупозные, плевропневмонии, долевые пневмонии. Клинически отмечается затрудненное дыхание, боль за грудиной, появление крови в мокроте, температура тела носит гиперпиретический характер (40-41 ˚С). При осмотре обращает внимание ассиметричный румянец на щеках, более интенсивный на стороне поражения легких, чатые герпетические высыпания на губах. Аускультативно дыхание ослаблено, на его фоне выслушиваются разнокалиберные влажные хрипы, в случае присоединения плеврита – шум трения плеры. На рентгенограммах определяется неоднородная интенсивная инфильтрация в пределах одной доли (чаще нижней). Приблизительно у 40% больных определяется плевральный выпот, могут появляться очами деструкции. Тяжелое течение пневмоний может осложниться развитием респираторного дистрес-синдрома или инфекционно-токсического шока (ИТШ), миокардитом, перикардитом, сепсисом [1, 4].

Существуют малые и большие признаки определения степени тяжести пневмоний, которые можно определить только в стационарных условиях. ***К «малым» критериям относят:***

- тахикардию (пульс свыше 125 уд/мин.);
- тахипное (30 и более в мин.);
- нарушение сознания (дезориентация);
- систолическое и диастолическое давление ниже 90 и 60 мм рт.ст. соответственно;
- распространенность инфильтрации за пределы одной дольки, плевральный выпот, легочные деструкции;
- лейкопения $4,0x10^9$/л и менее, или лейкоцитоз свыше $25,0x10^9$/л;
- сатурация O_2 менее 90% (по данным пульсоксиметрии);
- PaO_2 ниже 60 мм рт.ст.

К большим критериям относят:

- быстрое, на протяжении 2 ближайших суток, увеличение вдвое очагово-инфильтративных изменений в легких;
- необходимость в искусственной вентиляции легких, внелегочные очаги инфекции (миокардит, менингит и др.);
- сепсис, острая почечная недостаточность (креатинин сыворотки крови более 176,6 ммоль/л или азот мочевины более 7 ммоль/л);
- гематокрит менее 30% или гемоглобин крови менее 90 г/л;
- метаболический ацидоз (pH крови менее 7,35).

О тяжелом течении пневмонии свидетельствует наличие у больного не менее двух «малых» и одного «большого» критерия, что является поводом к неотложной госпитализации в отделение реанимации и интенсивной терапии.

Для лечения внебольничных пневмоний используются различные антибактериальные средства, обладающие хорошей диффузией в легочную ткань. Однако высокая концентрация антибиотика в очаге воспаления далеко не всегда являются гарантией излечения пациента. Помимо чувствительности возбудителя на эффективность терапии влияют многие факторы, основними из которых являются:

- концентрация микроорганизмов в очаге;
- свойства возбудителя (способность к внутриклеточному расположению, формированию L-форм, стимуляции явлений незавершеного фагоцтоза и т.д.);
- способность антибиотика проникать в клетку;
- наличие и длительность постантибиотического эффекта и т.д. [1, 4].

При лечении пневмоний наиболее рациональным подходом является следование имеющимся международным рекомендациям. Наиболее авторитетными признаны рекомендации Американского общества инфекционистов, Канадского, Американского и Британского торакальных обществ, которые во многом предлагают сходные варианты лечения внебольничной пневмонии.

В амбулаторных условиях допускается лечение нетяжелых пневмоний, вызванных *S. pneumoniae, M. pneumoniae, C. pneumoniae, H. influenzae* с применением макролидов (включая эритромицин), а также – амоксициллин, в том числе с клавулановой кислотой, иногда тетрациклин и котримоксазол.

В 2000 г. американские инфекционисты рекомендовали противопневмококковые фторхинолоны. Однако недостатком ранних фторхинолонов является низкая природная активность против грамположительных микроорганизмов, главным образом *Streptococcus pneumoniae*, что не позволяло рекомендовать эти препараты для лечения внебольничных респираторных инфекций.

Новые фторхинолоны, появившиеся в клинике в конце 90-х годов, показали принципиально иную антибактериальную активность и высокую конкурентоспособность с природными и полусинтетическими антибиотиками. Это связано с их способностью оказывать быстрое бактерицидное действие, подобно β-лактамам и аминогликозидам, что позволяет их использовать при тяжелых формах заболевания, также они проявляют высокую активность в отношение внутриклеточных форм возбудителя, и, в отличие от β-лактамов и аминогликозидов, способны проявлять активность при низком pH. И, наконец, фторхинолоны отлично проникают в органы и ткани, а в легких их концентрация значительно превышает плазменную. Также важной особенностью фторхинолонов является их способность уничтожать возбудителей с минимальным высвобождением различных компонентов бактериальных клеток, например, липополисахарида клеточных мембран, массовое высвобождение которого может вызвать развитие ИТШ [1, 4, 5].

При среднетяжелом течении больных необходимо госпитализировать. Вариантов назначения антибиотиков несколько: бета-лактамный антибиотик (пенициллинового ряда, чаще амоксициллин, или цефалоспорины 2 или 3 генерации – цефуроксим или цефтриаксон, цефотаксим в сочетании с макролидом или старым фторхинолоном или рифампицином (редко). Новые фторхинолоны назначаются в монотерапии. При тяжелом течении пациент, находящийся в условиях реанимации или блока интенсивной терапии, должен получать в сочетании бета-лактамный или моно-лактамный антибиотик плюс традиционный или противопневмококковый фторхинолон, или аминогликозид, или макролид. Клиндамицин, ванкомицин показаны при стафилококковой инфекции, анаэробах [1, 5].

Таким образом, эмпирическая антибактериальная терапия внебольничных пневмоний сво-

дится к следующим простым постулатам: макролиды или бета-лактамы при легком течении пневмонии у исходно здоровых пациентов; расширение противомикробного спектра: противопневмококковый фторхинолон или бета-лактам плюс макролид у пациентов старшей возрастной группы или с сопуствующими заболеваниями; расширение спектра и усиление антибактериального действия при тяжелом течении за счет бета- и моно-лактамов плюс традиционный или новый фторхинолон [1, 5].

Назначение антибактериальной терапии при гриппе и ОРВИ должно быть строго обоснованным. Именно при этих заболеваниях наиболее часто безосновательно назначаются антибактериальные средства. Этой проблеме в очередной раз был посвящен европейский день знаний об антибиотиках. В своем докладе Сюзанна Джакаб, директор Европейского регионального бюро ВОЗ, подчеркнула, что «самоназначение» антибиотиков приводит к росту «супермикробов» в Европе. Устойчивые микроорганизмы, помимо смертельной опасности для пациента, несут колоссальные экономические затраты, стоимость лечения болезней, вызываемых резистентными штаммами, возрастает более чем в 100 раз. В Европе уже ежегодно регистрируются свыше 80 тыс. случаев мультирезистентного туберкулеза, выявлены случаи гонореи, устойчивой к цефалоспоринам. Одной из основных угроз является распространение бактерий, устойчивых к карбапенемам, единственным средством лечения ряда болезней, в частности, вызванных *Escherichia coli*. Эти штаммы могут вызывать гастроэнтерит, инфекции мочевыводящих путей, менингит, гемолитико-уремический синдром, сепсис и пневмонию. При этом они характеризуются легкостью передачи от человека к человеку. Ситуация серьезно осложняется тем, что за последние 25 лет, несмотря на усилия ученых, не было открыто ни одного нового класса антибиотиков.

30 октября 2012 года было подписано соглашение между Европейским региональным бюро ВОЗ, Национальным институтом общественного здравоохранения и окружающей среды (RIVM) Нидерландов и Европейским обществом клинической микробиологии и инфекционных болезней (ESCMID) о совместном осуществлении эпиднадзора, сдерживания и профилактики распространения случаев устойчивости к антибиотикам в странах Региона, не входящих в состав ЕС. Эта работа проводится в дополнение к эпиднадзору, проводимому в странах ЕС силами Европейской сети по эпиднадзору за устойчивостью к антимикробным средствам (EARS-Net), осуществляемой под эгидой Европейского центра профилактики и контроля заболеваний (ECDC).

С 2008 года ECDC координирует мероприятия по проведению европейского дня знаний по антибиотикам. В этом году ВОЗ объединила усилия с ECDC для того, чтобы распространить это мероприятие на все 53 государства-члена Европейского региона [7].

В этом году впервые восточноевропейские и центральноазиатские страны присоединяются к странам ЕС в мероприятиях по всемерному продвижению принципов рационального использования антибиотиков. Есть надежда на то, что широкое информирование медицинского сообщества, разработка стратегического плана действий по сдерживанию распространения антибиотикоустойчивых штаммов микроорганизмов, приведут к желательным результатам и мы не окажемся вновь на пороге “доантибиотической эры”.

Литература

1. *Березняков И.Г. Инфекции и антибиотики. – Харьков. – Константа. – 2004. – 446 с.*
2. *Возианова Ж.И., Голубовская О.А. Пандемия гриппа А (H1N1): особенности течения и несостоявшиеся прогнозы. – Сучасні інфекції. – №1. – 2010. – С. 4- 12.*
3. *Гендон Ю.З. Можно ли прогнозировать гриппозные эпидемии и пандемии? – Вакцинопрофилактика гриппа и ОРЗ. - №4(22). – 2002. – С. 24- 27.*
4. *Мясников В.Г. Негоспитальная пневмония у взрослых: классификация, диагностика, варианты клинического течения. - Сучасні інфекції. - №1. – 2010. – с. 33- 42.*
5. *Новиков Ю.К. – Выбор антибактериальной терапии при внебольничных инфекциях. – Русский медицинский журнал. - №1. – 2011. – С. 5-12.*
6. *Селькова Е.П., Семененко Т.А., Горбачев И.А. Применение Оциллококцинума для профилактики и лечения гриппа и ОРВИ // Инфекционные болезни. – 2005. – №3, 4. – С. 74-78.*
7. *http://www.euro.who.int/ru/what-we-publish/information-for-the-media/sections/latest-press-releases/self-prescription-of-antibiotics-boosts-superbugs-epidemic-in-the-european-region*

PNEUMONIA DUE TO INFLUENZA AND ARVI: THE CLINICAL COURSE AND RATIONAL THERAPY

O.A. Golubovskaya

Summary

The paper reviews the current situation in respiratory viral diseases in the world. Special attention is paid to the development of primary and community-acquired pneumonia in influenza and other respiratory infections, criteria for the diagnosis of pneumonia and evaluation of the degree of severity are defined. The rational use of antibiotics for the flu and other respiratory viral infections, and the inadmissibility of the unjustified use of antibiotics in these diseases due to the development and communication of antibiotic-resistant strains in Europe are emphasized.

Keywords

Influenza, ARVI, community-acquired pneumonia, treatment, antibiotic resistance.

ПРОТОКОЛ

ДІАГНОСТИКА ТА ЛІКУВАННЯ НОВОГО ГРИПУ А (H1/N1)-КАЛІФОРНІЯ В ДОРОСЛИХ. Нозологічна форма

ЗАТВЕРДЖЕННО
Наказ МОЗ України від 20.05.2009 №189-Адм

ШИФР МКХ-10:

J10.0, J10.1, J10.8, J11.1, J11.8

J10. Грип, викликаний ідентифікованим вірусом грипу.
J10.0. Грип із пневмонією, вірус грипу ідентифікований.
J10.1. Грип з іншими респіраторними проявами, вірус грипу ідентифікований.
J10.8. Грип з іншими проявами, вірус грипу ідентифікований.
J11. Грип, вірус не ідентифікований.
J11.0. Грип із пневмонією, вірус не ідентифікований.
J11.1. Грип з іншими респіраторними проявами, вірус грипу не ідентифікований.
J11.8. Грип з іншими проявами, вірус грипу не ідентифікований.

Грип (Grippus, Influenza) – гостре інфекційне захворювання з аерозольним (повітряно-крапельним) шляхом передачі збудника, яке характеризується коротким інкубаційним періодом (від 10-12 годин до 7 діб), масовим поширенням, лихоманкою, симптомами інтоксикації та ураженням респіраторних шляхів із великою частотою виникнення ускладнень.

Клінічна картина нового грипу А (H1/N1)-Каліфорнія

Зареєстровані симптоми нового А (H1/N1)-Каліфорнія («свинячого») грипу в людей проявляються як типові симптоми звичайного грипу – підвищення температури, кашель, біль у горлі та міалгії, а також як симптоми гострого респіраторного захворювання (далі – ГРЗ).

Часом спостерігаються гастроентерологічні симптоми – біль у животі, нудота, блювання, діарея.

Грип може швидко ускладнюватись пневмонією (вірусною або вірусно-бактеріальною), підтвердженою рентгенологічно, зміни на рентгенограмі не є специфічними.

При важкому перебігу хвороби швидко розвивається дихальна недостатність, яка, незважаючи на штучну вентиляцію легенів, протягом 1-2 тижнів від виникнення може призвести до летального наслідку.

Клінічна характеристика нового грипу А (H1/N1)-Каліфорнія:

- інкубаційний період від 1 до 7 днів;
- раптовий підйом температури тіла більше 38 °С, інколи захворювання може перебігати без підвищення температури тіла;
- біль у горлі, головний біль;
- фарингіт;
- кашель;
- утруднене дихання;
- біль у м’язах;
- часом можуть бути блювота, діарея.

Клінічні критерії діагностики нового грипу А (H1/N1)-Каліфорнія. Первинна діагностика здійснюється на основі клінічних даних та епідеміологічного анамнезу:

1. Підвищення температури тіла понад 38 °С у поєднанні з катаром слизових оболонок або утрудненим диханням, кашлем та іншими вказаними вище симптомами.

2. Контакт із хворим, в якого підтверджено інфікування вірусом нового грипу А (H1/N1)-Каліфорнія, за 7 днів до появи перших клінічних ознак захворювання.
3. Контакт із хворим на гостре респіраторне захворювання нез'ясованої етіології, яке закінчилося летальним наслідком, через 7 днів після появи перших клінічних симптомів захворювання.
4. Відомості про виїзд або перебування пацієнта в країні чи на території, де є повідомлення про спалах нового грипу А (H1/N1)-Каліфорнія, протягом останнього тижня до початку захворювання.

Остаточний діагноз встановлюється після лабораторного підтвердження вірусологічними методами [дивись нижче – чотириразове збільшення титрів антитіл до вірусу нового грипу А (H1/N1)-Каліфорнія за допомогою молекулярно-генетичного методу – полімеразної ланцюгової реакції (далі – ПЛР); виділення позитивної вірусної культури на А (H1/N1)].

Класифікація грипу. Клінічна картина може мати різні варіанти залежно від віку хворих, їх преморбідного фону та стану імунної системи – з одного боку й типу вірусу, його вірулентності, інфікуючої дози тощо – з іншого боку.

Виділяють: неускладнений та ускладнений грип; за тяжкістю перебігу – легкий, середньотяжкий, тяжкий перебіг.

Іноді виділяють блискавичний перебіг хвороби – надзвичайно тяжкі форми.

Тяжкість неускладненого грипу визначається вираженістю й тривалістю інтоксикації.

Діагностика легких неускладнених форм нового грипу А (H1/N1)-Каліфорнія

Фаза – немає. Стадія – немає. Ускладнення: без ускладнень.

Умови надання медичної допомоги: амбулаторно-поліклінічна.

Клінічна діагностика нового грипу А (H1/N1)-Каліфорнія

Найменування:

1. Збір анамнезу та скарг.
2. Збір епідеміологічного анамнезу (ретельний).
3. Візуальне обстеження.
4. Перкусія (при хворобах легенів і бронхів).
5. Аускультація (при хворобах легенів і бронхів).
6. Пальпація органів черевної порожнини.
7. Огляд верхніх дихальних шляхів, за показаннями – ларингоскопія.
8. Оцінка неврологічного статусу.

Параклінічні дослідження:

1. Загальний аналіз крові (у неускладнених випадках грипу спостерігаються: лейкопенія або нормоцитоз, нейтропенія, лімфомоноцитоз, ШОЕ не збільшена; в ускладнених випадках – лейкоцитоз, зростання ШОЕ, нейтроцитоз).

2. Рентгеноскопія/графія легенів.

3. Загальний аналіз сечі – за показаннями (у неускладнених випадках можливі сліди білку без інших змін; в ускладнених випадках – протеїнурія, циліндрурія, лейкоцитурія, можлива гематурія та інші зміни).

4. Огляд отоларинголога – за показаннями.

5. Вірусологічні методи діагностики грипу.

Вірусологічні методи діагностики нового грипу А (H1/N1)-Каліфорнія:

1. Для швидкої вірусологічної діагностики застосовуються:

1.1. Експрес-метод імунофлюоресценції (За допомогою специфічних флюоресцуючих антитіл визначають антигени вірусу грипу в мазках і відбитках із носа. Матеріал для дослідження беруть із носа в перші дні хвороби. Приготовані з нього мазки обробляють специфічними грипозними флюоресцуючими сироватками. Утворений комплекс антиген-антитіло яскраво світиться в цитоплазмі клітин циліндричного епітелію з носа хворих і чітко виявляється в люмінесцентному мікроскопі).

1.2. Імунохроматографічний експрес-метод. Не вимагає лабораторного оснащення, навчених фахівців, може застосовуватися безпосередньо біля ліжка хворого, результат отримується через 15-20 хв Дозволяє встановити тип і серотип вірусу грипу.

2. Серологічні методи більше придатні для ретроспективної діагностики грипу. Досліджують парні сироватки крові, взяті у хворих у гострий період хвороби (до 5-го дня від початку захворювання) і в період реконвалесценції – через 12-14 днів. Діагностичне значення має зростання титру антитіл в парних сироватках крові пацієнтів у 4 й більше разів. Найбільш інформативними в серологічній діагностиці є реакції імуноферментного аналізу, мікронейтралізації та реакція гальмування гемаглютинації (РГГА)

3. Культуральний метод – виділення вірусу з матеріалу від хворого шляхом зараження клітинних культур або курячих ембріонів із наступною ідентифікацією виділеного вірусу (позитивна вірусна культура).

4. Полімеразна ланцюгова реакція (ПЛР) на РНК вірусу грипу – найбільш сучасний і точний метод діагностики грипу.

Діагноз і диференціальний діагноз. Установлення діагнозу звичайного грипу в період епідемічного спалаху не становить труднощів за умови наявності типових клінічних проявів грипу серед усіх гострих респіраторних захворювань (ГРЗ) близько 90%.

У міжепідемічний період, коли переважають атипові форми грипу, клінічно його складно відрізнити від інших гострих респіраторних інфекцій, оскільки доля грипу в цей час становить лише 3-5% від загальної кількості ГРЗ. У цей час діагноз грипу можна встановити тільки після спеціального лабораторного вірусологічного підтвердження (дивись вище «вірусологічна діагностика»). Диференціальну діагностику грипу необхідно проводити як із ГРЗ, так і з низкою інших інфекцій, які починаються з температури, інтоксикації та катаральних явищ.

Грип та інші ГРЗ відрізняються за локалізацією ураження дихальних шляхів. Однак, при грипі страждають усі відділи респіраторного тракту.

Лікування хворих на новий грип А (H1/N1)-Каліфорнія. Лікування хворих і**з легким неускладненим перебігом грипу** проводять у домашніх умовах під наглядом дільничного (сімейного) лікаря. Рекомендуються:

- **ліжковий режим протягом гострого періоду;**
- **пиття теплої рідини в достатній кількості** – 1,5-2 л на добу при відсутності набряків (чай з малиною, ожиною, смородиною, неконцентровані відвари шипшини й липового цвіту, мінеральні лужні води, неконцентровані домашні компоти зі свіжих фруктів або сухофруктів, молоко при відсутності лактозної недостатності);
- **загально-гігієнічні заходи:** миття рук, обличчя, часте промивання носових ходів;
- **часте провітрювання приміщень:** кожні 2 години на 15-20 хвилин;
- **обмеження вживання білкової їжі**;
- **патогенетичні засоби**:

***жарознижуючі засоби** при підвищенні температури тіла понад 39 °С або поганому її перенесенні (судомна настороженість, хвороби серцево-судинної системи) – мефенамінова кислота по 250-500 мг х 2-3 рази на день після їжі, ібупрофен – по 200 мг х 2-3 рази або парацетамол з обережністю протягом 3-7 днів хвороби за показаннями;

***вітамін С** по 250-500 мг х 3 рази на добу або аскорутин по 1 табл. 3 рази на день;

***антигістамінні засоби** – за показаннями (алергічні прояви, ускладнений алергологічний анамнез) – цетиризин 10 мг х 1 раз на добу, дезлоратадин – 5 мг х 1 раз на добу, лоратадин 10 мг х 1 раз на добу, фексофенадин 180 мг х 1 раз на добу, акривастин 8 мг х 2-3 рази на добу, астемізол або ебастин 10 мг х 1 раз на добу; при гострих проявах – клемастин 50-100 мг х 2-3 рази на день, хлоропірамін 25 мг х 2-3 рази на добу, протягом 3-7 днів.

- **симптоматична терапія** включає звичайні засоби залежно від переважаючих симптомів (риніт, фарингіт, ларингіт, трахеїт):

***від болю в горлі:** місцеві антисептичні засоби без подразливого ефекту – настої або відвари трав (ісландського моху, ромашки, шавлії, евкаліпту, чебрецю), при необхідності посилять дію фітозасобів таблетки, льодяники або пастилки для розсмоктування, ефективним є фузафунгін-еродоль тощо;

***від нежиті** допоможуть місцеві судиннозвужувальні засоби – ксилометазолін 0,05-0,1% , оксиметазолін 0,05-0,1% , нафазолін 0,05-0,1%;

***від кашлю** принесуть полегшення рослинні комплексні препарати; при необхідності посилити їх дію додатково застосовують ацетилцистеїн, амброксол, бромгексин або відхаркувальні засоби рослинного походження.

Не слід застосовувати лікарські засоби, які пригнічують кашльовий рефлекс (із кодеіном тощо) через можливість виникнення синдрому «затоплення легень» чи стійкого підйому температури тіла (більше 3-х днів).

При посиленні кашлю або погіршенні дихання, утриманні високої температури тіла понад 3 доби потрібен огляд лікаря з вирішенням питання госпіталізації в боксоване інфекційне відділення.

Лікування хворих із підтвердженим діагнозом чи підозрою на грип А (H1/N1)-Каліфорнія:

- госпіталізації підлягають хворі з тяжкими формами захворювання, особи з підвищеним ризиком виникнення ускладнень, при неможливості ізоляції хворого в амбулаторних умовах, – особи, що постійно проживають у закритих колективах;
- емпіричне противірусне лікування рекомендується для будь якого хворого із тяжкими формами захворювання з підозрою на грип А (H1/N1)-Каліфорнія;
- для противірусного лікування грипу А (H1/N1)-Каліфорнія ВООЗ рекомендує застосовувати озель-

тамівір або занамівір; рекомендована тривалість лікування – 5 днів; ті ж самі медикаменти слід застосовувати для лікування випадків, які дали позитивні ПЛР тести на вірус грипу А (H1/N1)-Каліфорнія;

- при легких формах захворювання противірусна терапія не застосовується;
- лікування хворих із тяжкими формами грипу обов'язково проводиться в умовах стаціонару в ізольованих боксах;
- противірусне лікування грипу А (H1/N1)-Каліфорнія також показано людям, що належать до груп ризику щодо виникнення ускладнень через хронічні захворювання дихальної системи, хронічні захворювання серцево-сосудинної системи, тяжкі імунодефіцити, цукровий діабет, хронічні захворювання нирок, вік від 60 років.

Лікування хворих на середньотяжкі та тяжкі форми нового грипу А (H1/N1)-Каліфорнія. Етіотропне противірусне лікування застосовується при середньотяжкому або тяжкому перебігу грипу А (H1/N1)-Каліфорнія, а також при наявності важкої супутньої патології, загострення якої може спричинити загрозу для життя пацієнта.

Противірусне лікування призначається в перші 2 дні хвороби:

1. Озельтамівір – дітям старше 13 років і дорослим озельтамівір призначається в капсулах по 75 мг 2 рази на добу впродовж 5 днів. Препарат застосовується в перші 48 годин від початку захворювання.

2. Занамівір призначається у вигляді порошку, дозованого для інгаляцій – по 2 інгаляції (5 мг х 2) 2 рази на добу впродовж 5 днів, інгаляції здійснюються за допомогою інгалятора Дискхалер, який додається до препарату.

При відсутності можливості застосування інгібіторів нейрамінідази можуть бути застосовані інші противірусні препарати прямої противірусної або опосередкованої дії, але ефективність їх при новому грипі А (H1/N1)-Каліфорнія не є доведеною.

Противірусні препарати та індуктори інтерферонів: протефлазид, амізон, тилорон, циклоферон, кагоцел.

Антибіотики призначаються при підозрі на приєднання бактеріальної інфекції.

Хворим із гострим респіраторним дистрес-синдромом, поліорганною недостатністю допомога надається у відділеннях інтенсивної терапії.

Для забезпечення надання якісної медичної допомоги на період загрози виникнення пандемії грипу в регіонах організують цілодобові чергування консультантів на дому (співробітники кафедр педіатрії, дитячих інфекційних хвороб, інфекційних хвороб, анестезіології, досвідчені лікарі відповідних профілів).

Можливі варіанти «альтернативної» противірусної терапії при новому грипі А (H1/N1)-Каліфорнія:

1. **Тилорон** – по 125-250 мг після їди перші 2 дні, далі – по 125 мг через кожні 48 годин – до 1 тижня.

2. Перспективним є застосування вітчизняних препаратів рослинного походження на **основі флавоноїдів диких злаків**:

2.1 **Протефлазіду** (краплі) впродовж 2-4 тижнів за базовою схемою: 1-й тиждень – по 5 крапель х 3 рази на день; 2-3-й тижні – по 10 крапель х 3 рази на день; 4-й тиждень – по 8 крапель х 3 рази на день. Середня терапевтична добова доза для дорослих складає 30 крапель, приймати на цукрі або шматочку хліба (при наявності супутнього цукрового діабету).

2.2 **Флавозіду** (сироп, не містить етилового спирту) – по 5 мл х 2 рази на день перші три дні, далі по 8 мл х 2 рази на день, або з самого початку лікування – по 8 мл двічі на день (до 1 місяця).

2.3 **Імунофлазіду** по 5 мл х 2 рази на день перші три дні, далі – по 8 мл х 2 рази на день не більше 2 тижнів або по 8 мл двічі на день весь період лікування; вживається за 20-30 хвилин до їди.

3. **Амізон** для лікування призначається по 0,25-0,5 г (1-2 таб.) х 2-3 рази на добу протягом 5-7 днів, застосовується після їди без розжовування.

4. **Циклоферон у таблетках** по 300-600 мг х 1 раз на добу за базовою схемою (1, 2, 4, 6-й дні хвороби, за показаннями його застосування може бути подовжено – 8, 11, 14, 17, 20, 23, 26, 29-й дні – залежно від тяжкості перебігу).

5. **Арбідол** – по 200 мг х 3 рази на день (600 мг на добу) протягом 5-7 днів.

Ін'єкційну форму Циклоферону слід застосовувати з обережністю через можливості виникнення небажаних цитокінових реакцій!

6. **Кагоцел** для лікування грипу дорослим призначають у перші два дні по 2 таб. х 3 рази на день, в наступні два дні – по 1 таб. х 3 рази на день. Усього на курс – 18 таблеток, тривалість курсу – 4 доби. Найбільша ефективність лікування Кагоцелом досягається при його застосуванні не пізніше 4-го дня від початку грипу.

Усі лікарські засоби слід застосовувати з урахуванням відомих протипоказань до них згідно з інструкціями до застосування!

Показання до госпіталізації. При посиленні кашлю, погіршенні дихання та виникненні інших ускладнень хворі госпіталізуються в інфекційні відділення. Госпіталізації підлягають пацієнти:

1) із важким або ускладненим перебігом хвороби, при посиленні кашлю;

2) із наявністю супутніх захворювань: важкими формами цукрового діабету, хронічними неспецифічними захворюваннями легень, бронхів, хронічною патологією серцево-судинної системи, хворобами крові, тяжкими хворобами імунної системи, хворобами центральної нервової системи, важкою нирковою недостатністю;

3) від 60 років (схильні до більш тяжкого й тривалого перебігу грипу з частими ускладненнями, на перший план виступають явища серцево-судинної та дихальної недостатності й тривалі залишкові явища).

До синдромних показань до госпіталізації відносяться: дихальна недостатність (найчастіше ускладнення грипу А (H1/N1)-Каліфорнія – пневмонія з явищами дихальної недостатності); серцево-судинна недостатність; висока лихоманка (від 39,5-40 °С); порушення свідомості; блювання (повторне); менінгеальний синдром; геморагічний синдром; судомний синдром; діарея (більше 3-4 разів на добу).

Визначення випадку інфікування людини вірусом нового грипу А (H1/N1)-Каліфорнія. ***Підозрілий випадок на інфікування (підлягає повідомленню в СЕС):*** особа, яка має клінічну картину гострого респіраторного захворювання (захворювання дихальних шляхів) нез'ясованої етіології, що супроводжується раптовим підйомом температури тіла понад 38 °С, болем у горлі, головним болем, болем у м'язах, кашлем, утрудненим диханням або задишкою та додатково має такі епідеміологічні критерії (один із зазначених нижче за сім днів до виникнення симптомів захворювання):

1. Близький контакт із людиною (наприклад, при догляді, розмові або торканні), яка є підозрюваним, вірогідним або підтвердженим випадком інфікування вірусом А (H1/N1)-Каліфорнія, за 7 днів до появи симптомів захворювання.
2. Робота в лабораторії чи в інших місцях зі зразками (взятими в людини), які можуть бути контаміновані вірусом А (H1/N1)-Каліфорнія.
3. Контакт із хворим із ГРЗ, який за 7 днів до цього перебував у країні, де мали місце підтверджені випадки грипу А (H1/N1).

Вірогідний випадок нового грипу А (H1/N1)-Каліфорнія (підлягає позачерговому повідомленню в СЕС) – особа, що відповідає критеріям підозрілого випадку А (H1/N1)-Каліфорнія та одному з таких додаткових критеріїв:

1. Ознаки порушення дихання (гіпоксемія, підвищення частоти дихання тощо).
2. Лабораторне підтвердження наявності інфекції грипу типу А, але недостатньо доказів для лабораторного підтвердження інфекції А (H1/N1)-Каліфорнія.
3. Контакт з особою, що померла від гострого респіраторного захворювання нез'ясованої етіології, епідеміологічно пов'язаного за часом, місцем і контактом із вірогідним або підтвердженим випадком грипу А (H1/N1)-Каліфорнія.

Підтверджений випадок нового грипу А(H1/N1)-Каліфорнія (підлягає позачерговому повідомленню в СЕС і ВООЗ) – особа, що відповідає критеріям, визначеним для вірогідного або підозрілого випадку та додатково має позитивний результат, одержаний із лабораторії національного, регіонального чи міжнародного рівня, результати яких ВООЗ приймає як підтверджені:

1. Виділення вірусу А (H1/N1)-Каліфорнія.
2. Або позитивні результати дослідження на вірус А (H1/N1)-Каліфорнія методом ПЛР.
3. Або чотириразове й більше підвищення титру А (H1/N1)-Каліфорнія нейтралізуючих антитіл на основі тестування зразків сироватки, зібраної в гострій стадії (протягом 7 днів після виникнення симптомів), та зразка сироватки, отриманого в період одужання. Нейтралізуючий титр антитіл для сироватки, зібраної в період одужання, повинен бути 1:80 або вище.
4. Або титр мікронейтралізуючих антитіл до А (H1/N1) 1:80 й вище в зразку окремої (непарної) сироватки, зібраної на 14-й день й пізніше після виникнення симптомів захворювання, і позитивний результат із використанням іншого серологічного аналізу, наприклад, титр антитіл у реакції затримки-гальмування гемаглютинації 1:160 й вище чи інший позитивний результат.

Організація повідомлень про підозрілі та вірогідні випадки нового грипу А (H1/N1)-Каліфорнія. При виявленні медичним працівником будь-якого випадку з підозрою на грип А (H1N1) у людини необхідно негайно направити термінове повідомлення в районну СЕС за допомогою будь-якого засобу комунікації (телефону, факсу, електронної пошти або кур'єром).

Первинні заходи реагування на випадок, що є підозрілим на новий грип А (H1/N1)-Каліфорнія:

- пацієнти з грипом А (H1N1)-Каліфорнія повинні розцінюватися як потенційно контагіозні до 7 днів з моменту появи перших симптомів захворювання; пацієнти, в яких захворювання продовжується більше 7 днів із моменту появи перших симптомів, повинні розцінюватися як потенційно контагі-

озні до моменту зникнення ознак захворювання; негоспіталізованим хворим із підозрілим, вірогідним або підтвердженим грипом А (H1/N1) рекомендується не виходити з приміщення як мінімум протягом 7 днів із моменту появи перших симптомів захворювання;

- на період загрози виникнення пандемії грипу А (H1/N1)-Каліфорнія в кожному регіоні в інфекційних стаціонарах повинні бути зарезервовані окремі бокси для госпіталізації осіб із підозрілим, вірогідним або підтвердженим грипом А (H1/N1))-Каліфорнія;
- особи, які задіяні в транспортуванні та наданні медичної допомоги пацієнтам із підозрілим, вірогідним або підтвердженим грипом А (H1N1)-Каліфорнія повинні використовувати засоби індивідуального захисту:

- добре підігнаний респіратор, при його відсутності – добре підігнану хірургічну маску: при зволоженні маски її треба змінювати на нову – не можна залишати використану маску на шиї;

- миття рук із милом чи оброблення їх дезінфікуючими засобами до й після огляду пацієнта, після контакту з виділеннями з дихальних шляхів і забрудненими ними предметами; миття обличчя, промивання носових ходів і полоскання водносольовим розчином горла;

- персонал, який проводить медичні процедури або відбір клінічних зразків у хворих із підтвердженим або підозрілим діагнозом грипу А (H1N1), повинен користуватися тільки респіратором і додатково одноразовими нестерильними гумовими рукавичками, змінними медичними халатами, головним убором і щільно прилеглими захисними окулярами (для запобігання можливого кон'юнктивального зараження);

- медичному персоналу необхідно обов'язково мити руки з милом або дезінфектантами відразу після зняття гумових рукавичок, контакту з медичним устаткуванням або респіраторними виділеннями, предметами індивідуального користування хворого;

- необхідно проводити регулярну дезінфекцію приміщень із використанням наявних дезінфекційних засобів;

- медичному персоналу необхідно організувати забір зразків матеріалу та організувати проведення лабораторного дослідження;

- медичному персоналу разом із фахівцями територіальної СЕС необхідно провести розслідування випадку.

Ускладнення нового грипу А (H1/N1)-Каліфорнія (лікування згідно з відповідними протоколами): **пневмонії, важкий респіраторний синдром – найчастіше ускладнення нового грипу А (H1N1)-Каліфорнія;** отоларингологічні ускладнення – отити, синусити, гайморити, фронтити (показана консультація лікаря-отоларинголога); серозні менінгіти; енцефаліти; пієлонефрити, пієлоцистіти; рідко – холангіти тощо.

Директор Департаменту **М.П. Жданова**

ЗАТВЕРДЖЕНО
Наказ МОЗ України від 29.12.2011 № 1000
Зареєстровано в Міністерстві юстиції України
10 квітня 2012 р., за № 524/20837

ОБОВ'ЯЗКОВИЙ
мінімальний асортимент (соціально орієнтованих) лікарських засобів і виробів медичного призначення для аптечних закладів

I. Лікарські засоби* (за умови їх виробництва)

1. Аденозинтрифосфорна кислота
2. Азитроміцин
3. Алохол **
4. Алтея **
5. Альтабор** та/або уміфеновір**
6. …
102. Ціанокобаламін

** Лікарські засоби наведені за міжнародними непатентованими назвами.*
*** У разі відсутності міжнародних непатентованих назв наведені загальноприйняті назви. (Документ зі змінами, внесеними згідно з Наказом Міністерства охорони здоров'я № 703 від 07.09.2012)*

Начальник Управління розвитку фармацевтичного сектору галузі охорони здоров'я ***Л.В. Коношевич***

М.І. Дземан

Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця

УДК - 616-002.582 (075.8)

САРКОЇДОЗ ОРГАНІВ ДИХАННЯ

Резюме

В статье с позиций сегодняшнего дня представлены вопросы клинической диагностики, лечения и профилактики саркоидоза органов дыхания.

Ключевые слова

Органы дыхания, саркоидоз, профилактика, лечение.

Доцільність окремого розгляду саркоїдозу органів дихання зумовлено тим, що більше, ніж у 90% випадків цього мультисистемного гранульоматозу спостерігається ураження легень і внутрішньогрудинних лімфатичних вузлів. Згідно з сучасними уявленнями, саркоїдоз – це системний і відносно доброякісний гранульоматоз невідомої етіології, при якому за первинного системного продуктивного запалення ретикулоендотеліальної системи та скупчення активованих Т-лімфоцитів (CD4+) і мононуклеарних фагоцитів у легенях утворюються несекретуючі епітеліоїдноклітинні гранульоми без некрозу й перифокального запалення з можливим їх розсмоктуванням або з утворенням фіброзу (без/чи з кальцинозом внутрішньогрудинних лімфовузлів). Синоніми (хвороба Бека, Бека саркоїд, Бен'є-Бека-Шаумана синдром, Шаумана синдром, доброякісний гранульоматоз тощо) на сьогоднішній день для визначення саркоїдозу не використовуються.

Епідеміологія

Поширеність саркоїдозу в різних країнах і різних етнічних групах коливається від 5 до 100 на 100 тис. населення. Захворювання частіше реєструється у віці 20-50 років із піком у 30-39 років, 2/3 пацієнтів – жінки. Серед близьких родичів ризик захворювання помітно вищий, ніж у популяції в цілому. Саркоїдоз рідше зустрічається в дитячому віці та у літніх людей. Найчастіше саркоїдоз виявляють фтизіатри, пульмонологи, онкологи, ревматологи, дерматологи та лікарі загальної практики. На думку більшості дослідників, офіційно опубліковані дані про поширеність саркоїдозу явно занижені. Активний скринінг саркоїдозу не здійснюється, оскільки захворювання не є контагіозним.

Етіологія та патогенез

Вважається, що саркоїдоз спричиняють зовнішні агенти в генетично схильних людей. Імовірність виникнення саркоїдозу та характер його перебігу пов'язують із генами гістосумісності HLA; генами АПФ, фактора некрозу пухлин α, рецепторів до вітаміну D тощо.

Існує 3 групи факторів, які можуть призвести до утворення гранульом:

1) бактерії, гриби та паразити;

2) продукти рослин і тварин (пилок, спори, білки);

3) сполуки металів.

Серед відомих інфекційних тригерів здійснювати постійну антигенну стимуляцію здатні мікобактерії туберкульозу, хламідії, борелії, пропіонокислі бактерії, *Helicobacter pylori*, рикетсії, бактерії з дефіцитом клітинної стінки. Описані випадки передачі саркоїдозу від донора до реципієнта при пересадженні різних органів і стовбурових клітин.

Застосування інтерферону-α при вірусному гепатиті С розглядають як можливу ятрогенну причину розвитку саркоїдозу. Його відміна призводить до спонтанного розрішення саркоїдозу.

Морфологічним субстратом саркоїдозу є гранульоматозне запалення. Морфогенез гранульоми дозволяє виділити три фази розвитку процесу: проліферативну, гранульоматозну й фіброзно-гіалінозну. Основною структурною одиницею гранульоми є макрофаг із недосконало перевареним антигенним подразником, що презентується макрофагом лімфоцитам-хелперам (CD4+) із подальшим виробленням комплексу цитокінів (ІЛ-1, ІЛ-4, ІФН-γ). Останні стимулюють трансформацію моноцитів і макрофагів в епітеліоїдні та багатоядерні гігантські клітини Пирогова-Ланхганса. Чим більше трансформованих макрофагів, тим інтенсивнішим є вироблення ІЛ-1, ІЛ-6, фактора некрозу пухлин α, що далі стимулює появу у вогнищі запалення нових моноцитів. Одночасно продукти секреції активованих лімфоцитів і макрофагів підвищують і синтетичну активність фібробластів, що запускає процеси фібротизації та обмежує вогнище запалення. У центральній зоні саркоїдної гранульоми знаходяться епітеліоїдні та гігантські клітини Пирогова-Лангханса, окремі макрофаги, гістіоцити й лімфоцити, у периферич-

ній – скупчення лімфоцитів, певна кількість вільно розміщених колагенових волокон, поодинокі макрофаги, фібробласти, плазматичні клітини. У периферичній зоні також розміщені лімфатичні й кровоносні судини синусоїдного й капілярного типу. Навколо гранульоми немає перифокального ексудативного запалення, відсутній казеозний некроз у центрі. Завершенням гранульоми є її фіброзування з характерною гіалінізацією. Процес організації починається з периферії гранульом, тому вони є чітко окресленими.

Класифікація

Згідно з МКХ-10, розрізняють саркоїдоз із внутрішньо- та екстраторакальною локалізацією:

1. Саркоїдоз легень.
2. Саркоїдоз лімфатичних вузлів (ЛВ).
3. Саркоїдоз легень із саркоїдозом ЛВ.
4. Саркоїдоз шкіри.
5. Саркоїдоз інших уточнених і комбінованих локалізацій.
6. Іридоцикліт при саркоїдозі.
7. Множинні паралічі черепних нервів при саркоїдозі.
8. Саркоїдні: артропатія, міокардит, міозит.
9. Саркоїдоз неуточнений.

Класифікацію саркоїдозу органів дихання найбільш детально розроблено Л.Г. Хоменко та співавт. (1978). Згідно з нею розрізняють:

1. Клініко-нозологічні форми:
- саркоїдоз внутрішньогрудинних ЛВ;
- саркоїдоз легень і внутріншьогрудинних лімфатичних вузлів;
- саркоїдоз легень;
- саркоїдоз органів дихання, комбінований із ураженням інших органів;
- генералізований саркоїдоз з ураженням багатьох органів.

2. Фази розвитку процесу: активна; фаза стабілізації; фаза регресії.

3. Характер перебігу процесу: абортивний; уповільнений; прогресуючий; хронічний.

4. Ускладнення:
- стеноз бронха, гіпопневматоз, ателектаз;
- дихальна й серцева недостатність тощо.

5. Залишкові зміни після стабілізації або вилікування захворювання:
- пневмосклероз;
- емфізема легень (бульозна, дифузна);
- адгезивний плеврит;
- фіброз коренів легень (із або без звапніння внутрішньогрудинних лімфатичних вузлів).

За перебігом саркоїдоз поділяють на гострий, підгострий і хронічний. Оскільки рентгенологічні стадії саркоїдозу органів дихання корелюють із його ймовірним прогнозом, то їх визначенню надається важливе значення. Відповідно до внутрішньогрудинних змін визначають 0-IV рентгенологічні стадії саркоїдозу:

Стадія 0. На рентгенограмах органів грудної клітини характерні зміни – відсутні.

Стадія I. Збільшення лімфатичних вузлів коренів легень і середостіння за відсутності змін у паренхімі легень.

Стадія II. Збільшення лімфатичних вузлів коренів легень і середостіння в поєднанні із патологічними змінами паренхіми легенів.

Стадія III. Патологія легеневої паренхіми без збільшення внутрішньогрудинних лімфатичних вузлів.

Стадія IV. Незворотний фіброз легенів.

Клініка

Клінічні прояви саркоїдозу органів дихання залежать від форми, фази його розвитку тощо. Для гострого та підгострого перебігу саркоїдозу органів дихання (до 30%) характерним є синдром Льофгрена: короткотермінові (кілька днів) підвищення температури, поліартралгія, двобічна лімфоаденопатія коренів легень, вузлова еритема (частіше в ділянці гомілок), висока ШОЕ, лейкоцитоз. У 70-80% випадків гостра форма саркоїдозу закінчується спонтанною регресією. Хронічний перебіг саркоїдозу органів дихання спостерігається в 70-90% випадків. Для нього характернішими є варіабельні клінічні прояви із ознаками ураження багатьох органів і систем: на фоні саркоїдозу внутрішньогрудинних лімфовузлів і легеневої тканини (100%) ураження печінки спостерігаються у 50-80%, селезінки – до 78%, суглобів – 25-39%, провідникової системи серця – у 10-52%, шкіри за типом вузлової еритеми – у 10%, нервової системи – у 2-5%. По мірі розвитку захворювання на тлі дисемінації в легеневій тканині з'являється задишка змішаного або інспіраторного характеру, підвищена стомлюваність, слабкість, можливим є сухий кашель, біль у грудній клітині, серцебиття. За фізикального обстеження виявляються жорстке дихання, сухі хрипи, при перкусії визначаються розширення меж середостіння та збільшення розмірів печінки й селезінки.

У половині випадків хронічного перебігу саркоїдозу зустрічається спонтанний зворотний розвиток процесу. В іншої половини за своєчасної діагностики та адекватної терапії в більшості випадків настає клінічне видужання. Загострення та рецидиви саркоїдозу органів дихання в перші 1-2 роки спостерігаються у 25-40% хворих. Прогресування захворювання зі збільшенням пневмофіброзу й емфіземи виявляється в 7-13%, летальні випадки – у 0,5-2% хворих.

Лабораторні та інструментальні дослідження

У периферичній крові хворих на саркоїдоз зазвичай спостерігається: лейкопенія, лімфопенія, підвищення ШОЕ, гіпергаммаглобулінемія,

гіперкальціємія; підвищення концентрації АПФ у сироватці крові та лаважній рідині. Для активної фази також характерною є гіперкальційурія. Виявлення в лаважній рідині відношення лімфоцитів CD4/CD8 більше 3,5 має чутливість 53% і специфічність 94%. При кожному загостренні обов'язково досліджують харкотиння або лаважну рідину на мікобактерії туберкульозу (не менш 3 зразків). Рентгенографія органів грудної клітини на етапі виявлення, а комп'ютерна томографія високої роздільної здатності (КТВРЗ) – на етапі первинного та динамічного обстеження дозволяють виявити основні променеві синдроми: внутрішньогрудинну лімфаденопатію, симптом «матового скла», синдром легеневої дисемінації, локальні тіні, фіброз і були, ущільнення плеври. Рентгенологічні стадії саркоїдозу (від 0 до IV), не відображуючи хронологічної послідовності розвитку захворювання, дають можливість прогнозувати його перебіг. Стадія 0 характеризується відсутністю змін на рентгенограмах органів грудної клітки, однак при проведенні КТВРЗ у половини пацієнтів виявляють зміни легеневої тканини. Крім того, у 20-30% пацієнтів із 0 стадією саркоїдозу вже зустрічаються порушення ФВД, а в деяких при біопсії легенів виявляють характерні гранульоми. Проте, на цій стадії малою є ймовірність прогресування хвороби. І стадія характеризується двобічним збільшенням лімфатичних вузлів коренів легень і середостіння. Класично вони розташовані в коренях, паратрахеально та в аортопульмональному вікні. Хоча на рентгенограмах зміни в легенях відсутні, у 55% випадків у цих пацієнтів при біопсії легень виявляють саркоїдозні гранульоми. КТВРЗ на цій стадії дозволяє виявити лімфаденопатію й у менш типових місцях (таких, як переднє й заднє середостіння або пахвова область, а також кальцинацію лімфатичних вузлів). І стадія нерідко обмежується тільки рентгенологічними проявами, спонтанна регресія можлива у 55-90% випадків. При II стадії на рентгенограмах поряд із двобічною лімфаденопатією в коренях легень та/або середостінні виявляють зміни паренхіми легень, які можуть бути осередковими (вузликовими), ретикулярними (сітчастими) або за типом «матового скла». Зміни розташовуються частіше в середній і верхній легеневій зонах. КТВРЗ при II стадії виявляє вогнища розміром 2-10 мм із перелімфатичним розподілом біля коренів, уздовж бронхосудинних гілок і субплеврально. Можливе злиття вогнищ. Спонтанна регресія буває в 40-70% пацієнтів із цією стадією. При III стадії мають місце ті ж зміни в паренхімі, але відсутня внутрішньогрудинна лімфаденопатія. Лише 10-20% пацієнтів із цією стадією мають шанс на спонтанну регресію. При IV стадії рентгенографія виявляє фіброзні зміни. У середніх і верхніх зонах легенів розвиваються «стільникові» зміни. Нерідко обсяг верхніх часток зменшується через їх фіброзування, відбувається втягування коренів, формування периферичних бул і кистозних змін. На цій стадії саркоїдозу обструкція дихальних шляхів може бути наслідком деформації бронхів, що спричинена грубими рубцевими змінами. Спонтанна регресія змін при цій стадії є неможливою.

При саркоїдозі є можливим ураження плеври, включаючи плевральний випіт, потовщення плеври, утворення вузлів у її листках, розвиток пнемота хілотораксу. У більшості випадків – ураження однобічне, частіше правобічне. Випіт звичайно невеликий, найчастіше це лімфоцитарний ексудат. Він може розсмоктуватися спонтанно або під впливом глюкокортикостероїдів (ГКС). Вогнища в плеврі та субплевральні були виявляють при здійсненні КТВРЗ.

Ендобронхіальне ураження є іншим характерним проявом легеневого саркоїдозу. Воно може бути підтвердженим ендобронхіальною біопсією. Можливим є розвиток бронхостенозу, що проявляється затятим кашлем, локальними хрипами та порушенням газообміну. У цьому випадку, як і через деформацію бронхів у результаті грубих рубцевих змін легеневої паренхіми, бронхоскопія виявить синдром стиснення бронхів.

Дослідження функції дихання може вже на ранніх стадіях саркоїдозу органів дихання виявити синдром обструкції дистальної частини бронхіального дерева (зниження миттєвої об'ємної швидкості – $МОШ_{50}$ та $МОШ_{75}$), пізніше зниження ЖЄЛ, ЗЄЛ і дифузійної здатності легенів – DLco. При саркоїдозі органів дихання для виявлення характерних гранульом застосовують трансбронхіальну або трансторакальну відеоторакоскопічну біопсію легень і внутрішньогрудинних лімфатичних вузлів. Проба Квейма-Зільтцбаха на сьогоднішній день практично не застосовується через відсутність стандартизованого антигену.

Якщо саркоїдоз органів дихання – комбінований з ураженням інших органів, то рентгенографія кистей рук може визначати кісткові кистозні утворення, а УЗД і КТВРЗ органів черевної порожнини – гепато- та/або спленомегалію. ЕКГ та ЕКГ-моніторинг за Холтером дає можливість діагностувати в такої категорії пацієнтів порушення ритму та провідності. МРТ-обстеження дозволяє виявити фокуси скупчень гранульом при саркоїдозі ЦНС, печінки та серця, а біопсія шкіри, печінки, периферичних лімфатичних вузлів допоможе виявити характерні гранульоми.

Диференціальний діагноз саркоїдозу органів дихання до моменту гістологічної верифікації заснований на виключенні інших захворювань, перелік яких визначається переважною локалізацією та характером процесу. Серед критеріїв діагностики саркоїдозу органів дихання на цьому етапі особливо важливими є дані рентгенографії,

томографії, комп'ютерної томографії та МРТ. При внутрішньогрудинній лімфаденопатії виключають туберкульоз, лімфоми та інші пухлини легенів і середостіння. За синдрому легеневої дисемінації виключають туберкульоз, пухлинні дисемінації, професійні захворювання, альвеоліти, ураження легень при захворюваннях системи сполучної тканини. Трансбронхіальна або трансторакальна відеоторакоскопічна біопсія легень або внутрішньогрудинних лімфатичних вузлів, біопсія шкіри, печінки, периферичних лімфатичних вузлів, які виявляють характерні гранульоми, забезпечуючи гістологічне підтвердження саркоїдозу, є кінцевим етапом його диференціальної діагностики.

Лікування

Метою лікування саркоїдозу органів дихання є запобігання його ускладненням – незворотному легеневому фіброзу та розвитку в подальшому легенево-серцевої недостатності, а за наявності супутньої позалегеневої локалізації саркоїдозу – втраті зору як наслідку ускладнень хронічного увеїту, ураженню провідникової системи серця, нефрокальцинозу при тривалій гіперкальціємії. Основним засобом лікування є глюкокортикостероїди (ГКС), що мають антипроліферативну, протизапальну дію, пригнічують формування гранульом, гальмують вивільнення цитокінів із лімфоцитів і макрофагів. Рекомендується, також, оздоровлення способу життя, виключення стресів тощо.

Потрібно мати на увазі, що при саркоїдозі можлива спонтанна регресія (20-30%). Частіше спонтанний зворотний розвиток настає при гострому саркоїдозі з ізольованим ураженням внутрішньогрудинних лімфовузлів (ВГЛВ). При легеневих формах саркоїдозу частота спонтанної ремісії не перевищує 7%. Наслідком прихованого, непомітного початку може бути незворотний прогресуючий фіброз. Тому й тактика щодо лікування хворих із саркоїдозом є диференційованою. При ізольованому саркоїдозі ВГЛВ утримуються від медикаментозного лікування або застосовують нестероїдні протизапальні засоби.

Показаннями до застосування ГКС є:

- персистуючі зміни в легенях (без тенденції до зворотного розвитку протягом 6 місяців);
- погіршення в динаміці показників зовнішнього дихання (ефект симптоматичний, рентгенологічно процес регресує мінімально);
- гіперкальціємія та гіперкальційурія;
- ураження центральної нервової системи;
- ураження серця;
- при саркоїдних змінах шкіри, очей лікування починають із місцевого застосування кортикостероїдів, за відсутності належного ефекту переходять до їх системного використання.

Дози й тривалість кортикостероїдної терапії – індивідуальні. При легеневому саркоїдозі оптимальною є початкова доза преднізолону 0,3-0,5 мг/кг маси тіла хворого (добова доза 20-40 мг), яку приймають зранку щоденно або через день. Одночасно призначають препарати калію, вітаміни, антиоксиданти, дієту з достатнім вмістом білка, обмеженням кухонної солі. Із другого місяця дозу преднізолону поступово зменшують до підтримуючої (5-10 мг). Тривалість лікування – до 12 місяців, а при поширених процесах – до 2 років. Крім системного, можливе інгаляційне введення глюкокортикостероїдів (будесоніт у добовій дозі 1600 мкг) або їх поєднання, а також послідовне призначення (протягом перших двох місяців – кортикостероїди перорально, потім будесоніт інгаляційно). При позалегеневих ураженнях інгаляційне введення кортикостероїдів є неефективним.

Хворим, в яких є протипоказання до кортикостероїдної терапії, застосовують делагіл по 15 мг/кг маси або плаквеніл протягом 25 місяців. Слід зазначити, що передчасне припинення лікування, або швидке зменшення дози препаратів може стати причиною загострення хвороби.

Розроблені також інші режими терапії, які передбачають поєднане застосування дещо нижчих доз глюкокортикоїдів з іншими препаратами (делагілом, вітаміном Е), делагілу з вітаміном Е, НПЗП з вітаміном Е, а також монотерапія вітаміном Е або імуномодулятором ербісолом. На сьогоднішній день усі ці режими є менш ефективними, ніж класичний режим лікування глюкокортикостероїдами. Але зважаючи на те, що ербісол є імуномодулятором який безпосередньо здатний активувати макрофаги, його все ширше починають застосовувати в лікуванні саркоїдозу органів дихання. При хронічному саркоїдозі після курсу глюкокортикоїдів застосовують метотрексат або комбіновану терапію глюкокортикоїдами, метотрексатом і гідроксихлорохіном для досягнення оптимальної протизапальної та антифібротичної дії. Антифібротичною дією володіє також пентоксифілін. Його призначення вважають доцільним при гострому саркоїдозі.

Усі препарати, які застосовують для лікування саркоїдозу можуть спричинити небажані побічні ефекти, тому лікування проводять під ретельним контролем лікаря. Зокрема, тривала кортикостероїдна терапія може спричинити загострення низки фонових захворювань, стати причиною так званого «стероїдного» туберкульозу. Тому, в осіб із позитивними реакціями на туберкулін, посттуберкульозними змінами в легенях разом із глюкокортикоїдами призначають профілактично ізоніазид по 5 мг/кг маси тіла.

Слід зазначити, що останніми роками дещо змінився перебіг саркоїдозу. Рідше спостерігають спонтанну регресію, почастішали рецидиви, стало більше хворих із позитивною реакцією на туберкулін. Складною проблемою є терапія паці-

єнтів із супутньою патологією – у таких випадках із успіхом можуть застосовуватись екстракорпоральні методи лікування. Плазмафорез рекомендований хворим із гормональною залежністю, поганою переносимістю гормонів, що зумовлена цукровим діабетом, виразковою хворобою шлунка та дванадцятипалої кишки тощо. Проводять 2-5 процедур з інтервалом у 5-8 днів. За сеанс видаляють від 110 до 1200 мл плазми та, як заміну, уводять ізотонічний розчин хлористого натрію або реополіглюкіну. Окрім плазмафорезу, при лікуванні хворих на саркоїдоз застосовують лімфоцитофорез та екстракорпоральну модифікацію лімфоцитів, суть якого полягає в дробовому виділенні з 1,5-2 л крові центрифугату, що містить 0,8-2,5 млрд лімфоцитів і подальшій їхній інкубації з 30-60 мг преднізолону (з розрахунку 30 мг преднізолону на 1-1,5 млрд лімфоцитів) у термостаті протягом 2 годин при температурі 37 °С. Ціль методу – створення в малому обсязі (300-450 мл) центрифугату дуже високої концентрації преднізолону й за рахунок цього – найбільш повного насичення рецепторів лімфоцитів ГКС. Крім цього, методика дозволяє в процесі проведення операції видаляти із судинного русла до 1 л плазми. Відшкодування рідини здійснюється фізіологічним розчином або реополіглюкіном. Курс лікування складається з 3 процедур з інтервалом у 7 днів.

Загалом, правильно спланована та своєчасно розпочата терапія саркоїдозу є досить ефективною не менше, ніж у 90% хворих. При хронічних дифузних ураженнях – ефективність значно нижча. Хворі на саркоїдоз легень повинні знаходитися під наглядом у протитуберкульозному диспансері в спеціальних групах обліку протягом 2 років. Хворі з хронічним перебігом саркоїдозу легень спостерігаються протягом усього життя.

Критерії та орієнтовні строки ТВП

Хворі на саркоїдоз легень є тимчасово непрацездатними (ТНП):

- на період встановлення діагнозу й визначення тактики лікування при первинному виявленні захворювання;
- при рецидиві захворювання після курсу лікування;
- при загостренні саркоїдозу хронічного перебігу.

Тривалість ТВП визначається, у першу чергу, ефективністю лікування. Як правило, тривалість ТВП складає:

- при саркоїдозі внутрішньогрудинних лімфатичних вузлів в активній фазі, при гострому, підгострому або безсимптомному початку й абортивному перебігу, на фоні адекватної терапії – 2-4 місяці;
- при саркоїдозі внутрішньогрудинних лімфатичних вузлів хронічного перебігу без прогресування при адекватній терапії – 4-6 місяців;
- при саркоїдозі легень і внутрішньогрудинних лімфатичних вузлів в активній фазі, абортивного перебігу, без ускладнень – 4-6 місяців;
- при саркоїдозі легень і внутрішньогрудинних лімфатичних вузлів, хронічного перебігу, без прогресування – 4-8 місяців.

Критерії відновлення працездатності:

- стабілізація процесу при абортивному перебігу саркоїдозу легень і внутрішньогрудинних лімфатичних вузлів;
- стабілізація процесу або уповільнення перебігу хронічного саркоїдозу внутрішньогрудинних лімфатичних вузлів;
- стабілізація або вилікування при абортивному перебігу саркоїдозу внутрішньогрудинних лімфатичних вузлів.

Протипоказані види й умови праці:

- робота з впливом несприятливих метеорологічних факторів, тривалої інсоляції ультрафіолетовим опроміненням;
- робота, пов'язана з вдиханням пилу, газів;
- тяжка фізична праця при розвитку легеневої недостатності (ЛН) I ст.;
- фізична робота середньої тяжкості, розумова праця зі значним мовним навантаженням, а також роботи, які виконуються переважно стоячи, пов'язані з тривалою ходьбою, на конвеєрі при розвитку ЛН II ст.

Показання для направлення на МСЕК:

- ТВП > 4 місяців, при сприятливому прогнозі, частіше за все, при пізній діагностиці захворювання й ефективному лікуванні для продовження терміну тимчасової непрацездатності з метою доліковування;
- ТВП > 4 місяців, при саркоїдозі легень і внутрішньогрудинних лімфатичних вузлів при ЛН I, II ст., якщо хворі працюють у протипоказаних умовах праці й потребують переведення на роботу по іншій професії, більш низької кваліфікації або зменшення об'єму виробничої діяльності.

Стандарти обстеження при направленні хворих на МСЕК:

1. Лабораторні обстеження:

- клінічний аналіз крові;
- загальний аналіз сечі;
- біохімічне дослідження крові (СРБ, білок і білкові фракції, електроліти, кислотно-основний баланс і гази крові, сіалові кислоти, мукопротеїди, β-ліпопротеїди, загальний холестерин);
- загальний аналіз харкотиння;
- посів харкотиння на флору та її кількісна оцінка й визначення чутливості бактеріальної флори до антибіотиків та антисептиків;
- аналіз харкотиння на БК.

> При первинному направленні на МСЕК:

- результати біопсії лімфовузла, бронха тощо з цитологічним і гістологічним дослідженням;

- цитограма бронхоальвеолярного лаважу.

2. Обов'язкові інструментальні та променеві обстеження:

- дослідження функції зовнішнього дихання (спірографія або пневмотахометрія);
- ЕКГ;
- визначення тиску в ЛА непрямими методами;
- рентгенограма й томограма грудної клітки.

Медико-соціальна експертиза й критерії груп інвалідності. Працездатними визнають хворих:

- із саркоїдозом внутрішньогрудинних лімфатичних вузлів при абортивному або хронічному перебігу, за відсутності виражених ускладнень, із хорошим ефектом лікування, які працюють у непротипоказаних умовах праці;

- із саркоїдозом легень і внутрішньогрудинних лімфатичних вузлів при абортивному або хронічному перебігу без прогресування процесу, за відсутності виражених ускладнень захворювання й протипоказань у роботі.

III група інвалідності визначається хворим:

- із саркоїдозом легень і внутрішньогрудинних лімфатичних вузлів прогресуючого перебігу з розвитком фіброзних змін і ЛН I-II ст.;

- із саркоїдозом органів дихання з ураженням інших органів і помірним порушенням функції – при необхідності переведення хворих на роботу по іншій професії, більш низької кваліфікації.

II група інвалідності визначається хворим:

- із саркаїдозом легень прогресуючого або хронічного перебігу в активній фазі;

- із саркоїдозом органів дихання з ураженням інших органів і розвитком виражених ускладнень (ЛН II-III ст., НК II ст., ХНН II-III ст.).

I група інвалідності визначається хворим:

- із саркоїдозом органів дихання з ураженням інших органів і розвитком виражених ускладнень (ЛН III ст. і НК II-III ст., ЛН II-III ст. і ХНН III-IV ст.) у зв'язку з потребою хворих у постійному сторонньому догляді.

Реабілітація хворих на саркоїдоз органів дихання здійснюється шляхом раннього виявлення захворювання, адекватного лікування протягом тривалого часу, своєчасного виявлення та лікування інфекційних захворювань органів дихання. При цьому, за сприятливого прогнозу доцільним є продовження лікування при тимчасовій непрацездатності понад 4 місяці. Після клінічного вилікування протягом 2 років проводиться спостереження в протитуберкульозному диспансері.

Література

1. *Борисов С. Е. Диагностика и лечение саркоидоза органов дыхания /, И. П. Соловьева, В. П. Евфимьевский и др. // Пробл. туберкулеза. — 2003. — № 6. — С. 51-64.*
2. *Визель А. А. Проблема лечения саркоидоза: повод для дискуссии и проведения контролируемых исследований / А.А.Визель, М.Э.Гурылёва, Е.А.Визель // Клин. Микробиол. и Антимикроб. Химиотер. —2004. — № 6. — С. 232-242.*
3. *Клінічний протокол надання медичної допомоги хворим на Саркоїдоз. Наказ МОЗ України № 626 від 08.10.2007р.*
4. *Поддубный А. Ф. Клиническая и лабораторная диагностика саркоидоза // Здоровье Укр. — 2000. — № 11. — С. 8-11.*
5. *Фещенко Ю. І. Саркоїдоз органів дихання: сучасний стан проблеми /Ю. І.Фещенко, Л. М.Процик, Ю. О.Чередник //Український пульмонологічний журнал. 2006, № 3, С. 5-10.*
6. *Шмелев Е. И. Саркоидоз //Атмосфера. Пульмонология и аллергология. — 2004. — № 2. — С. 3-10.*
7. *Baughman R. P. Sarcoidosis / R. P.Baughman, E.Lower, R.Du Bois // Lancet. – 2003. – № 361. – P. 1111-1118*
8. *Wu J. J. Sarcoidosis / J. J.Wu, K. R. Schiff // Am. Fam. Physician. — 2004. —Vol. 70. — N 2. — P. 312-322.*

THE SARCOIDOSIS OF THE RESPIRATORY SYSTEM

M.I. Dzeman

Summary

Clinical recognition, treatment and prevention of the sarcoidosis of the respiratory system are submitted in the article state-of-the-art.

О.В. Выговская
С.А. Крамарев
В.О. Дорошенко
И.В. Шпак

Национальный медицинский университет им. А.А. Богомольца

УДК 616-022.7:578.825.13]-053.2-02-092-085

ИНФЕКЦИОННЫЙ МОНОНУКЛЕОЗ ЭПШТЕЙНА-БАРР ВИРУСНОЙ ЭТИОЛОГИИ У ДЕТЕЙ: ВОПРОСЫ ЭТИОЛОГИИ, ПАТОГЕНЕЗА, ИММУНОГЕНЕЗА, ЛЕЧЕНИЯ

Резюме

В работе рассмотрены вопросы этиологии, патогенеза, иммуногенеза инфекционного мононуклеоза у детей, проанализированы данные литературы по его лечению, представлены результаты собственных исследований по изучению состояния иммунитета при инфекционном мононуклеозе Эпштейна-Барр вирусной этиологии у детей, а также данные собственного опыта лечения инфекционного мононуклеоза с включением пробиотиков.

Ключевые слова

Инфекционный мононуклеоз, Эпштейна-Барр вирус, дети, лечение, препараты интерферонов, ациклические нуклеозидные аналоги, иммуногенез, иммунная дисфункция, иммунная недостаточность, пробиотики.

На сегодня в Украине, остро стоит проблема инфекционного мононуклеоза (ИМ), возникающего в условиях наследственно обусловленного и/или приобретенного иммунодефицита, действия неблагоприятных факторов внешней среды, постоянных малых доз ионизирующего излучения, употребления продуктов питания, содержащих гормоны, антибактериальные препараты, генномодифицированные составляющие, повышенной заболеваемости на рецидивирующую патологию ЛОР-органов, ЖКТ, острые респираторные заболевания (ОРЗ), разнообразной аллергопатологии.

Нужно отметить, что в настоящее время регистрируемые случаи этого заболевания не отображают истинное состояние уровня заболеваемости, так как вне учета остаются многочисленные инаппарантные легкие клинические формы, случаи, вызывающие у врачей сомнения и не регистрируемые как ИМ. Часто врачи выставляют диагноз ИМ, только при типичной клинической картине и наличии специфических изменений в общем анализе крови в виде атипичных мононуклеоров или «вироцитов». Но, к сожалению, в современных условиях, а особенно у детей первых трех лет жизни и подростков, это заболевание не имеет типичной клинической картины [1, 17, 21, 27].

Клинически ИМ проявляется длительной лихорадкой, системной лимфаденопатией, острым тонзиллитом, аденоидитом, гепатомегалией, спленомегалией, характеризуется гематологическими изменениями в виде лейкоцитоза или лейкопении, лимфоцитоза, моноцитоза, наличия специфических клеток – атипичных мононуклеаров или вироцитов [17, 21].

В 90-95% случав ИМ вызывается вирусом Эпштейна-Барр (ВЭБ) [8, 25, 27].

При серонегативном ВЭБ ИМ этиологическим фактором заболевания может быть цитомегаловирус (CMV), вирус герпеса 6, 7 типа (HV6, HV7), вирус герпеса ½ типа (HSV½), аденовирус, вирус краснухи, гепатита А и В, вирус иммунодефицита человека (HIV), toxoplasma gondii и др. [21, 27].

ИМ многие традиционно считают лимфопролиферативным заболеванием доброкачественного характера, протекающим циклически. По длительности течения ИМ выделяют: острое течение заболевания – до 3 мес., затяжное – от 3 до 6 мес., хроническое – более 6 мес.

В историческом плане можно выделить основные вехи в изучении ИМ:

- 1885 г. – Н.Ф. Филатов – «идиопатическое воспаление лимфатических желез»;
- 1889 г. – немецкий врач Пфейффер – «железистая лихорадка»;
- 1920 г. – американские ученые T. Sprunte и F. Evans – «инфекционный мононуклеоз»;
- 1932 г. – американские врачи Bunnell и Paul выявили гетерофильные антитела в крови больных ИМ;
- 1961 г. – международный съезд инфекциони-

стов – термин «инфекционный мононуклеоз» стал общепризнанным;
- 1964-65 гг. – английский вирусолог M.A. Epstein и канадский – Y.M. Barr выделили вирус из тканевых культур больных с лимфомой Berkitta;
- 1968 г. – ВЭБ признан возбудителем ИМ;
- 1980-е гг. – возбудителем ИМ признан ЦМВ;
- 1990-е гг. – возбудителями ИМ признаны HV6 типа, HSV½ типа, toxoplasma gondii и др. герпесвирусы;
- 2000-е гг. – изучение иммунопатогенеза ИМ [1, 15, 17, 21].

Современный подход к определению ИМ: синдромокомплекс, соответствующий картине острого ИМ – неспецифическая клинически манифестная реакция ретикулоэндотелиальной системы на инфекционный процесс, этиологически обусловленный различными вирусами семейства *Herpesviridae* (EBV, CMV, HV6 типа, HSV½ типа и др.), вирусом иммунодефицита человека (HIV), аденовирусами, бактериальными инфекциями (иерсиниозы), паразитарными инвазиями (токсоплазмоз) [17, 21].

ВЭБ относится к семейству вирусов герпеса, обладает тропизмом к различным клеткам, но основной мишенью для него являются В-лимфоциты и дендритные клетки, несущие на себе рецептор CD21 (или CR2 – рецептор для C3d компонента системы комплемента). Кроме В-лимфоцитов, могут поражаться Т-лимфоциты и натуральные киллеры (NK-клетки), моноциты/макрофаги, нейтрофилы, эпителий слизистой носоглотки, протоков слюнных желез и др. [16, 23, 26].

После внедрения в геном В-клеток ВЭБ приобретает возможность длительно персистировать в организме. Этому способствуют множественные механизмы ускользания вируса от иммунного ответа хозяина, что в большинстве случаев приводит к формированию латентной пожизненной инфекции [14, 25, 27]. Однако, при отсутствии адекватного контроля со стороны основных факторов противовирусного иммунитета – цитотоксические Т-лимфоциты (ЦТЛ), натуральные киллеры (NK-клетки), Th1-зависимые механизмы иммунного ответа – возможна неконтролируемая пролиферация В-лимфоцитов, которая может приводить к малигнизации ВЭБ-инфицированных клеток с развитием лимфопролиферативных заболеваний [1, 2, 9, 14].

Исход инфекционного процесса при ИМ определяют как свойства возбудителя, так и особенности иммунной реактивности ребенка. При этом возбудитель заболевания служит основным положительным регулятором иммунного ответа. Если он удален из организма, то иммунный ответ прекращается путем апоптоза – запрограммированной клеточной гибели клеток иммунной системы, активированных в процессе иммуногенеза [19, 26]. Если же возбудитель продолжает длительно персистировать в организме, развивается хроническая инфекция, часто сопровождающаяся развитием иммунопатологических процессов с последующим развитием иммунной дисфункции и вторичного иммунодефицитного состояния [15, 23, 25].

Основную роль в контроле над ВЭБ играют специфические цитотоксические Т-лимфоциты-CD8+, а также NK-клетки, Т-хелперы – CD4+ лимфоциты и система интерферона. Под действием этих факторов иммунокомпетентным пациентам удается ограничить экспансию вируса в организме человека, вызвать гибель большинства ВЭБ-инфицированных клеток (В-лимфоцитов и эпителиоцитов слизистой ротоглотки) и переход вируса в латентное состояние [19, 23, 27].

Особенности клинического течения и исходы ИМ формируются в зависимости от характера иммунного ответа – клеточного-Тх1-подобного или гуморального-Тх2-подобного [17, 19, 26]. Контроль за распространением ВЭБ в организме человека осуществляется вначале на доиммунном этапе, в основном системой интерферона и NK-клетками, а затем, в первую очередь, CD8+, ЦТЛ. Кроме того, CD4+ клетки также участвуют в элиминации ВЭБ [2, 11]. Одним из механизмов этого процесса является стимуляция Fas-FasL-опосредованного апоптоза инфицированых ВЭБ В-лимфоцитов [19, 23]. При естественном течении инфекции инфицированные ВЭБ клетки экспрессируют на наружной мембране Fas-рецептора (CD95), активация которого запускает каскад внутриклеточных реакций, приводящих клетку к апоптозу. Специфические Т-лимфоциты – CD4+, CD8+ – способны экспрессировать активатор этого рецептора — Fas-лиганд (FasL) [19, 26]. При благоприятном течении ИМ по мере снижения вирусной и антигенной нагрузки большая часть активированных Т-лимфоцитов, выполнивших свою функцию, также погибает по механизму апоптоза, а остальные превращаются в клетки памяти [19, 23]. Определенный вклад в защиту от ВЭБ вносит и гуморальный иммунитет. При ИМ образуются нейтрализующие антитела к различным вирусным антигенам, которые блокируют проникновение вируса в чувствительные к нему клетки и элиминируют вирус из внеклеточного сектора [16, 25, 27]. У большинства иммунокомпетентных людей первичное инфицирование ВЭБ в виде ИМ заканчивается клиническим выздоровлением. При этом вирус остается в организме человека пожизненно. Эффективный иммунный ответ предупреждает в будущем активацию и клиническую манифестацию ВЭБ-инфекции. При ИМ эффективная защита и элиминация ВЭБ достигается лишь при трансформации Т-хелперного ответа в сторону Тх1-типа [16, 17, 21, 23].

Эффективный иммунный ответ при ИМ,

согласно данным литературы, проявляется повышением содержания CD3+-, CD4+-, CD8+-, CD16+-лимфоцитов, CD20–лимфоцитов, уровня IgA, IgM и IgG, активацией поздних этапов (HLA-DR) апоптоза (CD95), уровня α-IFN, γ-IFN, IL-1β и фактора некроза опухоли TNF-α [16, 17, 27].

При эффективном иммунном ответе, по данным некоторых авторов, количество CD4+-, CD8+-, CD16+- и CD25+-лимфоцитов соответствует уровню у здоровых детей, количество CD3+Т-лимфоцитов снижается, уровень IgG снижен, уровень ЦИК соответствует возрастным показателям, значения спонтанной хемилюминесценции нейтрофилов несколько повышены, а индуцированной хемилюминесценции повышены значительно [21].

При тяжелой форме ИМ отмечается снижение в сыворотке крови уровней IFN-γ, IFN-α [17, 26].

Согласно данным, полученными нами, при эффективном иммунном ответе, приводящем в дальнейшем к выздоровлению, у 18,9% обследованных в острый период ИМ отмечалась активация клеточного и гуморального звена иммунитета, проявившаяся: увеличением уровня эксперессии CD3+-лимфоцитов в 1,5 раза, CD4+ – в 2,7 раз, CD7+ – в 2,6 раз, CD16+ – в 2,9 раза, CD25+ (IL-2) – в 5,5 раз, CD45RA+ – в 4,8 раза, CD95+ (Fas) – в 9,8 раз, CD20+ – в 3,9 раза, CD22+ – в 7 раз, и повышением уровня экспрессии мембранных иммуноглобулинов – mIgM – в 3,5 раза, а mIgD – в 2,6 раз ($p<0,01$). У 21,7% обследованных отмечалась умеренная активация клеточного звена и умеренная недостаточность гуморального звена иммунитета – повышение уровня экспрессии кластеров дифференцировки – CD3+ в 1,6 раз, CD7+ – в 2,2 раза, CD8+ – в 4 раза, CD16+ – в 2,4 раза, CD25+ (IL-2) – в 3,7 раза, CD45RA+ – в 1,9 раза, CD95+ (Fas маркера) – в 4,1 раза ($p<0,05$). Уровень экспрессии CD4+ был снижен в 2,4 раза, CD20+ – в 4,5 раза, CD22+В – в 1,9 раз ($p<0,05$). Уровень экспрессии мембранных иммуноглобулинов mIgA был снижен в 2,7 раза, mIgG – в 2,8 раза ($p<0,05$).

При эффективном иммунном ответе в остром периоде ИМ в последующем у большинства иммунокомпетентных детей после перенесенной первичной инфекции формируется напряженный противовирусный иммунитет, на фоне которого вирус не проявляет активности. Это состояние расценивается как «клиническое» выздоровление [4, 8, 27]. При катамнестическом наблюдении за такими детьми рецидивы ИМ у них не развиваются, вероятность перехода инфекции в хроническую форму составляет до 15-25 % случаев [1, 12].

При ИМ у детей, по данным многих исследователей, отмечается дисбаланс иммунологических показателей, указывающий на формирование иммунной дисфункции с выраженной депрессией клеточного иммунитета; дисиммуноглобулинемией – снижением содержания IgG, IgA, повышением содержания IgM; слабой системной продукцией IFN-γ, IFN-α, TNF-α; повышением уровня IL-6, IL-10; повышением количества циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) [16, 17, 23, 27].

Депрессия клеточного звена иммунного ответа, согласно данным литературы, характеризуется резким дисбалансом клеток, с преобладанием снижения содержания CD3+, CD4+, CD8+, CD16+, CD-25+, CD4/CD8, снижением функциональной активности фагоцитов [17, 23].

Иммунная дисфункция, выявленная у части больных в остром периоде ИМ приводит к нарушению процесса саногенеза и неблагоприятному течению заболевания, развитию рецидивирующих, хронических форм ВЭБ-инфекции, ВЭБ-ассоциированных лимфопролиферативных заболеваний и аутоиммунной патологии [14, 16, 17, 25].

В наших исследованиях в остром периоде ИМ у 40,5% пациентов мы выявили иммунную дисфункции, проявившуюся угнетением клеточного звена и усилением гуморальных механизмов иммунного ответа – снижение уровня экспрессии основних дифференцировочных маркеров лимфоцитов: CD3+ – в 1,9 раза, CD4+ – в 3,6 раз, CD7+ – в 2 раза, CD8+ – в 1,9 раза, CD16+ – в 1,8 раза, CD25+ (IL-2) – в 2,1 раза, CD45RA+ – в 2,2 раза, CD95+ (Fas маркера) – в 2,4 раза и повышение уровня экспрессии CD20+ – в 3,5 раза, CD22+ – в 6,2 раза, mIgA и mIgG – в 3,6 раза, mIgM – в 7,7 раза, mIgD – в 6,6 раза ($p<0,05$).

У 18,9% мы отмечали недостаточность клеточного и гуморального звеньев иммунитета: снижение уровня экспрессии всех дифференцировочных маркеров CD Т- и В-лимфоцитов от 1,5 до 4,5 раза и уровня всех мембранных имуноглобулинов (mIg) от 1,8 до 3,3 раза ($p<0,05$).

Дефицит факторов защиты в острой фазе инфекции является причиной развития осложнений или затяжного течения инфекционного мононуклеоза [17, 25, 27]. По мнению многих авторов, главным фактором нарушения элиминации ВЭБ с развитием в дальнейшем хронической рецидивирующей ВЭБ-инфекции в дебюте болезни является слабая активация синтеза провоспалительных цитокинов TNF-α, IL-8, IFN-γ при усиленной продукции IL-4 [17, 19]. Проявлением иммунодефицитного состояния у больных ИМ ВЭБ этиологии, по данным многих авторов, является нарушение продукции цитокинов [19]. При этом было показано, что у детей, не получающих противовирусной терапии, доминирует Th2 тип иммунного ответа, что свидетельствует о склонности к формированию хронического течения инфекционного процесса [17, 19].

В настоящее время не существует четких критериев, по которым можно было бы прогнозировать исход ИМ. Основной целью лечения ИМ, кроме инволюции симптомов заболевания, является перевод острой стадии ВЭБ-инфекции в латент-

ную и, тем самым, снижение риска развития хронической ВЭБ-инфекции и ассоциированных с ней патологических состояний – лимфопролиферативных болезней (лимфомы, лимфогранулематоз, назофарингеальная карцинома, лейкоплакия языка, лейкоплакия слизистых ротовой полости, рак желудка, рак кишечника, рак шейки матки и др.), аутоиммунных заболеваний (СКВ, васкулит, ревматоидный артрит, синдром Шегрена, НЯК, синдром Альцгеймера и др.) и синдрома хронической усталости в будущем [1, 12, 14, 15].

Непрерывность, длительность и преемственность лечебных мероприятий при ИМ на этапах «стационар-поликлиника», под контролем клинико-лабораторных показателей – это залог успешного лечения. Базисная терапия ИМ включает охранительный режим, симптоматическое лечение. По показаниям назначают антибактериальные препараты, противогрибковые средства [7, 17, 21, 22]. Наличие тонзиллита часто является показанием для назначения антибиотиков (АБ) [18, 22]. Однако, воспалительный процесс в миндалинах при ИМ часто носит «асептический» характер и проявляется катаральным тонзиллитом. В этом случае антибиотики не показаны. Их следует назначать только при присоединении и бактериальной инфекции, проявляющейся в сохранении в течении 3 и более суток выраженных воспалительных изменений со стороны общего анализа крови у детей с явлениями лакунарного или некротического тонзиллита [22].

В тех случаях, когда возникает необходимость назначения АБ, следует помнить, что аминопенициллины (ампициллин, амоксициллин и препараты, которые их содержат) противопоказаны из-за высокого риска развития экзантемы [4, 7]. С учетом вероятной бактериальной флоры (гемофильная палочка, стафилококк, пиогенный стрептококк, кандиды) назначаются цефалоспорины 1-3-го поколений, современные макролиды. Противогрибковые препараты показаны при подозрении на грибковую этиологию тонзиллита [5].

В некоторых случаях при ИМ показан метронидазол. Показанием к использованию препарата служит наличие в клинической картине заболевания некротической ангины или ангины, сопровождающейся гнилостным запахом изо рта. В этом случае с большой долей вероятности в поражении миндалин участвуют анаэробные бактерии [22].

Большинство клинических симптомов ИМ связано с иммунопатологическим процессом в организме больного. В основе этого процесса лежит периферическая экспансия, в первую очередь, ВЭБ-специфических цитотоксических лимфоцитов (ЦТЛ) – CD8+ клеток и их действие на инфицированные ВЭБ клетки (главным образом, В-лимфоциты и эпителиоциты ротоглотки). Это состояние сопровождается выбросом большого количества провоспалительных цитокинов и, как следствие, развитием синдрома системного воспалительного ответа, клинически проявляющегося лихорадкой, интоксикацией и воспалительными изменениями в общем анализе крови. Под действием ЦТЛ развивается асептическое воспаление в органах и тканях, в которых сконцентрированы ВЭБ инфицированные клетки, с соответствующей клинической манифестацией в виде тонзиллита, аденоидита, системной лимфаденопатии [21, 22].

В связи с описанным выше, при тяжелых формах ИМ, протекающих с выраженной лимфопролиферативной реакцией, обструкцией дыхательных путей, неврологическими и гематологическими проявлениями (тяжелая тромбоцитопения, гемолитическая анемия) целесообразно применение глюкокортикостероидов (ГКС) [11, 22]. В остальных случаях ГКС не должны назначаться, т.к., с одной стороны, это может потенцировать развитие онкологических заболеваний в будущем, а с другой стороны, ВЭБ вызывает различную по степени выраженности и продолжительности иммуносупрессию, которая может усугубиться применением ГКС [22].

Знание циклов развития ВЭБ-инфекции в организме ребенка необходимо для решения вопроса о показаниях к назначению противовирусной терапии и ее характера.

В зависимости от типа жизненного цикла, ДНК вируса может быть представлена в двух формах: линейной и в виде эписомы. Обе эти формы реплицируются в ядре клетки хозяина. При продуктивной (литической) инфекции, когда идет активная репликация ВЭБ с разрушением инфицированной клетки (если вирус ее покидает), ДНК вируса имеет линейную структуру. Такой тип репликации ВЭБ имеет место при острой ВЭБ-инфекции и активации хронической ВЭБ-инфекции [14, 23].

Молекулярной основой латентной инфекции является эписома. В этом случае ДНК вируса замкнута в кольцо. Такой тип генома характерен для ВЭБ-инфицированных В-лимфоцитов [14]. Даже при первичном инфицировании вирусом В-лимфоцитов, в них, практически, не развивается литический тип репликации, а изначально ДНК вируса замыкается в эписому и в последующем воспроизводится в таком виде синхронно с пролиферацией инфицированной клетки [23]. Поэтому гибель инфицированных ВЭБ В-лимфоцитов связана не с опосредованным вирусом цитолизом, а с действием факторов противовирусного иммунитета, в первую очередь – цитотоксических Т-лимфоцитов [16, 23].

При цитолитической репликации маркерами ВЭБ-инфекции являются: вирусная ДНК-полимераза; фактор процессинга; хеликаза; примаза; рибонуклеотид редуктазы; тимидинкиназа; вирусный капсидный антиген (viral capsid

antigen – VCA); ранний антиген (Epstein-Barr early antigen – EBEA); шесть ядерных антигенов (Epstein-Barr nuclear antigen – EBNA): EBNA-1, -2, -3A, -3B, -3C и LP (leader protein); три латентных мембранных протеина (latent membrane protein – LMP): LMP-1, -2A и -2B и другие суперантигены ВЭБ [23]. Наличие фермента тимидинкиназы объясняет возможность эффективного подавления цитолитического типа репликации вируса такими противовирусными препаратами, как ациклическими нуклеозидными аналогами (АНА), подавляющими активность ДНК-полимеразы ВЭБ [6, 10, 13]. Особенностью их действия является то, что эти препараты представляют собой неактивную форму пролекарства, которая превращается в активную форму путем монофосфорелирования под действием вирусных киназ, а затем под действием уже клеточных («хозяйских») ферментов переходит в трифосфатную форму и нарушает синтез вирусной ДНК. Оказалось, что ВЭБ имеет два фермента, которые потенциально способны вызывать активацию этих нуклеозидных аналогов. Это – тимидинкиназа (продукт гена BXLF-1) и протеинкиназа (продукт гена BGLF-4) [6, 13]. Решающим моментом, определяющим возможность эффективного применения препаратов АНА, является то, что эти ферменты синтезируются только при литическом (линейной форме) цикле развития вируса и не образуются при латентном (эписомальной форме) цикле развития. Поэтому ожидать эффекта от противовирусных препаратов с указанным механизмом действия можно только на этапе активной продуктивной вирусной пролиферации, то есть в остром периоде заболевания в начальные термины или при реактивации инфекции [10]. Уровень свободной ДНК вируса в крови прямо коррелирует с тяжестью ИМ и сопровождается нарастанием вирусной нагрузки с нарастанием тяжести заболевания. Согласно данным литературы, предполагается, что одной из возможных причин перехода острой ВЭБ-инфекции в хроническую форму является высокая вирусная нагрузка при острой инфекции [14, 25, 27]. Следовательно, возможно, что уменьшение вирусной нагрузки в крови при ИМ может уменьшить вероятность перехода инфекции в хроническую форму развития ВЭБ-ассоциированной В-клеточной лимфопролиферации у иммунокомпрометированных пациентов с ИМ [14, 26, 27].

У детей, имеющих эффективный тип иммунного ответа, нет необходимости в назначении противовирусных препратов. Им достаточно симптоматической терапии. При тяжелых формах ИМ, даже с эффективным типом иммунного ответа, необходимо назначать противовирусные препараты в виде АНА (ацикловир, валацикловир) или препаратов интерферонов (ИФН). Препараты интерферонов показаны, в первую очередь, при тяжелых формах ИМ, так как у большинства больных с тяжелой формой ИМ в сыворотке крови уровни IFN-γ, IFN-α снижены. АНА у больных с тяжелыми формами ИМ показаны при нормальном или повышенном уровне IFN-γ, IFN-α. Препараты интерферонов также показаны детям, первых 3-х лет жизни, больных ИМ, и подросткам, так как у большинства детей в эти возрастные периоды ИМ протекает тяжело. Кроме того, препараты ИФН показаны детям с ИМ в анамнезе, у которых отмечаются повторные эпизоды ОРЗ, рецидивирующий тонзиллит, аденоидит.

У детей, имеющих иммунную дисфункцию и иммунную недостаточность при ИМ, показано применение в остром периоде заболевания комбинированной противовирусной терапии с одновременным использованием АНА и препаратов интерферона [17, 19, 22, 26]. Такая терапия направлена на предупреждение развития хронической формы заболевания и возникновения ВЭБ-ассоциированных лимфопролиферативных заболеваний и аутоиммунной патологии.

Вопрос о назначении индукторов ИФН при ИМ требует дальнейшего изучения, так как имеются единичные работы, свидетельствующие о том, что у большинства больных в остром периоде заболевания уровни IFN-γ, IFN-α в сыворотке крови не изменены, при этом нарушено их выделение из лифоцитов в плазму крови [18]. Поэтому, бесконтрольное, рутинное назначение индукторов ИФН у детей с ИМ на сегодня является неоправданым.

Иммуномодуляторы при ИМ не рекомендуются, в связи с онкогематологической активностью ВЭБ, которая может потенцироваться иммуномодуляторами и приводить к развитию онкогематологических заболеваний в будущем [14].

Учитывая то, что слизистая оболочка кишечника обеспечивает первую линию противоинфекционной защиты и во многом предопределяет формирование адекватного иммунного ответа, целесообразным при ИМ является назначение пробиотиков, независимо от степени тяжести заболевания и иммунного статуса пациента [3, 24].

Основными эффектами пробиотиков, обосновывающие их применение при инфекционном мононуклеозе ВЭБ этиологии являются:

- индукция синтеза интерферонов, цитокинов, иммуноглобулинов, комплимента, пропердина, лизоцима;
- активация клеточного звена иммунитета, фагоцитарной активности нейтрофилов и гуморального иммунитета;
- стимуляция местного иммунитета (макрофаги, sIgA, колицины, лизоцим, перекись водорода);
- способность пробиотиков к перехвату и выведению вирусов, благодаря феномену молекулярной мимикрии и наличию рецепторов, приобретенных от эпителия микроорганизма;

- поддержание иммуннокомпетентных клеток в состоянии субактивации [3, 20, 24].

Нами проведена в течении последних пяти лет работа по изучению клинической эффективности и переносимости отечественного мультипробиотика симбитер при ИМ у детей. Полученные данные показывают, что назначение мультипробиотика при ИМ имеет выраженную клиническую эффективность, проявляющуюся уже через 14 дней от начала лечения в более быстром исчезновении интоксикационного синдрома, лихорадки и острого тонзиллита и влияет на уровень вирусной активности уже через 1 месяц от начала лечения. У детей, получавших при ИМ вместе с базисной терапией мультипробиотик, через один месяц от начала лечения анти-ВЭБ IgM VCA были обнаружены у 72% больных, ДНК ВЭБ в крови – у 66,6%, в то время как у детей, получавших лишь базисную терапию, в 93% и 71,4% случаев соответственно [20].

Литература

1. *Cohen J. I., Kimura H., Nakamura S., Ko Y.-H., Jaffe E. S. Epstein-Barr virus-associated lymphoproliferative disease in non-immunocompromised hosts: a status report and summary of an international meeting, 8–9 September 2008 // Ann Oncol. 2009 September; 20 (9): 1472–1482.*
2. *Craig M.V.,Clare N., Skar J.L., Banks P.M. T-cell lymphoma and virus-associated hemophagocytic syndrome // Am.J.Clin.Pathol.; 1992; 97: 189-94.*
3. *Erickson KH, Hubbard NE. Probiotic immunomodulation in health and disease. J Nutr. 2000; 130: 403S–409S*
4. *Foerster J. Infectious mononucleosis. In: Lee. Wintrobe's Clinical Hematology. 10 th ed. 1999: 1926–1955.*
5. *Fota-Markowcka H. et al. Profile of microorganisms isolated in nasopharyngeal swabs from the patients with acute infectious mononucleosis // Wiad. Lek. 2002; 55; 3–4: 150–157.*
6. *Furman P. A., de Miranda P., St. Clair M. H. et al. Metabolism of acyclovir in virus-infected and uninfected cells. Antimicrob // Agents Chemother. 1981; 20: 518–524.*
7. *Gershburg E., Pagano J. S. Epstein-Barr infections: prospects for treatment // Journal of Antimicrobial Chemotherapy. 2005; 56; 2: 277–281.*
8. *Glenda C. Faulkner, Andrew S. Krajewski and Dorothy H. CrawfordA The infectious mononucleosis and outs of EBV infection // Trends in Microbiology. 2000; 8: 185–189.*
9. *Kawa K. Epstein-Barr virus-associated diseases in humans // Inf. J. Hematol.; 2000; 71: 108-117.*
10. *Meerbach A. et al. Inhibitory effects of novel nucleoside and nucleotide analogues on Epstein-Barr virus replication // Antivir. Chem. Chemother. 1998; 9; 3: 275–282.*
11. *Roy M., Bailey B., Amre D. K. et al. Dexamethasone for the treatment of sore throat in children with suspected infectious mononucleosis: a randomized, double-blind, placebo-controlled, clinical trial // Archiv Pediatric Adolescent Med. 2004; 158: 250–254.*
12. *Thracker E. L., Mirzaei F., Ascherio A. Infectious mononucleosis and risk for multiple sclerosis: a metaanalysis // Ann. Neurol. 2006; 59; 3: 499–503.*
13. *Van der Horst C., Joncas J., Ahronheim G. et al. Lack of effect of peroral acyclovir for the treatment of acute infectious mononucleosis // J Infect Dis. 1991; 164: 788–792.*
14. *Блохина Е.Б. Роль латентной инфекции, вызванной вирусом Эпштейна-Барр, в развитии лимфопролиферативных заболеваний // Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. - 2003. - Т.2. - № 3. - С. 65-70.*
15. *Глей А.І. Хронічні форми Епштейн-Барр вірусної інфекції //Клінічна імунологія. Алерголгія. Інфектологія. – 2009. – № 2. – С. 69-71.*
16. *Епштейн-Барр вірусна інфекція. Імунопатогенез. Клініка. Лікування. //Методичні рекомендації. Під редакцією В.Є. Казмірчук. - Київ. - 2004. - 28 с.*
17. *Иванова В.В., Камальдинова Э.Г., Левина А.С. Инфекционный мононуклеоз: тактика терапии больных с нелегким течением заболевания /Информационное письмо для педиатров. - Санкт-Петербург. - 2004. - 24 с.*
18. *Иванова В.В., Родионова О.В., Александрова Н.В., Железникова Г.Ф. Принципы иммуномодулирующей терапии у детей после перенесенного инфекционного мононуклеоза. Интернациональный журнал иммунореабилитации, М. - Т.4, №1. - 2002. - С. 126*
19. *Иммунология вирусных инфекций у детей. Учебное пособие /под ред. Н.В. Скрипченко. - СПб., 2011. - 40 с.*
20. *Крамарьов С.О., Виговська О.В., Палатна Л.О. Ефективність застосування мультипробютиків групи Симбітер у комплексному лікуванні хронічної активной Епштейна-Барр вірусної інфекції у дітей //Современная педиатрия. - 2008. - N 1. - С. 140-145.*
21. *Краснов В.В. //Инфекционный мононуклеоз. Клиника, диагностика, современные принципы лечения. Сб.ст. - Санкт-Петербург-Нижний Новгород. - 2003. – 44 с.*
22. *Кудин А.П. Лечение Эпштейн-Барр вирусной инфекции у детей //http://www bsmu.by*
23. *Кудин А.П., Романовская Т.Р., Белевцев М.В. Состояние специфического иммунитета при инфекционном мононуклеозе у детей // http://www bsmu.by*
24. *Мазанкова Л.Н., Чеботарева Т.А., Майкова И.Д. Пробиотики и иммунитет (концепция иммунобиологической терапии) //Consilium medicum. Экстравыпуск. - 2007. - С. 16-19.*
25. *Малашенкова И.К., Дидковский Н.А., Сарсания Ж.Ш. и др. Клинические формы хронической Эпштейн-Барр-вирусной инфекции: вопросы диагностики и лечения // Лечащий врач. - 2003. - № 9. - С.32-38.*
26. *Противовирусгная терапия инфекционных болезней детского возраста: Сборник научных статей /Под редакцией М.Г. Романцова, Т.В. Сологуб. - М., 2006. - 84 с.*
27. *Симованьян Э. Н., Денисенко В. Б., Бовтало Л. Ф., Григорян А. В. Эпштейна–Барр-вирусная инфекция у детей: современные подходы к диагностике и лечению // Лечащий Врач. 2007. - № 7. - С. 36-41.*

EBV INFECTIOUS MONONUCLEOSIS IN CHILDREN: ETIOLOGY, PATHOGENESIS, IMMUNOGENESIS, TREATMENT

O.V. Vygovskaya, S.A. Kramarev, V.O. Doroshenko, I.V. Shpak

Summary

The article deals with the etiology, pathogenesis, immunogenesis of infectious mononucleosis in children, analyzes the literature on the treatment of infectious mononucleosis in children, presents the results of authors research on the state of immunity EBV infectious mononucleosis in children, the results the treatment of infectious mononucleosis with the inclusion of probiotics.

Keywords

Infectious mononucleosis, Epstein-Barr virus, children, treatment, interferon, acyclic nucleoside analog, immunogenesis, immune dysfunction, immune deficiency, probiotics.

І.Г. Палій
С.В. Заїка
Парік Сундер Лал
А.О. Артеменко

Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова

УДК 616.36-002

ЖОВЧНОКАМ'ЯНА ХВОРОБА – ОСОБЛИВОСТІ РОЗПОВСЮДЖЕННЯ ТА ШЛЯХИ ПРОФІЛАКТИКИ

Резюме
Статья посвящена проблеме желчнокаменной болезни и функциональных расстройств желчевыводящих путей. Проведена оценка распространенности желчнокаменной болезни и дискинезий желчевыводящих путей, а также показаны общие факторы риска возникновения функциональных расстройств желчевыводящих путей и желчнокаменной болезни. Рассмотрены преимущества назначения растительных фитопрепаратов в лечении функциональных расстройств желчевыводящих путей и профилактике желчнокаменной болезни.

Ключевые слова
Функциональные расстройства желчевыводящих путей, желчнокаменная болезнь, холецистит, фитопрепараты.

Захворювання жовчовивідних шляхів займають провідне місце серед функціональної патології шлунково-кишкового тракту [1, 5]. Так, за даними популяційних досліджень, розповсюдженість функціональних розладів жовчовивідних шляхів складає від 10 до 20% серед усієї патології шлунково-кишкового тракту із тенденцією до прогресування в пацієнтів молодого віку [14, 20]. Враховуючи широку розповсюдженість та актуальність цієї групи захворювань, у Римському консенсусі III (2006 рік) виділена окрема рубрика яка стосується етіології, ланок патогенезу, особливостей клінічної картини, критеріїв постановки діагнозу та лікування функціональних розладів жовчовивідних шляхів. У висновках Римського консенсусу III відзначається, що пошук причин виникнення дискінезії жовчовивідних шляхів та розробку нових підходів до лікування необхідно продовжувати [22].

Слід зауважити, що та велика увага, яка приділяється вивченню проблеми функціональних розладів жовчовивідних шляхів, пов'язана, перш за все, із жовчнокам'яною хворобою (ЖКХ), захворюваність на яку стрімко збільшується як у світі, так і в Україні й становить, за даними різних досліджень, 10-13% [2, 6, 15, 18, 19].

Так, нами були проаналізовані результати ультразвукових досліджень органів черевної порожнини у хворих, яким проводилась ультразвукова діагностика органів черевної порожнини в центрі первинної медико-санітарної допомоги №2 (ЦПМСД №2) м. Вінниці з 2008 по 2012 рік (рис. 1). Отримані дані ми порівняли із відповідними результатами 2005 року [13].

Установлено, що, якщо у 2005 році за результатами УЗД було виявлено ЖКХ (I-III стадії) у 3,39% обстежених пацієнтів, то у 2008 році ЖКХ діагностувалась вже у 8,2% обстежених, а починаючи з 2009 року ЖКХ діагностувалась у межах 10% від обстежених хворих (2009 – у 10%, 2010 – 10,9%, 2011 – 10,5%, 2012 – 9,8%). При цьому ультразвукові ознаки дискінезії жовчного міхура та жовчовивідних шляхів за умов відсутності ЖКХ були виявлені у 2008 році в 6,2% обстежених пацієнтів,

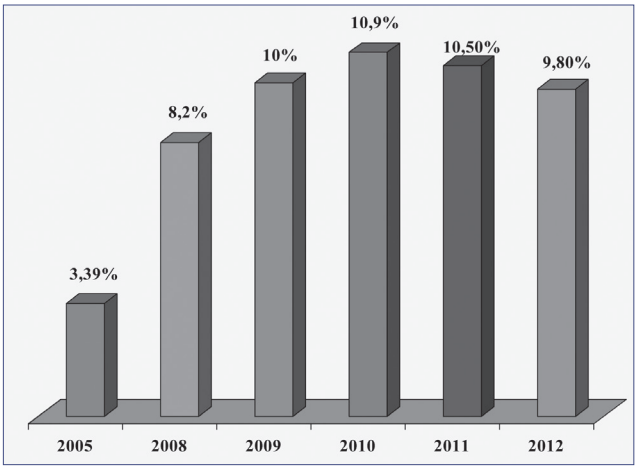


Рис. 1. Динаміка виявлення жовчнокам'яної хвороби у хворих, яким проводилась ультразвукова діагностика органів черевної порожнини на базі центру ПМСД №2 м. Вінниці

у 2009 році – у 6,67%, у 2010 році – у 7%, у 2011 – у 7,12%, а у 2012 – у 6,98% хворих, тоді як у 2005 році дискінезія жовчного міхура та жовчовивідних шляхів діагностувалась у 4,83% обстежених.

Слід відзначити, що, за віковим розподілом пік захворюваності ЖКХ припадає на 51-60 років і є відносно незмінним протягом 2005-2012 років. Так, у 2005 році пацієнти віком 51-60 років склали 26,1% хворих, у 2010 – 30,51%, а в 2012 частка осіб цього віку становила 30,15% усіх випадків ЖКХ (рис. 2).

Констатуючи зростання кількості хворих із патологією жовчного міхура, не можна не наголошувати на факторах ризику виникнення холециститу та дискінезій жовчовивідних шляхів, таких як: спадковість, перенесений вірусний гепатит та інфекційний мононуклеоз, сепсис, кишкові інфекції із затяжним перебігом, лямбліоз кишечника (важливим чинником є те, що лямблії потрапляють у жовчний міхур тільки в тому випадку, коли там вже йде запальний процес), синдроми мальдигестії та мальабсорбції, ожиріння (збільшення маси жиру тіла на 1 кг призводить до приросту екскреції холестерину печінкою на 20 мг за добу й, відповідно, до перенасичення жовчі холестерином), малорухливий спосіб життя, поєднаний із нераціональним харчуванням (зловживання жирною їжею, консервованими продуктами промислового виробництва, мала кількість клітковини в харчовому раціоні); гемолітичні анемії; стійкий, нез'ясованого генезу, субфебрилітет (при виключенні інших вогнищ хронічної інфекції носоглотки, легень, нирок, а також туберкульозу та гельмінтозів). Виявлення у хворого типових «міхурових симптомів» у комбінації із 3-4 факторами ризику дозволяє запідозрити холецистопатію й проводити цілеспрямований діагностичний пошук [4, 5, 14, 23].

Слід зазначити, що утворення та виділення жовчі регулюється як фізико-хімічними, так і гормональними механізмами. Відомо, що при підвищенні тиску в жовчних протоках, секреція жовчі зменшується, а при досягненні тиску 35 см вод. ст. (норма 15-20 см вод. ст.) – повністю припиняється секреція білірубіну та води.

Утім, провідна роль у стимуляції холерезу належить холецистокініну та секретину. Виділення холецистокініну клітинами APUD-системи дванадцятипалої кишки стимулюють жири, олії та смажені продукти, власна жовч, рослинні ефірні олії. Секретин стимулює секрецію води електролітів і бікарбонатів епітелієм біліарних і панкреатичних протоків і потенціює ефекти холецистокініну. Основними стимуляторами виділення секретину є хлористоводнева кислота, жири, жовчні кислоти, а також рослинні алкалоїди та стероли [9].

Жовчний міхур виконує резервуарну функцію для печінкової жовчі, крім того, у ньому продовжуються процеси інтенсивної реабсорбції води та виділення в жовч секрету слизових залоз. Під час міжтравного періоду міхурова жовч стає нейтральною або слабкокислою, питома вага – 1,01, відносна в'язкість – 1,3-5,4. Заповнення жовчного міхура після його повного скорочення у відповідь на прийом їжі відбувається протягом 120-180 хв.

У процесі згущення в жовчному міхурі жовч завжди стає більш насиченою холестерином. Водночас, нормальне відношення жовчних кислот і достатня кількість фосфатидилхоліну сприяють створенню високорозчинних міцел холестерину. При зменшенні холатохолестеринового коефіцієнту (у нормі він становить 25) і/або збільшення молярного співвідношення холестерин/фосфатидилхолін до критичних значень у жовчі починають превалювати везикули холестерину над міцелами холестерину. Везикули холестерину можуть об'єднуватись між собою із утворенням рідких кристалів холестерину із подальшою можливістю переходу в справжні кристали холестерину та випадінням осаду [9, 23].

Збільшення секреції холестерину гепатоцитами одночасно призводить до зменшення виділення жовчних кислот – розвивається біліарна недостатність і, відповідно, зменшується розчинність холестерину в жовчі. За добу із холестерину печінка синтезує близько 500 мг нових жовчних кислот навзамін тих, які були виведені із калом (близько 5% загальної кількості жовчних кислот).

Цей метаболічний шлях є основним не тільки для синтезу жовчних кислот, але й для утилізації надлишку холестерину, оскільки він призводить до утилізації 80% холестерину, що циркулює в плазмі крові [9, 23].

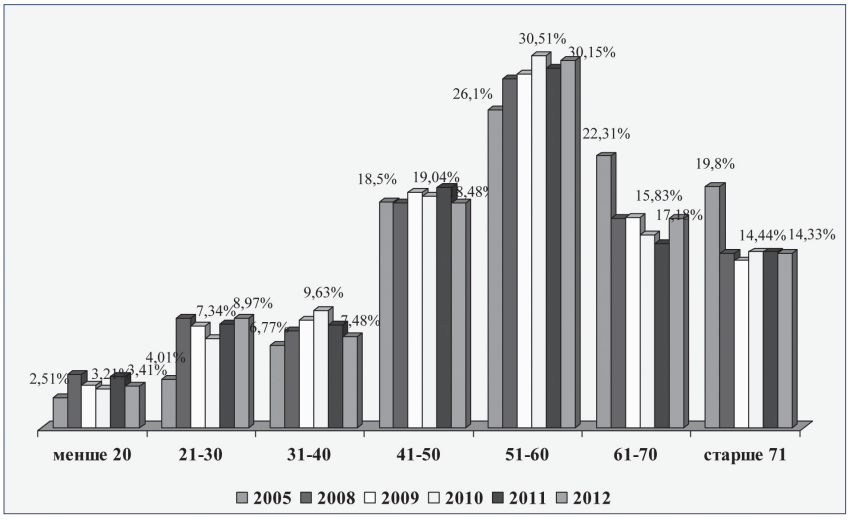


Рис. 2. Віковий розподіл хворих на ЖКХ

Іншим важливим чинником, який може призводити до розвитку порушень моторики жовчовивідних шляхів і збільшення літогенних властивостей жовчі, є порушення кишкової мікрофлори, що виявляється як у пацієнтів із дискінезіями жовчовивідних шляхів, так і у хворих на ЖКХ (I-II стадії).

За результатами аналізу посівів калу у 29 хворих із гіпокінезом жовчного міхура, нормальний пейзаж мікробної флори не був виявлений нами в жодному випадку. Найбільш часто спостерігались такі порушення біоценозу товстої кишки:

- збільшення кількості КУО/г гемолізуючої *E. Coli*, що зустрічалось у посівах 11 (37,92%) хворих;
- зменшення кількості КУО/г біфідобактерій, яке було виявлено у 7 (24,14%) пацієнтів;
- поєднання збільшення кількості гемолізуючої *E. Coli* та зменшення кількості КУО/г лактобактерій (констатовано у 6 (20,7%) хворих);
- зменшення кількості КУО/г лактобактерій і надмірний бактеріальний ріст слабкоферментативної *E. Coli* (визначено у 5 (17,24%) пацієнтів) [12].

Особливої ваги виявлені порушення набувають у контексті того факту, що протеолітична та клостридіальна мікрофлора товстої кишки синтезує дезоксихолеву кислоту, яка відповідає за збільшення літогенних властивостей жовчі. Її концентрація знаходиться в динамічній рівновазі між процесами синтезу та руйнації, які забезпечуються мікрофлорою товстої кишки.

Вважається, що протеолітична мікрофлора товстої кишки (*E. Coli* зі зміненими властивостями) посилює синтез 7α-дегідроксилази. Збільшення активності цього ензиму призводить до надмірного утворення дезоксихолевої кислоти, яка, всмоктуючись у кров, підвищує літогенні властивості жовчі, а також стимулює синтез холестерину в печінці, сприяючи насиченню ним жовчі [4, 14].

Крім того, протеолітична мікрофлора товстої кишки пригнічує ріст цукролітичної мікрофлори, особливо біфідум- та лактобактерій, що заважає знешкодженню вже синтезованої дезоксихолевої кислоти. Біфідум- і лактобактерії, синтезуючи декон'югази, утворюють важкорозчинний осад жовчних кислот, і, таким чином, опосередковано зменшують усмоктування холестерину. У випадку зменшення кількості біфідум- і лактобактерій, відбувається надмірне всмоктування холестерину в кров із подальшим потраплянням його в жовчний міхур, що також спричиняє певному впливу на літогенні властивості жовчі. При цьому зменшується холатохолестериновий коефіцієнт, який є основним показником визначення літогенності жовчі [4, 14].

Діагностика функціональних розладів жовчовивідних шляхів базується на виключенні органічної патології цих органів, яка має аналогічну клінічну симптоматику [4, 14, 15]:

- скарги та анамнез захворювання (слід відзначити, що доволі часто в сім'ї хворих вже є пацієнти з патологією гепато-біліарної системи);
- результати ультразвукового обстеження органів черевної порожнини;
- результати ретроградної холецистохолангіографії та комп'ютерної томографії гепатопанкреатобіліарної зони;
- результати дуоденального зондування із подальшим мікроскопічним і біохімічним дослідженням складу жовчі;
- результати клінічних і біохімічних показників крові;
- результати копрологічного дослідження.

У більшості випадків, за наявності характерних скарг у хворих, ми отримуємо можливість підтвердити діагноз функціональних розладів жовчовивідних шляхів і хронічного холециститу за результатами ультразвукового дослідження й багатофазного дуоденального зондування.

На даний час у розпорядженні лікарів-практиків є такі міжнародні ультразвукові критерії діагностики хронічного холециститу [5, 14, 15, 21]:

- потовщення та ущільнення стінок жовчного міхура > 3 мм або розшарування стінки жовчного міхура;
- сонографічний симптом Мерфі;
- збільшення розмірів жовчного міхура більше ніж на 5 мм від верхньої межі вікової норми або його зменшення («зморщений жовчний міхур»);
- наявність тіні від стінок жовчного міхура;
- наявність паравезикальної ехонегативності;
- сладж-синдром.

Залежно від ультразвукової картини біліарний сладж класифікують за такими типами [7]:

1-й тип – завись гіперехогенних часток, що виявляються у вигляді крапкових, поодиноких або множинних гіперехогенних утворень, які не дають акустичної тіні й легко зміщуються при зміні положення тіла;

2-й тип – ехонеоднорідна жовч із наявністю згустків – діагностується у випадку виявлення поодиноких або множинних ділянок підвищеної щільності з чіткими або розмитими контурами, які розташовані по задній стінці жовчного міхура, зміщуються, не дають акустичної тіні;

3-й тип – «замазкоподібна жовч» – ехонеоднорідна жовч із згустками різної щільності, зміщується, не дає акустичної тіні, в окремих випадках наявний ефект ослаблення проведення ультразвукової хвилі за згустком.

Значну роль у діагностиці патології порушень гепатобіліарної зони має багатофазне дуоденальне зондування, яке дозволяє не тільки встановити ті чи інші порушення роботи сфінктерного апарату жовчовивідних шляхів і моторики жовчного міхура, але й отримати жовч для мікроскопічного та бактеріологічного дослідження [4, 14, 15]:

Серед основних напрямків лікування хворих на функціональні порушення жовчовивідних шля-

хів виділяють [4, 15, 17]:

- дотримання дієтичних рекомендацій;
- нормалізацію процесів регулювання жовчотворення;
- санацію джерела патологічних рефлексів на м'язи та жовчні протоки;
- лікування дискінезії залежно від типу дискінетичного розладу;
- усунення диспептичних проявів, характериних для прогресування дискінетичних розладів;
- усунення невротичних розладів.

Провідну роль у лікуванні пацієнтів із функціональною патологією жовчовивідних шляхів відіграють жовчогінні препарати.

Призначаючи препарати цієї фармакологічної групи слід пам'ятати, що існує низка застережень щодо їх використання [3]: вони можуть провокувати посилення диспептичних явищ; є протипоказаними при біліарній обструкції та захворюваннях печінки, які супроводжуються явищами холестазу; можуть провокувати послаблення випорожнень тощо.

Ми поділяємо думку Губергріц Н.Б. і Чекмана І.С., що в практичній роботі при лікуванні функціональних розладів жовчовивідних шляхів найбільш доцільним є використання класифікації жовчогінних препаратів, яка розроблена Скакуном М.А. та Губергріц А.Я (1971 р.) і доповнена Ціммерманом Я.С. [3]:

I. Препарати, які стимулюють утворення жовчі (холеретики, холесекретики):

1. Препарати, які збільшують секрецію жовчі гепатоцитами (справжні холеретики).
2. Хімічно синтезовані препарати.
3. Препарати рослинного походження.
4. Препарати, які збільшують секрецію жовчі за рахунок водного компоненту (гідрохолеретики).

II. Лікарські засоби, які стимулюють відтік жовчі в дуоденум:

1. Препарати, які підвищують тонус жовчного міхура та знижують тонус біліарних сфінктерів (холекінетики).
2. Препарати, які знижують тонус жовчного міхура й ліквідують тонус біліарних сфінктерів:

- периферичні М-холінолітики;
- міотропні спазмолітики;
- холеспазмолітики рослинного походження.

III. Препарати для пероральної літолітичної терапії:

1. Препарати жовчних кислот (урсодезоксихолева кислота);
2. Препарати, які містять органічні розчинники.

Як видно із класифікації жовчогінних препаратів, багатогранну дію на жовчний міхур та жовчовивідні шляхи мають жовчогінні засоби рослинного походження. На відміну від справжніх і синтетичних холеретиків, вони спричиняють більш м'який фармакологічний ефект, що дозволяє їхнє використання в тих випадках, коли протипоказані інші жовчогінні препарати, наприклад, при загостренні хронічного панкреатиту, синдромі подразненої товстої кишки із діарейним проявами, функціональній шлунковій диспепсії [4, 7, 9].

Багатогранна дія рослинних жовчогінних обумовлена їх хімічним складом. Зокрема, вони включають в себе різні ефірні олії, смоли, біофлавоноїди, терпіни, глікозиди, дубильні речовини, фітонциди, гіркоти тощо [8, 9, 11, 24].

За рахунок цих речовин ми отримуємо холеретичний ефект, який реалізується через безпосередню стимуляцію гепатоцитів до жовчовиділення; опосередковану дію через збільшення синтезу інтестинальних гормонів, а саме холецистокініну та збільшення осмотичної фільтрації рідини й електролітів у жовчні капіляри [8, 10, 11].

Крім жовчогінного ефекту для рослинних препаратів характерним є також і гепатопротекторний ефект [16, 25].

Таким чином, рослинні холеретики не просто збільшують об'єм жовчі, але й впливають на її хімічний склад, збільшуючи вміст жовчних кислот, зменшуючи таким чином літогенність жовчі та профілактуючи утворення конкрементів.

Наявність у складі рослинних жовчогінних засобів фітонцидів і дубильних речовин дозволяє одночасно із жовчогінною дією отримувати помірний бактерицидний ефект як у жовчному міхурі й жовчовивідних шляхах, так і в просвіті кишечнику. Наслідком такої дії жовчогінних препаратів рослинного походження є зменшення надмірного утворення дезоксихолевої кислоти, що, таким чином, призводить до додаткового ефекту – нормалізації обміну жовчних кислот у просвіті товстої кишки [4, 8].

Крім того, низка рослин (півонія лікарська, трава менірану, аденосматіс голубий) крім жовчогінної дії чинять позитивний вплив на вегетативну нервову систему, розлади якої мають місце в пацієнтів із функціональними порушеннями жовчного міхура та жовчовивідних шляхів [10, 11, 24, 25].

Слід відзначити, що в лікувальній практиці вкрай рідко використовується монотерапія тією або іншою рослиною. Це пов'язано з тим, що одні рослини чинять переважно холеретичну дію, інші – бактерицидну, треті мають переважно спазмолітичну дію. За цих умов, у лікуванні таких розладів доцільно використовувати комбіновані фітотерапевтичні препарати [8].

Однак певною проблемою у використанні рослинних препаратів є той факт, що при застосуванні їх у вигляді відварів і настоянок складним стає питання їх стандартизації за складом діючих речовин. У цих умовах, для отримання бажаної фармакологічної дії та уникнення низки побічних ефектів від призначення фітопрепаратів, доцільно використовувати стандартизовані комбінації рослинних препаратів, які мають сталий склад діючої речовини рослинного походження.

Таким чином, проблема функціональних розладів жовчовивідних шляхів є актуальною в контексті профілактики жовчнокам'яної хвороби. Використання комбінованих фітотерапевтичних препаратів, які мають жовчогінну, спазмолітичну, бактерицидну та седативну дію є перспективним напрямком лікування функціональних розладів жовчовивідних шляхів і запобігання розвитку жовчнокам'яної хвороби в цієї групи хворих.

Висновки та перспективи дослідження

1. У м. Вінниці впродовж 2005-2012 років спостерігається зростання захворюваності на жовчнокам'яну хворобу, яка корелює зі збільшенням частоти виявлення функціональних розладів жовчовивідних шляхів.

2. Перспективним напрямком досліджень у цій сфері є вивчення лікувальної дії комплексних фітотерапевтичних препаратів із холеретичною, спазмолітичною та антибактеріальною дією у хворих на функціональні порушення жовчовивідної системи з метою профілактики розвитку жовчнокам'яної хвороби.

Литература

1. *Бабак О.Я., Фадєєнко Г.Д., Фролов В.М., Пересадін М.О., Сидорова В.С. Показники клітинної ланки імунітету у підлітків, хворих на хронічний некалькульозний холецистит, при застосуванні комбінованої терапії // Сучасна гастроентерол. - 2010. - №3(53). - С. 12-17.*
2. *Бацков С.С, Иноземцев С.А., Ткаченко Е.И. Болезни желчного пу зыря и поджелудочной железы (новое в диагностике и лечении) // С-Пб.: Стройлеспечать, 1996. - С. 15-16; 27-32.*
3. *Губергриц Н.Б., Чекман И.С., Голубова О.А. Особенности желчегонных средств: от состава к клиническому применению // Сучасна гастроентерол. - 2007. - №6(38). - С. 72-78.*
4. *Дегтярева И.И. Заболевания органов пищеварения. - Киев: „Демос", 2000. – 321 с.*
5. *Звягинцева Т.Д., Шаргород И.И. Билиарный сладж: состояние проблемы // Сучасна гастроентерол. - 2010. - №4(54). - С. 101-105.*
6. *Ильченко А.А. Желчнокаменная болезнь \\Леч. Врач. -2004. - №4. - С. 27-32.*
7. *Ильченко А.А., Делюкина О.В. Клиническое значение билиарного сладжа // Consilium medicum (прил. «Гастроэнтерология»). - 2005. - № 2. - С. 26-32.*
8. *Кархут В.В. Жива аптека. - К.: Здоров'я, 1992. – 309 с.*
9. *Лейшнер У. Практическое руководство по заболеваниям желчных путей. - М.: ГЭОТАР-МЕД, 2001. - 264 с.*
10. *Лікарські рослини: Енциклопедичний довідник / Відп. ред. А.М. Гродзінський. - К.: Видавництво «Українська Енциклопедія» ім М.П. Бажана, Український виробничо-комерційний центр «Олімп», 1992. - 554 с.*
11. *Мамчур Ф.І. Довідник з фітотерапії. 2-ге вид., перероб та доп. - К.: Здоров'я, 1986. - 280с.*
12. *Палій І.Г., Заїка С.В., Бурка Н.М. Клініко-мікробіологічне вивчення ефективності ентеролу в пацієнтів із дисфункцією біліарного тракту // Здоров'я України XXI сторіччя. - 2005. - №6 (115). - С. 30.*
13. *Палій І.Г., Заїка С.В., Яcько Л.П. Актуальність ранньої діагностики жовчокам'яної хвороби в амбулаторних умовах // Здоров'я України XXI сторіччя. - 2007. - №2 (159). - С. 51.*
14. *Полунина Т.Е. Хронический холецистит // Медицинский вестник. - 2007. - №3 (388). - С. 48-57.*
15. *Рациональная фармакотерапия заболеваний органов пищеварения \\ Рук-во для практикующих врачей. Под ред. В.Т.Ивашкина. Серия для практикующих врачей. - М: «Литтерра», 2003. - Т. 4. - С. 362-363.*
16. *Харченко Н.В. Природні біоантиоксиданти та печінка // Сучасна гастроентерол. - 2007. - №6(38) .- С. 79-84.*
17. *Чернова В.М. Функціональні розлади біліарного тракту: клініка, діагностика, підходи до лікування // Сучасна гастроентерол. - 2009. - №1(45). - С. 113-116.*
18. *Шерлок Ш., Дули Дж. Заболевание печени и желчных путей // Прак. рук.: Пер. с англ. / Под ред. З.Г.Апросиной, НА.Мухина. - М.: ГЭОТАР-МЕД, 2002. – 676 с.*
19. *Щербініна М.Б., Бабець М.І. Епідеміологічний аналіз поширеності та захворюваності на жовчнокам'яну хворобу в Україні // Охорона здоров'я України. – 2008. - №1(29). - С. 67-71.*
20. *Щербініна М.Б., Гладун В.М. Біліарна патологія у молодому віці: медико-соціальна характеристика пацієнтів // Новости медицины и фармации.- 2010. - №19(342). - С. 14-15.*
21. *Щербініна М.Б., Закревська О.В., О.Г. Байбуз та ін. Оптимізація діагностики холестерозу жовчного міхура // Сучасна гастроентерол. - 2007.- №5(37). - С. 4-9.*
22. *Behar J., Corazziari E., Guelrud M., Hogan W. et al. Functional gallbladder and sphincter of Oddi disorders // Сучасна гастроентерол. - 2007. - №1(33). - С. 94-109.*
23. *Dowling R.H. Review: pathogenesis of gallstones // Aliment Pharmacol Ther. - 2000. - №14 (Suppl). - P. 39–47.*
24. *Levy C., et al. "Use of herbal supplements for chronic liver disease." Clin. Gastroenterol Hepatol. - 2004. - №2(11) . – С. 947-56.*
25. *Stickel F., et al. «Herbal medicine in the treatment of liver diseases.» Dig. Liver Dis. - 2007. - №39(4) . – С. 293-304.*

CHOLELITHIASIS - FEATURES THE OF SPREAD AND WAYS OF PREVENTING

I.G. Paliy, S.V. Zaika, Sunder Paric, A.O. Artemenko

Summary

The article is devoted to the problem of cholelithiasis and functional disorders of the bile passages. The prevalence of cholelithiasis and biliary dyskinesia and has been measured. The overall risk factors of functional disorders of the bile passages and biliary disease has also been showed. The advantages of the destination plant herbal preparations in the treatment of functional disorders of the bile passages and the prevention of gallstone disease has been studied.

Keywords

Functional disorders of the bile passeges, cholelithiasis, cholecystitis.

ПЕРСПЕКТИВИ ЗАСТОСУВАННЯ СУЧАСНОГО НАТУРАЛЬНОГО ГЕПАТОПРОТЕКТОРА ПРИ НЕАЛКОГОЛЬНОМУ СТЕАТОГЕПАТИТІ В ПОЄДНАННІ З ХРОНІЧНИМ БЕЗКАМ'ЯНИМ ХОЛЕЦИСТИТОМ

Н.Б. Губергріц
П.Г. Фоменко
О.О. Голубова
Г.М. Лукашевич

Донецький національний медичний університет ім. М. Горького

УДК 616.36–002/.004–085.244

Резюме

У статті наведено огляд терапевтичних ефектів компонентів натурального гепатопротектора Сирину: розторопші, артишоку, лимонника китайського, інозиту, холіну, метіоніну, таурину. Автори обгрунтували доцільність застосування препарату при неалкогольному стеатогепатиті в поєднанні з хронічним безкам'яним холециститом і провели власне дослідження, результати якого підтвердили ефективність Сирину при цій патології.

Ключові слова

Розторопша, артишок, лимонник, інозит, холін, метіонін, таурин, Сирин.

Лікує хвороби лікар, але виліковує природа.
Гіппократ

Неухильне зростання захворюваності на гострі та хронічні гепатити в усьому світі, у тому числі в Україні, стимулює розробку та вивчення ефективності гепатопротекторів. 80% гепатопротекторів, які застосовуються в клінічній практиці, мають рослинне походження, тобто є фітогепатопротекторами [6, 7]. Це, безумовно, не випадково. Фітогепатопротектори мають цілу низку переваг перед синтетичними препаратами [2, 24, 25, 29].

По-перше, фітогепатопротектори дозволяють дотримуватися основного принципу лікування патології печінки – зведення до мінімуму екзотоксичних впливів [8]. Метаболізм усіх без винятку синтетичних препаратів відбувається в печінці, причому в переважній більшості випадків – за участю системи цитохрому Р450. Це часто порушує метаболізм не тільки самого синтетичного гепатопротектора, але й паралельно призначуваних лікарських засобів. Простіше кажучи, «примушуючи» хвору печінку метаболізувати синтетичний засіб, можна як погіршити стан печінки, так і призвести до порушення метаболізму гепатопротектора та інших лікарських засобів. Фітогепатопротектори більш споріднені людському організму, тому забезпечують максимальне щадіння печінки [6, 8].

По-друге, фітогепатопротектори, як правило, володіють не однією, а одночасно цілою низкою фармакологічних властивостей (окрім власне гепатопротекторної, – антимікробною, протизапальною, спазмолітичною, жовчогінною, антиоксидантною, імуномодулюючою тощо). Тобто, фітогепатопротектори впливають одразу на декілька патогенетичних ланок захворювання печінки, а в низці випадків і супутньої патології [11, 22].

По-третє, фітогепатопротектори володіють більшою біодоступністю, у зв'язку з чим випадки передозування, непереносимості, побічних ефектів є відносно рідкісними. Водночас, максимальне накопичення діючих речовин (наприклад, силібініну) саме в гепатоцитах дозволяє максимально реалізувати терапевтичні ефекти препаратів [6, 11].

По-четверте, «м'якість» дії, безпека, гарне перенесення дозволяють призначати фітогепатопротектори в амбулаторних умовах дітям і літнім пацієнтам.

По-п'яте, біологічно активні речовини в рослинних препаратах містяться в оптимальних кількостях і відношеннях, потенціюючи одна одну, легко засвоюються організмом, є засобами і патогенетичної, і симптоматичної терапії [17].

По-шосте, лікувальний ефект при призначенні фітогепатопротекторів відрізняється стійкістю, хоча й досягається протягом тривалішого часу, ніж при терапії синтетичними засобами. Це обгрунтовує доцільність тривалих курсів лікування рослинними препаратами (3-4 тижні й більше) [6].

По-сьоме, фітогепатопротектори мають вигідні фармакоекономічні характеристики [3, 11, 12].

Існують як монокомпонентні (Карсил, Легалон, Силібор, Хофітол тощо), так і полікомпонентні (ЛІВ-52, Галстена) й комбіновані (Гепабене) фітогепатопротектори [20, 23, 28]. Комбіновані препарати, безумовно, є патогенетично обгрунтованішими при гепатитах і цирозах печінки (ЦП), тому що 2 або 3 їх компоненти логічно доповнюють і потенціюють дію один одного. Багатокомпонентні препарати з великою кількістю складових (наприклад, ЛІВ-52) і, отже, із великою кількістю ефектів, мають, на наш погляд, і великі шанси викликати небажану дію, непереносимість у конкретного хворого. Монокомпонентні препарати, хоча й ефективні, але мають вужчий спектр лікувальної дії. В останні роки розроблено гепатопротектори, до складу яких входять не тільки рослинні компоненти, але й амінокислоти. Прикладом такого препарату є Сирин.

Найбільш поширеними фітогепатопротекторами є ті, що містять флавоноїди розторопші. Вони також входять до складу Сирину.

Розторопша плямиста (Silybum marianum) застосовується в медицині понад 2000 років, в основному для лікування жовтяниці, закрепів, геморою, захворювань печінки, жовчного міхура, селезінки. Інші назви рослини – «жабник», «гостро-строкато». Розторопша плямиста належить до родини складноцвітих – Compositae. Перше, що привертає увагу, – це великі плямисті лиснючі листи, на зеленому тлі яких виділяються численні білі плями й білі розводи між ними [19]. «Гостро-строкато» – дворічник із квіткоcносних стебел до 60-150 см висотою, що закінчується великим кошиком із трубчастими лілово-малиновими або пурпурними квітками; плоди – сім'янки з чубком, блискучі, жовті, із темними повздовжніми плямами [19].

Як бур'ян ця рослина широко поширена в Західній Європі, Малій Азії, Північній Америці, Північній Африці та Південній частині Австралії. Однак батьківщина його – Південна й Атлантична Європа. Рослина поширена в південних районах Росії, України, на Кавказі, на півдні Західного Сибіру, у Середній Азії [19].

Переважна частина діючих речовин міститься в плодах («плоди святої Марії»). Ці діючі речовини на 1-3% складаються з похідних флавонолу. Суміш трьох основних ізомерів флавоноїдів об'єднують терміном «силімарин». Найбільш дієвим із цих флавоноїдів є *силібінін* [8]. Крім флавоноїдів, плоди розторопші містять 0,08% ефірної олії, смоли, біогенні аміни (тирамін, гістамін), слиз, 16-18% жирної олії [16].

Фармакокінетика силібініну має низку особливостей. Він добре всмоктується при прийомі *per os*, а максимальна концентрація в крові досягається в найближчі 30-60 хв. Водночас, силібінін має й короткий період напіввиведення – трохи більше 6 годин, а повністю він виводиться протягом 72 годин, що вказує на відсутність кумулятивних властивостей. Накопичується він у печінці й нирках, в інших органах вміст його після прийому є значно меншим. Важливо, що переважна частина силібініну виявляється в цитоплазмі гепатоцитів, а в ядрах його міститься в 200 разів менше, тому що він не зв'язується з нуклеїновими кислотами [22].

Силібінін метаболізується в печінці шляхом кон'югації з глюкуроновою та сірчаною кислотами. На мікросомальну систему окислення не впливає. Тому спільне використання його з іншими препаратами не відображається на їх фармакокінетиці та фармакодинаміці. Тим часом встановлено, що при флавоноїдній недостатності метаболізм ліків у печінці послаблюється [22].

Глюкуроніди й сульфати силібініну, виділяючись із жовчю, у кишечнику розщеплюються ферментами кишкової флори. Відновлений силібінін реабсорбується. Створюється ентерогепатична циркуляція препарату, що існує протягом короткого часу після завершення лікування [22].

Токсичність силібініну є вкрай низькою (для собак токсична доза становить 142 мг/кг). Негативного впливу на внутрішньоутробний розвиток плода силібінін не чинить [22].

Силімарин має три основні терапевтичні ефекти: мембраностабілізуючий, антиоксидантний і метаболічний. Прямий мембраностабілізуючий ефект пов'язаний із біохімічними взаємодіями силібініну з мембранами гепатоцитів і зі здатністю інгібувати активність цАМФ [8]. Механізм дії силібініну на прикладі препарату Легалон наведено на рис. 1.

Рис. 1. Механізм дії силімарину/силібініну

Під впливом силібініну змінюється якісний склад клітинних мембран: збільшується вміст жирних кислот і фосфоліпідів, падає – тригліцеридів та ефірів холестерину. Силімарин гальмує як синтез, так і розщеплення лецитину й фосфатидил-етаноламіну [22].

Досліди з перфузією ізольованої печінки показали, що силібінин зупиняє індуковану фалоїдином (основна токсична речовина блідої поганки) втрату калію. Можливо, це також відіграє роль у гепатопротекторній дії флавоноїду [22].

Найважливішою особливістю фенольних сполук, у т. ч. біофлавоноїдів і, зокрема, силімарину, з якою пов'язані їхні антиоксидантні властивості, є здатність *in vivo* вступати у зворотні окислювально-відновні реакції «фенол-семіхінон-хінон», в яких нестійкий семіхіноновий радикал виступає в якості «пастки» для вільних радикалів [6, 10, 21, 22]. Антиоксидантні властивості силімарину сприяють зниженню рівня перекисного окислення ліпідів зі зменшенням кількості його токсичного продукту – малонового діальдегіду. Силімарин підвищує активність антиоксидантного захисту, зокрема, супероксиддисмутази, каталази, глутатіон-редуктази. Результатом цих ефектів є зменшення ушкодження структур гепатоцитів. Важливим є те, що утворення комплексів між силімарином і киснем є зворотним [6]. Силімарин пригнічує підвищене поглинання кисню. Водночас, деякі синтетичні антиоксиданти знижують генерацію активних форм кисню клітинами крові, несприятливо діючи на імунну відповідь [26, 33]. Силімарин, навпаки, при необхідності здатний збільшувати генерацію активних форм кисню клітинами крові для забезпечення функціональної активності фагоцитів [6]. Антиоксидантна активність силімарину проявляється в низьких концентраціях, причому хімічні перетворення є високозворотними. Це ще одна з причин низької токсичності та малої ймовірності передозування силімарину [9].

Силібінін сприяє збільшенню вмісту відновленого глутатіону в печінці, і, тим самим, підтримує її дезінтоксикаційну функцію [14].

Флавоноїди утворюють комплексні сполуки та беруть участь у виведенні іонів важких металів, радіонуклідів і металів зі змінною валентністю, що активують перекисне окислення ліпідів [6, 9, 10]. Приймаючи участь у комплексоутворенні білків і ферментів, силібінін бере участь у важливих ферментативних реакціях, у т. ч. в дихальному й окисному фосфорилюванні [22]. Силібінін зменшує вираженість жирової дистрофії печінки. При інтоксикації отрутою блідої поганки силібінін обмежує порушення ліпідного обміну. При гідразиновій інтоксикації навіть одноразове введення силібінину щурам призводить до невеликого зниження вмісту ліпідів у печінці та крові [22].

Силібінін має властивість знижувати синтез ацетальдегіду – проміжного токсичного продукту, який утворюється при метаболізмі етилового спирту. У результаті гепатотоксичний вплив алкоголю істотно зменшується [31].

Крім того, метаболічний ефект силібініну обумовлений активацією ним синтезу білка та регенерації гепатоцитів. По мірі збільшення кількості РНК, індукованої силібініном, вміст білка в гепатоцитах зростає на 10% [8, 22]. Посилення синтезу білка реалізується прискоренням регенерації гепатоцитів. Причому, силібінін не впливає на реплікацію й транскрипцію в змінених клітинах, що забезпечує неможливість стимуляції силібініном пухлинного росту [22].

Лікування силібініном призводить до зменшення продукції запальних медіаторів (ліпоксигенази, лейкотрієнів), активності клітин Купфера та клітин Іто, під дією яких підвищується синтез колагену. Цим пояснюється гальмування фіброзування печінки при прийомі силібініну [6, 14].

Силібінін регулює функціональний стан стінок капілярів, зменшує їх ламкість, покращує мікроциркуляцію у внутрішніх органах [31].

Клінічна ефективність препаратів, що містять силібінін, доведена при гострих і хронічних гепатитах вірусної, токсичної етіології. Так, при гострому вірусному гепатиті лікування силібініном скорочує час, необхідний для зменшення на 50% вмісту загального та прямого білірубіну в крові, активності лужної фосфатази (ЛФ) та інших ферментів крові. При хронічному гепатиті й цирозі печінки (ЦП) силібінін сприяє зменшенню вираженості клінічних проявів (болю та тяжкості в правому підребер'ї, диспепсії) й активності трансаміназ; поліпшенню білковосинтезуючої та дезінтоксикаційної функцій печінки (усунення диспротеїнемії, нормалізації показників бромсульфалеїнової проби); корекції рівня сироваткових імуноглобулінів [14, 22]. У хворих на ЦП тривалий прийом силімарину (протягом 41 місяця) по 0,14 г 3 рази на день збільшував їх виживаємість до 58±9% (у групі контролю 39±9%). Причому, найкращий ефект отримано при алкогольному ЦП [22]. Силібінін є також показаним при алкогольних стеатозі та гепатиті. До кінця тримісячного лікування хворих з алкогольним стеатозом печінки, незважаючи на триваючий прийом ними алкогольних напоїв, під впливом прийому силібінину по 0,2 г тричі на день знижувалася активність амінотрансфераз, ЛФ у сироватці крові, зменшувався вміст холестерину й сечової кислоти в крові, поліпшувалися показники бромфенолової проби. При біопсії печінки відзначалося значне зменшення вмісту жиру, іноді на 50-75% [22, 36].

Силібінін є високоефективним і при жировій дистрофії печінки неалкогольної етіології (наприклад, при впливі гепатотоксичних лікарських засобів) [22].

Препарати силібініну вкрай рідко викликають

диспепсію, сухість у роті, шкірний свербіж. Небажаним силібінін є у хворих із поєднанням цукрового діабету та холестазу.

Артишок, листя якого входить до складу препарату Сирин, є однією з найвідоміших лікарських рослин. У Стародавньому Римі використовували цей, улюблений сьогодні французами, овочевий делікатес для нормалізації жирового обміну. Цілюща дія артишоку обумовлена комплексом біологічно активних сполук, які входять до його складу. Найважливішими із них є кофеїлхінні кислоти (похідні кавової кислоти), флавоноїди та гіркі речовини. Найбільшу лікарську цінність представляють кофеїлхінні кислоти, що містяться в усіх частинах рослини. Одним із похідних цих кислот є цинарин. Утім, біологічну цінність сировини визначає не лише цинарин, а й вся сукупність кофеїлхінних кислот [5]. Крім антиоксидантного впливу, екстракт артишоку має холеретичну дію, покращує дезінтоксикаційну функцію печінки, сприяє нормалізації ліпідного обміну, чинить діуретичний ефект [32].

Застосування артишоку у хворих із хронічними токсичними гепатитами сприяє зниженню концентрації малонового діальдегіду, підвищенню активності супероксиддисмутази, що відображає антиоксидантний ефект артишоку. Крім того, у результаті лікування нормалізується детоксикаційна функція печінки [8].

Дуже важливим для клінічної практики є властивість артишоку зменшувати жирову дистрофію печінки внаслідок зниження синтезу холестерину, збільшення утворення жовчних кислот.

Істотну терапевтичну дію справляє ще один компонент артишоку – інулін – полісахарид, який міститься в бульбах і коренях жоржин, артишоку й кульбаби. Він являє собою фруктозан, оскільки при його гідролізі утворюється фруктоза. Було показано, що інулін, крім стимуляції росту й активності біфідо- та лактобактерій, підвищує всмоктування кальцію в товстому кишечнику, тобто знижує ризик остеопорозу, впливає на метаболізм ліпідів, зменшуючи ризик атеросклеротичних змін. Є попередні дані про антиканцерогенний ефект інуліну [18, 34, 37]. Інулін легко засвоюється організмом людини, у зв'язку з чим застосовується також як замінник крохмалю та глюкози при цукровому діабеті.

Третій компонент препарату Сирин – *плоди лимонника китайського*, який росте в Китаї, Японії та Кореї. На території Росії зустрічається в Приморському та Хабаровському краях, Амурській області, на Сахаліні, Курилах [15].

У соці плодів лимонника містяться цукор (до 1,5%), органічні кислоти (8,5-20,0%) – головним чином лимонна (до 11,0%), яблучна (7,0-8,0%), винна (0,8%); вітаміни – аскорбінова кислота, тіамін, рибофлавін. У насінні виявлено тонізуючі речовини (близько 0,012% схізандрину й схізандролу), токоферол (0,03%) і жирну олію (до 34,0%). У всіх частинах рослини міститься ефірна олія (до 2,6-3,2%) [15] – прозора золотисто-жовта рідина із запахом лимона. До складу ефірної олії входять сесквітерпенові вуглеводні альдегіди (до 30,0%) і кетони (до 20,0%). Жирна олія включає α-лінолеву (до 20,0%), β-лінолеву (до 35,0%), олеїнову (до 34,0%) і близько 4,0% граничних кислот [15].

Діючі речовини лимонника є фізіологічним антагоністом лікарських засобів снодійної дії та препаратів, що пригнічують центральну нервову систему (у тому числі барбітуратів, транквілізаторів, протиепілептичних, седативних засобів, нейролептиків). Вони посилюють дію психостимуляторів та аналептиків (у тому числі кофеїну, камфори, фенаміну) [15].

Плоди й насіння використовують як лікарський засіб, що має адаптогенну, загальнотонізуючу і психостимулюючу дії. Тонізуючу дію плодів визначає схізандрин, який підвищує збудливість центральної нервової системи та стимулює роботу серця й дихального апарату [15].

Плоди китайського лимонника показані при астенічному синдромі, вегето-судинній дистонії за гіпотонічним типом, у період реконвалесценції після соматичних та інфекційних захворювань. Лимонник також призначають при перевтомі, зниженні працездатності та при заняттях діяльністю, пов'язаною з великими нервово-психічними й фізичними навантаженнями. У складі комплексної терапії застосовується при порушеннях статевої функції на тлі неврастенії [15].

В якості побічної дії при використанні лимонника згадуються алергічні реакції, тахікардія, порушення сну, головний біль, підвищення артеріального тиску. У разі виникнення побічних ефектів необхідна відміна препарату [15].

Застосування в гепатології плодів лимонника китайського обумовлено тим, що він підвищує синтез глікогену в печінці, стимулює регенерацію гепатоцитів, має гепатопротекторну дію [15].

Ще одним важливим компонентом Сирину є *холін*. В організмі з холіну синтезується найважливіший нейромедіатор-передавач нервового імпульсу – ацетилхолін. Холін поліпшує пам'ять, входить до складу фосфоліпідів (наприклад, лецитину, сфінгомієліну), бере участь у синтезі амінокислоти метіонін, де є постачальником метилових груп, впливає на вуглеводний обмін, регулюючи рівень інсуліну в організмі. Холін є гепатопротектором і ліпотропним засобом: у комплексі з лецитином сприяє транспорту та обміну жирів у печінці.

Інозит – унікальний компонент Сирину, який не входить до складу більшості гепатопротекторів. Інозит раніше називали вітаміном B_8, однак на даний час інозит відносять до вітаміноподібних речовин. Він має мембранопротекторну, ліпотропну, антиатеросклеротичну, відновлюючу

(щодо структури нервової тканини), антидепресантну, анксіолітичну, нормалізуючи (щодо сну), дерматотропну дії [7].

Ще один компонент Сирину – *таурин* – використовується в процесі кон'югації жовчних кислот [35]. Проте властивості таурину не обмежуються тим, що при з'єднанні з ним вільні токсичні жовчні кислоти втрачають токсичність і набувають високих детергентних властивостей, що підвищує екскрецію компонентів жовчі [7].

Хоча таурин належить до замінних амінокислот, важливість його для організму настільки висока, що для швидкозростаючого дитячого організму ця амінокислота є незамінною [1, 5]. Про важливість таурину свідчить той факт, що серед амінокислот серцевого м'яза близько 50% становить таурин; висока концентрація таурину виявлена також у лейкоцитах, скелетних м'язах і центральній нервовій системі. Високі потреби в таурині виявлені й при захворюваннях органів зору [1].

Таурин відіграє важливу роль в обміні калію й утримує його всередині клітини, перешкоджаючи порушенню серцевого ритму, зменшує набряки, у тому числі серцеві, а також набряк мозку. Таурин володіє холеретичними властивостями, сприяє утворенню таурохолату з жовчних кислот. Крім детоксикаційної, таурин має стимулюючу та антиоксидантну дії [5, 7].

Найважливіший компонент Сирину – *метіонін* – незамінна сірковмісна амінокислота, що входить до складу багатьох білків. Нестача метіоніну супроводжується серйозними порушеннями обміну речовин, у першу чергу – обміну ліпідів, і є причиною важких уражень печінки, зокрема, її жирової інфільтрації. Перетворення метіоніну в гомоцистеїн здійснюється через стадію утворення активної форми метіоніну – S-аденозилметіоніну, з яким пов'язана участь метіоніну в реакціях трансметилювання. Метіонін застосовують для лікування та попередження захворювань і токсичних уражень печінки, при цукровому діабеті, хронічному алкоголізмі. Особливо ефективним метіонін є при жировій дистрофії печінки, а також при дистрофії, що виникає при білковій недостатності. Метіонін призначають також при захворюваннях печінки у хворих на атеросклероз. У хворих із недостатнім вмістом фосфоліпідів у печінці лікування метіоніном може призвести до зниження концентрації холестерину та підвищення вмісту фосфоліпідів у крові. Тобто, значення метіоніну в лікуванні хронічних дифузних захворювань печінки визначається його ліпотропними й гепатопротекторними властивостями [5].

Мета дослідження – підвищити ефективність лікування неалкогольного стеатогепатиту (НАСГ), що поєднаний із хронічним некалькульозним холециститом (ХНХ).

Матеріали та методи

Обстежено 120 хворих на НАСГ, що поєднаний із ХНХ у стадії легкого загострення. Усі хворі обстежувалися та лікувалися амбулаторно протягом 4 тижнів під спостереженням у клініці внутрішніх хвороб ім. проф. О.Я. Губергріца Донецького національного медичного університету ім. М. Горького.

Серед обстежених хворих було 86 (71,7%) жінок і 34 (28,3%) чоловіки віком від 32 до 65 років. Контрольну групу склали 30 практично здорових віком від 30 до 63 років. Серед здорових були 21 (70,0%) жінка і 9 (30,0%) чоловіків.

Хворі з вірусними ураженнями печінки в дослідження не включалися. Вірусна етіологія уражень печінки виключалася шляхом вивчення маркерів вірусів гепатитів A, B, C, D, E, G, Епштейна-Бара, простого герпесу 1 і 2 типів, цитомегаловірусу, Коксакі B (методом імуноферментного аналізу). Крім того, проводили дослідження маркерів хламідіозу й токсоплазмозу для виключення відповідної етіології патології жовчних шляхів і печінки. Хворі з позитивними маркерами вірусної і/або протозойної інфекції виключалися з дослідження. У дослідження не включалися також хворі з алкогольним ураженням печінки за даними анамнезу.

Для вивчення функціонального стану печінки досліджували активність аланінамінотрансферази (АЛТ), аспартатамінотрансферази (АСТ), ЛФ, γ-глутамілтранспептидази (ГГТП) у крові, рівень холестерину, загального й прямого білірубіну, загального білка в крові, протеїнограму. Перераховані вище біохімічні показники вивчали на біохімічному аналізаторі «Vitalab Flexor-2000» (Нідерланди).

При виявленні у хворого збільшення печінки для диференціальної діагностики між неспецифічним реактивним гепатитом і неалкогольним стеатогепатитом визначали також у крові показники тригліцеридів, ліпопротеїдів високої, низької та дуже низької щільності.

Для верифікації діагнозу ХНХ, а також для візуальної оцінки скоротливої та резервуарної функцій жовчного міхура (ЖМ) проводили його динамічне ультразвукове дослідження (УЗД) до харчового навантаження та через 15 і 60 хвилин після прийому двох яєчних жовтків [13]. Об'єм ЖМ визначали методом «суми циліндрів» за формулою [27]:

$V = 0{,}785 \times (d_1+d_2+d_3)$,

де: V – об'єм ЖМ;

$d_{1,2,3}$ – поперечник ЖМ, отриманий при трьох послідовних вимірюваннях.

Визначали також індекс скоротливості (ІС) ЖМ за відношенням максимального і мінімального об'ємів ЖМ, зафіксованих при виконанні динамічної сонографії, за формулою [27]:

$$IC = \frac{V_{max}}{V_{min}},$$

де: ІС – індекс скоротливості ЖМ;
V_{max} – максимальний об'єм ЖМ;
V_{min} – мінімальний об'єм ЖМ.

Сонографічними критеріями, які підтверджують діагноз ХНХ, вважали дифузне потовщення стінок ЖМ більше, ніж 3 мм, ущільнення його стінок, наявність подвійного контуру або тіні від стінок ЖМ у вигляді бідного ехосигналу – «німбу» – навкруги нього, наявність інфільтрації в білямі-хуровій клітковині, деформації ЖМ по його контуру, перетяжок усередині ЖМ, наявність «зморщеного» ЖМ або збільшення його розмірів більше, ніж 5 см від верхньої межі норми. Враховували також наявність біліарного сладжу.

Щільність стінки ЖМ оцінювали за допомогою ультразвукової гістографії (показник L) в області дна органа (вільна стінка ЖМ).

У здорових площа найбільшого повздовжнього зрізу ЖМ натщесерце склала 12,7±0,4 см^2, варіюючи від 10,1 до 15,8 см^2; об'єм – 85,3±2,2 мл. Довжина ЖМ у здорових – до 9,0 см, ширина – до 3,0 см; ІС – 1,82±0,04 [13, 30]. Показник L вільної стінки ЖМ в області дна склав 22,9±2,1.

Через 15 хвилин після прийому двох жовтків об'єм ЖМ складав у здорових 68,0-72,0% (60,4±2,4 мл), а через 60 хвилин – 54,0-58,0% (48,4±3,2 мл) від початкового.

Варіант дисфункції ЖМ оцінювали за табл. 1 [4].

Сонографію ЖМ, динамічне дослідження в процесі харчового навантаження, ультразвукову гістографію стінки ЖМ проводили за допомогою апарату «ALOKA SSD 630» (Японія).

Інтенсивність болю й інших суб'єктивних проявів оцінювалася за допомогою напівкількісної шкали: 0 балів – прояви відсутні, 1 бал – прояви мінімальні, 2 бали — прояви помірні, 3 бали – прояви виражені або дуже виражені. З урахуванням цієї шкали вираховували середній ступінь тяжкості (ССТ) різних клінічних проявів по формулі:

$$ССТ = \frac{a+2b+3c}{a+b+c+d},$$

де: a – кількість хворих з оцінкою ознак в 1 бал; b – кількість хворих з оцінкою ознак у 2 бали; c – кількість хворих з оцінкою ознак у 3 бали; d – кількість хворих із відсутністю ознак.

При статистичному обробленні матеріалу вираховувалися: середня арифметична (M), її помилка (m), середнє квадратичне відхилення (σ), коефіцієнт варіації (v), дисперсія (Д). При вивченні можливого взаємозв'язку між двома вибірками для оцінки ступеня її сили визначався коефіцієнт лінійної кореляції (r). Достовірність відмінностей середніх величин двох вибірок оцінювали на підставі критерію Ст'юдента (t) з урахуванням його параметрів, прийнятих у медико-біологічних дослідженнях.

Усім хворим на 4 тижні призначали дієту в межах столу №5 за М.І. Певзнером. Вираженого загострення ХНХ, що вимагає госпіталізації, в обстежених не було, тому не виникало необхідності в призначенні антибіотиків парентерально. Хворим призначали кларитроміцин по 250 мг 2 рази на день на 5-7 днів. Як холеретик призначали фламін по 50 мг 3 рази на день або фебіхол по 100 мг 3 рази на день на 3-4 тижні. При нападах колікоподібного болю в правому підребер'ї додатково призначали но-шпа форте по 1 таблетці 2-3 рази на день на 1-2 тижні або ін'єкції но-шпи 2,0 мл внутрішньом'язово 1-2 рази на день до купірування болю.

При гіпотонії ЖМ за даними динамічного УЗД хворим призначалися «сліпі зондування» на ксиліті або сорбіті 1 раз на тиждень № 3-4, мотиліум по 10 мг 3 рази на день на 3-4 тижні. Хворі одержували фізіолікування (УВЧ, індуктотермію, ампліпульстерапію, магнітотерапію).

Хворі були розділені на 2 лікувальні групи по 60 пацієнтів у кожній залежно від лікування. Хворі обох лікувальних груп були порівняні за статтю, віком, давністю захворювання, вираженістю клінічних проявів, частотою виявлення різних типів дисфункції ЖМ і супутніх захворювань.

Хворі групи порівняння одержували тільки традиційне лікування, яке описане вище. Хворі основної лікувальної групи, окрім перерахованих вище засобів, одержували Сирин по 2 таблетки 2 рази на добу 4 тижні.

Результати та їх обговорення

Для оцінки ефективності запропонованого нами й традиційного варіантів лікування ми проаналізували частоту зникнення, зменшення вираженості та збереження колишньої інтенсивності больового й диспептичного синдромів, їх ССТ після лікування у хворих основної лікувальної групи

Таблиця 1. Сонографічна оцінка варіантів дисфункції ЖМ [4]

Варіант дисфункції ЖМ	Об'єм ЖМ через 15 хв після навантаження порівняно з початковим об'ємом, %	Об'єм ЖМ через 60 хв після навантаження порівняно з початковим об'ємом, %
Норма	70±3	56±3
Гіперкінетично-гіпотонічний варіант	40±3	50±3
Гіперкінетично-гіпертонічний варіант	60±3	30±3
Гіпокінетично-гіпотонічний варіант	100±3	90±3
Гіпокінетично-гіпертонічний варіант	100±3	40±3

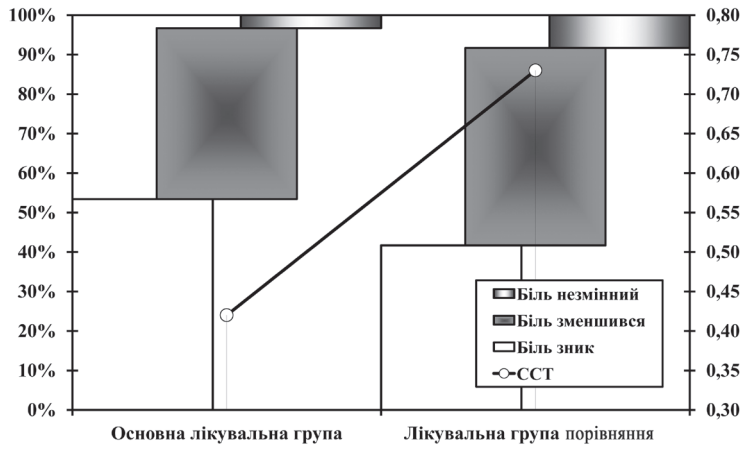


Рис. 2. Результати впливу двох варіантів лікування на больовий синдром

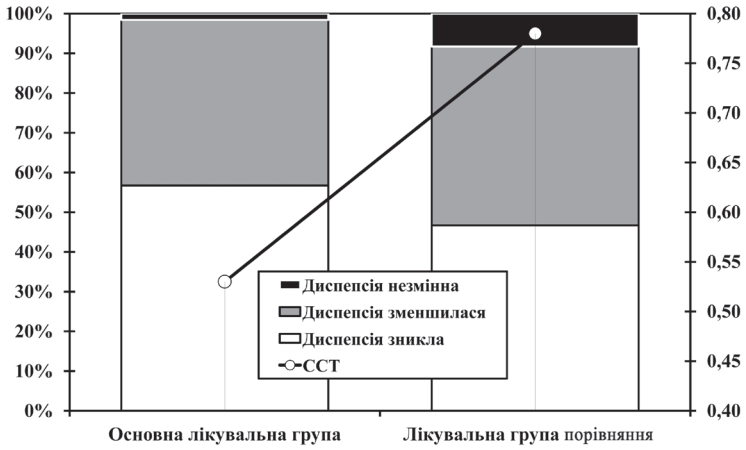


Рис. 3. Результати впливу двох варіантів лікування на диспептичний синдром

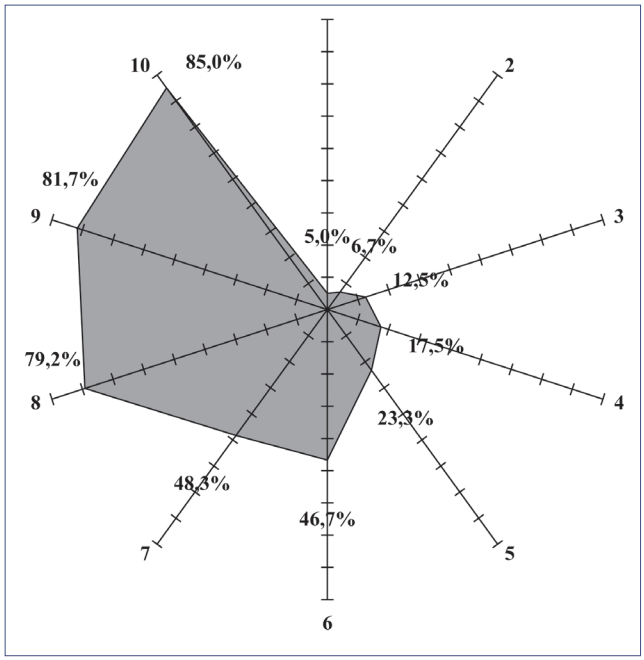


Рис. 4. Частота сонографічних симптомів ХНХ в обстежених хворих: 1 – інфільтрація навколоміхурової клітковини; 2 – зменшення розмірів ЖМ натще; 3 – шаруватість стінок ЖМ; 4 – подвійний контур ЖМ; 5 – збільшення розмірів ЖМ натще; 6 – наявність перетинок у ЖМ; 7 – наявність сладжу; 8 – деформація ЖМ; 9 – ущільнення стінки ЖМ; 10 – потовщення стінки ЖМ

та лікувальної групи порівняння (рис. 2).

Так, серед хворих основної групи біль у результаті лікування зник у 32 (53,4%) пацієнтів, зменшився у 26 (43,3%), зберіг колишню інтенсивність у 2 (3,3%). Серед хворих групи порівняння біль зник у 25 (41,7%) пацієнтів, зменшився у 30 (50,0%), залишився у 5 (8,3%). ССТ болю у хворих основної групи після лікування склав 0,42, а у хворих групи порівняння – 0,73.

Диспептичні явища зникли в 35 (56,7%) хворих, зменшилися у 25 (41,7%), залишилися в 1 (1,6%) хворого основної групи і відповідно у 28 (46,7%), 27 (45,0%) та 5 (8,3%) хворих групи порівняння. ССТ диспептичних явищ у хворих основної групи після лікування склав 0,53, у групі порівняння – 0,78 (рис. 3).

Важливим є те, що до лікування вираженість та особливості больового й диспептичного синдромів не розрізнялися у хворих, яким потім були призначені той або інший варіанти терапії. Відмінності спостерігалися лише залежно від варіанту дисфункції ЖМ, але хворі основної групи й групи порівняння суттєво не відрізнялися за частотою виявлення типів його дисфункцій.

Серед динаміки об'єктивних симптомів ХНХ ми приділяли особливу увагу оцінці частоти симптому Кера під впливом лікування, оскільки цей симптом зустрічався в обстежених хворих частіше за інші й відображав болісність при пальпації в правому підребер'ї в зоні проекції ЖМ. До лікування симптом Кера був позитивний у 78 хворих, 38 (48,7%) з яких увійшли до основної групи, а 40 (51,3%) – до групи порівняння. В основній групі симптом Кера став негативним у 29 (76,3%) хворих, у групі порівняння – у 22 (55,0%).

Основний варіант лікування сприяв зменшенню та/або нормалізації розмірів печінки при пальпації у 13 (86,7%) хворих, а в групі порівняння такий вплив був досягнутий у 7 (46,7%) хворих.

Після лікування у хворих і основної групи, і групи порівняння знижувалася частота сонографічних симптомів ХНХ порівняно з тією ж частотою до лікування (рис. 4, 5). Проте, результати терапії були більш значними у хворих основної групи. Так, потовщення стінок ЖМ після лікування у хворих основної групи зустрічалося в 1,5 рази, ущільнення стінок – в 1,3 рази, шаруватість стінок – у 2,9

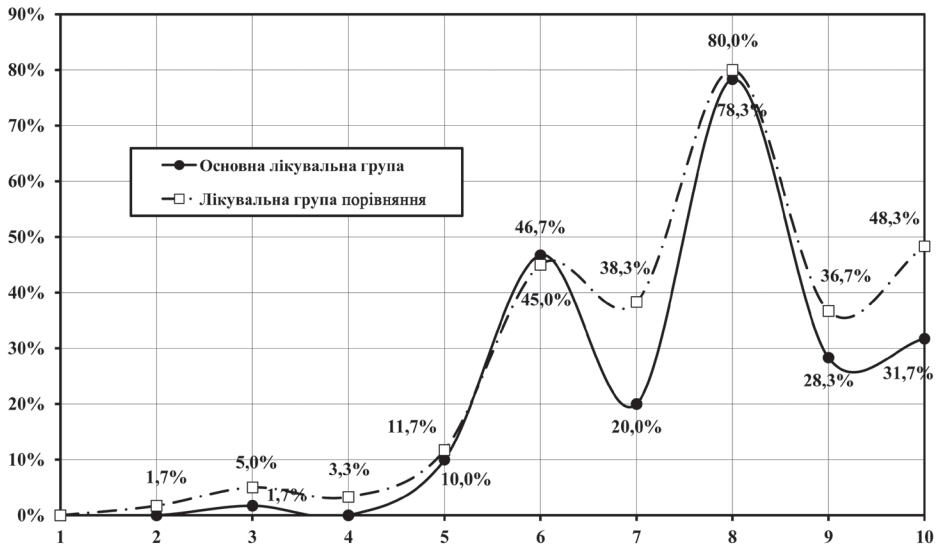


Рис. 5. Частота сонографічних симптомів ХНХ в обстежених хворих після лікування залежно від варіанту терапії: 1 – інфільтрація навколоміхурової клітковини; 2 – зменшення розмірів ЖМ натще; 3 – шаруватість стінок ЖМ; 4 – подвійний контур ЖМ; 5 – збільшення розмірів ЖМ натще; 6 – наявність перетинок в ЖМ; 7 – наявність сладжу; 8 – деформація ЖМ; 9 – ущільнення стінки ЖМ; 10 – потовщення стінки ЖМ

рази рідше, ніж у групі порівняння (рис. 5).

Після лікування показник L стінки ЖМ у хворих основної групи склав 23,9±1,2 (порівняно з нормою, p>0,05), а у хворих групи порівняння – 27,3±0,6 (порівняно з нормою, p<0,05). Причому, показник L у хворих основної групи після лікування був достовірно нижчим, ніж у хворих групи порівняння.

Такі симптоми, як подвійний контур ЖМ, інфільтрація навколоміхурової клітковини після лікування або взагалі не зустрічалися або зустрічалися надто рідко, оскільки ці ознаки є характерними для вираженого загострення ХНХ. Навпаки, такі симптоми, як деформація ЖМ, наявність перетинок у ньому практично не усувалися в процесі обох варіантів лікування, оскільки вони є наслідком, залишковими явищами раніше перенесених загострень ХНХ.

Під впливом лікування зменшення розмірів ЖМ до прийому жовтків стало визначатися значно рідше (лише в 1 хворого), ніж до лікування (рис. 5). Ймовірно, нормалізація розмірів ЖМ у процесі терапії настала в тих випадках, коли початково мало місце виражене підвищення тонусу гладких м'язів ЖМ. Можливо, симптом зберігся при початково зморщеному ЖМ у результаті тривалого запального процесу. Збільшення ЖМ у хворих обох лікувальних груп після лікування зустрічалося зі схожою частотою, але більше, ніж у 2 рази рідше порівняно з даними до початку терапії (рис. 4, 5).

Перевага основного варіанту лікування полягала й у тому, що після його застосування біліарний сладж у ЖМ при сонографії визначався в 1,9 рази рідше, ніж у хворих групи порівняння (рис. 5). Такий результат пояснюється наявністю в складі Сирину ефективних холеретичних компонентів, які поліпшують фізико-хімічні властивості жовчі, понижують її літогенність. Зниження частоти виявлення біліарного сладжу в ЖМ, за даними УЗД

Таблиця 2. Частота різних варіантів дисфункцій ЖМ в обстежених хворих після лікування, %

	Типи дисфункцій ЖМ				
	Гіперкінетично-гіпертонічна	*Гіпокінетично-гіпотонічна*	*Гіперкінетично-гіпотонічна*	*Гіпокінетично-гіпертонічна*	*Нормальна скоротлива функція ЖМ*
I група (домінування гіперкінетичної дисфункції ЖМ):					
Основне лікування (n=28)	7,1	0,0	14,3	14,3	64,3
Традиційне лікування (n=29)	20,7	0,0	13,8	20,7	44,8
II група (домінування гіпокінетичної дисфункції ЖМ):					
Основне лікування (n=23)	0,0	39,1	13,1	17,4	30,4
Традиційне лікування (n=22)	0,0	40,9	18,2	18,2	22,7
III група (змішані варіанти дисфункції ЖМ):					
Основне лікування (n=9)	0,0	22,2	22,2	22,2	33,4
Традиційне лікування (n=9)	11,1	11,1	22,2	22,2	33,4
Усі хворі					
Основне лікування (n=60)	3,3	18,3	15,0	16,7	46,7
Традиційне лікування (n=60)	11,6	16,7	16,7	20,0	35,0

Таблиця 3. Об'єм ЖМ та ІС в обстежених хворих і здорових

Час дослідження	I група (n=57)	II група (n=45)	III група (n=18)	Усі хворі (n=120)	Здорові (n=30)
Об'єм ЖМ натще, мл	78,6±2,8	118,3±2,1*	95,6±4,7	89,8±3,1	85,3±2,2
Об'єм ЖМ через 15 хв після навантаження, мл	48,4±2,3*	108,7±3,8*	70,3±4,6	70,9±4,8	60,4±2,4
Об'єм ЖМ через 60 хв після навантаження, мл	29,6±2,8*	82,3±4,1*	52,7±3,9	55,7±4,1	48,4±3,2
ІС	2,58±0,03*	1,45±0,02*	1,86±0,05	1,73±0,08	1,82±0,04

*Примітка: * — різниця між показниками хворих і здорових достовірна (p<0,05).*

(рис. 5), особливо у хворих основної групи, вказує на зменшення подразнення сфінктерів Люткенса й Одді мікролітами.

За даними динамічної сонографії ЖМ, хворих було розподілено на 3 групи: I – домінування гіперкінетичної дисфункції ЖМ, II – домінування гіпокінетичної дисфункції ЖМ і III – змішані варіанти дисфункції ЖМ.

Таблиця 4. Показники ІС ЖМ після застосування двох варіантів лікування в обстежених хворих на ХНХ

	Основна лікувальна група		Лікувальна група порівняння	
	До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування
I група	2,64±0,02	1,85±0,04*	2,53±0,04	2,12±0,21
II група	1,44±0,02	1,87±0,01*	1,46±0,01	1,88±0,02*
III група	1,88±0,03	1,83±0,05	1,84±0,07	1,81±0,03
Всі хворі	1,71±0,03	1,86±0,08	1,73±0,05	1,83±0,06

*Примітка: * — показники до і після лікування розрізняються достовірно (p<0,05).*

Під впливом терапії з включенням Сирину частіше відбувалася нормалізація скоротливої функції ЖМ, за даними динамічної сонографії, у хворих I групи (із домінуванням гіперкінетичної дисфункції ЖМ) – див. табл. 2.

Із даних, наведених у табл. 2, видно, що частота виявлення нормальної скоротливої функції ЖМ значно зросла в результаті обох варіантів лікування порівняно з початковими даними (до лікування) – див рис. 6. Причому, частота нормальних даних у всіх хворих, що одержували основний варіант лікування, була в 1,3 рази вище, ніж у всіх хворих групи порівняння. На загал, частота нормалізації скоротливої функції ЖМ у результаті застосування комплексної терапії з включенням Сирину була вищою й у хворих, що мали початково гіперкінетичний тип дисфункції ЖМ, і в пацієнтів II групи, в яких до лікування переважала гіпокінетична дисфункція ЖМ (табл. 2). Проте, переваги основного варіанту лікування були значно більш вираженими у хворих I групи – після лікування нормалізація даних динамічного УЗД спостерігалася в 64,3% випадків, що в 1,4 рази частіше, ніж після застосування традиційної терапії (табл. 2). Особливо значні переваги основної терапії мали місце відносно корекції гіперкінетично-гіпертонічної дисфункції ЖМ у хворих I групи – після лікування такі порушення зустрічалися тільки в 7,1% випадків. Це у 2,9 рази рідше, ніж у хворих I групи після проведення традиційної терапії (табл. 2).

У пацієнтів II групи (із початковим домінуванням гіпокінетичної дисфункції ЖМ) переваги основного варіанту лікування були менш виразними. Але, усе ж, нормалізація даних динамічної сонографії ЖМ у результаті лікування з включенням Сирину серед хворих II групи спостерігалася майже в третині випадків, що в 1,3 рази частіше, ніж під впливом традиційної терапії (табл. 2). У хворих III групи, в яких початково виявлялися різні типи дисфункцій ЖМ, нормалізація результатів динамічного УЗД під впливом двох варіантів лікування спостерігалася з однаковою частотою – у 33,4% випадків (табл. 2). Слід звернути увагу на те, що й у III групі після застосування основного лікування були переваги відносно впливу на гіперкінетично-гіпертонічну дисфункцію ЖМ. Така терапія коригувала всі випадки подібної дисфункції. Після проведення традиційного лікування цей тип дисфункції ЖМ у III групі хворих усе ж таки зберігався, хоча й незначно – у 11,1% (табл. 2). У всіх хворих після проведення основного варіанту терапії гіперкінетично-гіпертонічна дисфункція ЖМ зберігалася в 3,5 рази рідше, ніж після традиційного лікування (табл. 2).

Вплив лікування на об'єм ЖМ натще, за даними УЗД, був таким. Оскільки в усіх хворих у цілому цей показник не був істотно змінений (табл. 3), то й під впливом терапії його достовірної зміни не відбувалося (із 89,8±3,1 мл до 84,5±4,0 мл; p>0,05). Істотних змін не відбувалося також у хворих I і III груп. Але, у процесі обох варіантів терапії, достовірно зменшувався об'єм ЖМ у хворих II групи: під впливом основного варіанту терапії з 120,6±2,9 мл до 84,6±1,3 мл (p<0,05) і під впливом традиційного лікування з 116,7±2,0 мл до 84,1±1,4 мл (p<0,05). Це відповідає зменшенню частоти збільшення розмірів ЖМ натще після обох варіантів лікування (рис. 5).

ІС ЖМ змінювався частіше під впливом основного варіанту лікування (табл. 4). У всіх хворих у цілому й у хворих III групи, які початково мали різні варіанти дисфункції ЖМ, до лікування середній показник ІС не був істотно змінений порівняно з нормою (табл. 3). У процесі обох варіантів ліку-

Таблиця 5. Результати дослідження функціонального стану печінки

Показники	Основна лікувальна група (n=16)		Лікувальна група порівняння (n=14)		Здорові (n=30)
	До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування	
АЛТ, Од/л	43,6±2,1*	35,1±1,9**	45,3±2,0*	36,5±2,1**	26,5±2,1
АСТ, Од/л	39,3±2,7*	26,9±1,3**	41,8±2,1*	33,6±1,6**	21,4±2,3
ЛФ, Од/л	314,9±9,4*	206,1±8,8**	321,3±8,7*	287,3±9,7*	187,8±9,2
ГГТП, Од/л	78,8±4,1*	53,2±3,4**	83,5±3,5*	67,3±3,7**	40,5±3,6
Білірубін загальний, мкмоль/л	36,8±2,4*	18,1±1,8**	39,5±2,2*	22,3±2,1**	16,4±2,0
Білірубін прямий, мкмоль/л	5,1±0,6*	3,1±0,5**	5,3±0,4*	4,8±0,5*	2,8±0,4
Холестерин, ммоль/л	6,6±1,4	4,7±1,3	6,9±1,1	5,4±1,6	3,9±1,2
Загальний білок, г/л	77,0±5	72,0±3	74,0±6	71,0±4	69,0±4,1
Альбуміни %	59,7±4,3	55,3±3,8	60,2±4,6	57,6±4,1	54,3±3,6
Глобуліни:					
α_1-глобуліни, %	3,6±0,7	3,1±0,4	3,4±0,9	3,3±0,6	2,9±0,5
α_2-глобуліни, %	9,7±0,6	8,4±0,3	10,3±0,5	8,7±0,4	8,2±0,8
β-глобуліни, %	16,1±1,6	15,3±1,3	16,7±1,2	15,7±1,7	14,4±1,3
γ-глобуліни, %	34,8±2,3*	24,3±1,8**	36,3±2,2*	31,2±2,3*	20,7±2,1

*Примітки: * – показник хворих достовірно відрізняється від показника здорових;*
*** – динаміка показника у процесі лікування достовірна.*

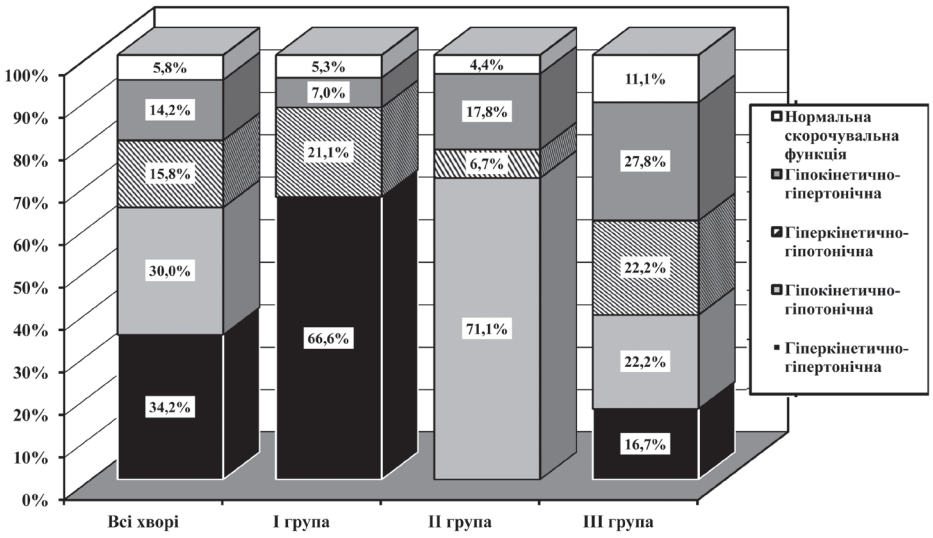


Рис. 6. Частота різних варіантів дисфункції ЖМ в обстежених хворих на ХНХ

вання достовірної зміни ІС не відбувалося й він залишався нормальним (p>0,05) – див. табл. 4.

У хворих I групи основний варіант лікування сприяв достовірному зниженню й нормалізації ІС. Традиційна терапія призводила лише до недостовірної спрямованості ІС до зменшення (табл. 4). Ці дані ще раз підтверджують переваги основного варіанту лікування ХНХ із гіперкінетичною дисфункцією ЖМ. У хворих II групи під впливом обох варіантів лікування ІС достовірно зростав (табл. 4), що відповідає істотному зростанню ефективного викиду жовчного міхура в процесі й основної, і традиційної терапії.

Динаміка біохімічних показників, що відображають функціональний стан печінки, наведена в табл. 5. Отримані дані свідчать про те, що в процесі лікування у хворих обох лікувальних груп відбувалося достовірне зниження й нормалізація АЛТ, АСТ, ГГТП, загального білірубіну. Проте, тільки у хворих основної групи відбувалося достовірне зниження та нормалізація ЛФ і прямого білірубіну, тоді як у групі порівняння ці показники залишалися підвищеними. Що стосується синтетичної функції печінки, то показники загального білка не відрізнялися від норми й до лікування у хворих обох груп. У процесі терапії достовірне зниження початково підвищеного показника γ-глобулінів відбувалося тільки у хворих основної групи, що відображає як поліпшення синтетичної функції печінки, так і більш виразне зменшення запалення слизової ЖМ. Рівень холестерину в крові не мав істотних відмінностей від даних здорових у хворих обох лікувальних груп ні до, ні після лікування (табл. 5).

Висновки

Включення Сирину до комплексу лікування хворих на НАСГ, що поєднаний із ХНХ, сприяє зменшенню клінічних проявів обох захворювань, корекції дисфункції ЖМ і біліарних сфінктерів, поліпшенню або нормалізації функціонального стану печінки.

Перспективи дослідження містяться в аналізі динаміки морфологічних змін печінки під впливом лікування із використанням Сирину та в оцінці ефективності препарату при інших хронічних дифузних захворюваннях печінки.

Література

1. *Анохина Г.А. Метаболическая терапия больных с алкогольной болезнью печени. Ліки України. — 2007. — № 110. — С. 1-3.*
2. *Бабак О.Я. Хронические гепатиты / О.Я. Бабак. — Киев : Блиц Информ, 1999. — 208 с.*
3. *Биоантиоксиданты и проблемы их применения в клинической практике / Р.Р. Фархутдинов и др. // Здравоохр. Башкортостана. — 1996. — № 1. — С. 41-48.*
4. *Бутов М.А. Дисфункции билиарного тракта: диагностика, медикаментозная коррекция. — Рязань : [Б. и.], 2004. — 39 с.*
5. *Бышевский А.Ш. Биохимия для врача. — Екатеринбург : Уральский рабочий, 1994. — 383 с.*
6. *Гарник Т. Гепатопротекторное действие фитосредств в комплексной терапии и реабилитации больных хроническим гепатитом. Ліки України. — 2002. — № 11. — С. 2-5.*
7. *Гепатопротекторы: от теории к практике. / Н.Б. Губергриц и др. // Донецк: Лебедь, 2012. – 156 с.*
8. *Гепатопротекторы-антиоксиданты в терапии больных с хроническими диффузными заболеваниями печени / И.И. Дегтярева и др. // Новые мед. технологии. — 2002. — № 6. — С. 18-23.*
9. *Грек О.Р. Новые аспекты фармакологического действия оригинальных полифенольных комплексов, выделенных из растительной флоры Сибири и Алтайского края / О.Р. Грек // Введение в общую микронутриентологию / Под ред.: Ю.П. Гичева. — Новосибирск, 1999. — С. 111-150.*
10. *Грек О.Р. Растительные биофлавоноиды и их биологические и фармакологические свойства / О.Р. Грек // Введение в частную микронутриентологию / Под ред.: Ю.П. Гичева. — Новосибирск, 1999. — С. 219-239.*
11. *Губергриц Н.Б. Хронические гепатиты и циррозы печени: Современные классификация, диагностика и лечение. — Донецк: Лебедь, 2002. — 166 с.*
12. *Дадали В.А. Процессы перекисного окисления в организме и природные антиоксиданты / В.А. Дадали // Введение в частную микронутриентологию / Под ред.: Ю.П. Гичева. — Новосибирск, 1999. — С. 240-263.*
13. *Дынник О.Б. Оценка функционального состояния желчевыводящей системы с помощью динамической эхохолецистографии. Физиол. журн. — 1990. — № 2. — С. 63-67.*
14. *Застосування силімаріновмісних препаратів для лікування хронічних токсичних гепатитів і жирової дистрофії печінки / І.І. Дегтярьова та ін. // Здоров'я України. — 2001. — № 10. — С. 14.*
15. *Зориков П.С. Основные лекарственные растения Приморского края. — Владивосток: Дальнаука, 2004. — 129 с.*
16. *Йорданов Д. Физиотерапия / Д. Йорданов и др. — София : Медицина и физкультура, 1968. — 323 с.*
17. *Катикова О.Ю. Гепатопротекторное действие препаратов растительного происхождения / О.Ю. Катикова и др.// Эксперим. и клин. фармакол. — 2002. — № 1. — С. 41–43.*
18. *Каширская Н.Ю. Значение пробиотиков и пребиотиков в регуляции кишечной микрофлоры. Рус. мед. журн. — 2000. — № 13–14. — С. 572-576.*
19. *Лекарственные растения / А.Ф. Гаммерман и др. — М. : Высшая Школа, 1975. — 389 с.*
20. *Препарати з гепатопротекторною дією, дозволені для застосування в Україні. Лікування та діагност. — 1999. — № 1. — С. 14-15.*
21. *Рыжикова М.А. Влияние лекарственных растений на процессы свободнорадикального окисления в модельных системах / М.А. Рыжикова и др. // Здравоохр. Башкортостана. — 1998. — № 5–6. — С. 38-41.*
22. *Скакун Н.П. Клиническая фармакология гепатопротекторов / Н.П. Скакун и др. — Тернополь : Збруч, 1995. — 272 с.*
23. *Сравнительная характеристика современных гепатопротекторов // Доктор. — 2001. — № 2. — С. 43-47.*
24. *Сучасна фармакотерапія захворювань жовчного міхура та жовчовивідних шляхів [Метод. рекомендації]. Авт.: О.Я. Бабак, І.Е. Кушнір. — Харків : [Б. в.], 2000. — 32 с.*
25. *Сучасна фармакотерапія хронічних гепатитів [Метод. рекомендації]. Авт. : О.Я. Бабак та ін. — Харків : [Б .в.], 1997. — 16 с.*
26. *Фархутдинов Р.Р. Хемилюминесцентные методы исследования свободнорадикального окисления в биологии и медицине. — Уфа, 1995. — 87 с.*
27. *Фролов В.М. Исследование циркулирующих иммунных комплексов и их диагностическое и прогностическое значение / Лаборат. дело. — 1986. — № 3. — С. 159-161.*
28. *Харченко Н.В. Диагностика и лечение хронических гепатитов / Лікування та діагност. — 1999. — № 1. — С. 9-15.*
29. *Харченко Н.В. Порівняльна характеристика сучасних гепатопротекторів / Вісн. фармакології та фармації. — 2001. — № 3-4. — С. 18-25.*
30. *Хворостинка В.Н. Особенности гормонального статуса у больных хроническим некалькулезным холециститом / Гастроентерологія. — Дніпропетровськ, 2004. — Вип. 35. — С. 262-267.*
31. *Чекман И.С. Растительные лекарственные средства / Киев : Колос, 1993. — 384 с.*
32. *Эффективность применения Холивера при заболеваниях гепатобилиарной системы / И.И. Дегтярева и др. // Сучасна гастроентерологія. — 2003. — № 3. — С. 80-86.*
33. *Ball S.S. Antioxidants and immune response / S.S. Ball, R. Weindruch, R.I. Walford // Free radic., aging and degenerative diseases. — 1986. — Vol. 5. — P. 427-456.*
34. *Functional food properties of non-digestible oligosaccharides : a consensus report from the ENDO project (DGXII AIRII-CT94-1095) / V. Loo et al.] // Br. J. Nutr. — 1999. — Vol. 81, No 2. — P. 121-132.*
35. *Hardison W.G.M. Hepatic taurine concentration and dietary taurine as regulations of bile acid conjugation with taurine / Gastroenterology. — 1978. — Vol. 75. — P. 71-75.*
36. *L'impiego della silimarina nel trittamento della steatosi hepatica alcoholica / F. Carini et al. // Clin. ter. — 1985. — Vol. 114. — P. 30-314.*
37. *Roberfroid M.B. Prebiotics and probiotics: are they functional foods? / Am. J. Clin. Nutr. — 2000. — Vol. 76, No 6 (Suppl.). — P. 1682-1687.*

PROSPECTS OF APPLICATION OF MODERN ORGANIC HEPATOPROTECTOR WITH NON-ALCOHOLIC STEATOHEPATITIS IN COMBINATION WITH CHRONIC ACALCULOUS CHOLECYSTITIS

N.B. Gubergrits, P.G. Fomenko, O.A. Golubova, G.M. Lukashevich

Summary

The article presents a review of the therapeutic effects of such organic components of hepatoprotector Syryn as milk thistle, artichoke, Chinese magnolia-vine, inositol, choline, methionine, taurine. The authors have justified the reasonability of the usage of preparation in the treatment of non-alcoholic steatohepatitis in combination with chronic acalculous cholecystitis and conducted their own research that confirmed the effectiveness of Syryn in this pathology.

Keywords

Milk thistle, artichoke, Chinese magnolia-vine, inositol, choline, methionine, taurine, Syryn.

В.А. Козловский
В.И. Шмалий
*М.А. Говоруха**

Винницкий национальный медицинский университет им. Н.И. Пирогова
**Национальный медицинский университет им. А.А. Богомольца*

ПРОБЛЕМА АНТИБИОТИК-АССОЦИИРОВАННОЙ ДИАРЕИ: ФОКУС НА СОРБЕНТЫ

Лекция

Резюме

Статья посвящена вопросам длительного приема антибактериальных препаратов, который становится в некоторых случаях практически неконтролируемым, что приводит к развитию состояния, называемого антибиотикассоциированная диарея (ААД). Несмотря на разработанные схемы лечения ААД, частота рецидивов при использовании наиболее эффективных средств составляет от 5-16% до 50%. Концепцией «снижения вреда» от применения антибиотиков может стать этиотропная терапия с комплексным применением пребиотиков, пробиотиков и энтеросорбентов. Примером такого препарата является комбинированый енторосорбент ЛактоБиоЭнтеросгель.

Ключевые слова

Антибиотикассоциированная диарея, пре- и пробиотики, энтеросорбент, ЛактоБиоЭнтеросгель.

В последние десятилетия прием антибактериальных препаратов становится практически неконтролируемым, что приводит к развитию состояния, называемого антибиотикассоциированная диарея (ААД).

Думать об ААД стоит в том случае, если на фоне или в течение 4 недель после приема антибиотиков имело место более трех эпизодов неоформленного стула более 2 дней подряд.

В зарубежной литературе ААД обозначается терминами «антибиотикоассоциированный колит», «нозокомиальный колит». Частота появления ААД зависит от вида и доз назначаемого антибиотика и составляет 2-30%. Чаще всего, ААД развивается при приеме пероральных форм препаратов пенициллинового ряда, клиндамицинов, имипенемов, макролидов (особенно 15-ти членного ряда) – см. табл.

Во время антибактериальной терапии наряду с патогенными микроорганизмами гибнет и нормальная кишечная флора. Это приводит к снижению колонизационной резистентности и активному размножению микроорганизмов, нечувствительных к применяемому антибиотику. Риск развития дисбактериоза повышается при длительной антибактериальной терапии (более 10 дней), частом приеме антибиотиков, а также при использовании препаратов низкого качества или неправильном режиме введения. Довольно распространенной ошибкой является совместное использование с антибактериальными препаратами фунгицидных средств (нистатин, леворин), что приводит к размножению лактозонегативных эшерихий, протея.

Дисбактериоз – (из древнегреческого, δυσ- – приставка, отрицающая положительный смысл слова или усиливающая отрицательный, + «бактерия») – качественное изменение нормального видового состава бактерий (микробиоты) кишечника или кожи.

Понятие «дисбактериоз кишечника» (предложено A. Nestle) впервые появилось в начале XX столетия, в период развития микробиологии. Под дисбактериозом кишечника начали понимать изменения микрофлоры кишечника из-за различных причин: кишечных заболеваний, применения антибактериальных средств, в частности антибиотиков, неправильного питания, нарушения функции иммунитета и т. п.

Количество различных видов микробов в кишечнике взрослого человека превышает 400 видов, а общая их масса — около 2 кг. В результате нарушения конкурентных взаимоотношений нормальной микрофлоры органа их место зачастую занимают патогенные микроорганизмы, например грибы кандида или аспергиллы.

В норме на жизнедеятельность «полезной» биомассы тратится около 20% питательных веществ, поступающих в кишечник, и около 10% всей энергии. Такое количество полезных микро-

Таблица. Частота развития ААД в зависимости от назначаемого вида антибиотиков (В.Т. Ивашкин, 2002; Е.В. Лузина, 2009)

Антибиотик	Частота развития ААД
Клиндамицин	20-30%
Амоксициллин + ингибиторы β-лактамаз	10-25%
Ампициллин	5-10%
Цефалоспорины	4-9%
Макролиды	2-5%

организмов, выполняет следующие функции:

1. Защитную. Нормальная микрофлора:

- уничтожает болезнетворные бактерии, не дает им всасываться в кровь через стенки кишечника;
- смягчает вирусный «удар», собирая на поверхности своих клеток патогенные вирусы;
- создает механический барьер, синтезируя компоненты слизи, биологически активные вещества, которые берегут ее от физических и химических воздействий.

2. Питательную. Бактерии кишечника:

- участвуют в процессе переваривания и усвоения веществ;
- способствуют правильному обмену желчных кислот;
- выполняют биосинтетическую функцию (синтезируют аминокислоты, биологически активные вещества.

3. Очистительную и антиаллергическую. Нормальные кишечные микроорганизмы:

- улучшают перистальтику — усиливают сокращение кишечника, способствуя опорожнению;
- очищают организм от токсинов;
- обладают противоаллергическими свойствами.

Проявления антибиотикассоциированной диареи и дисбактериоза. Основной симптом ААД уже определен в названии. Диарея – гиперосмолярная или гиперкинетическая встречается практически у всех пациентов. В последующем с нарушением кишечной микрофлоры могут появлятся едва ли не все известные симптомы и заболевания:

- неустойчивый стул (запоры сменяються диарейным синдромом), вздутие, метеоризм, бурление, урчание и боли в животе, камни в желчном пузыре, горечь во рту, гепатит;
- частые циститы, мочекаменная болезнь, пиелонефрит;
- атеросклероз и гипертоническая болезнь;
- пищевая аллергия, частые простуды;
- авитаминоз и ожирение;
- бронхиальная астма и хронический бронхит;
- анемия, слабость, быстрая утомляемость, раздражительность, депрессия, плохой сон;
- кожные и онкологические заболевания.

Особый вариант ААД связан с анаэробной бактерией *Clostridium difficile* и назвыается термином «псевдомембранозный колит» (ПМК). Впервые подобный клинический случай описан в 1893 году американским хирургом J. Finney, однако этиологическая роль *C. difficile* в развитии ПМК установлена лишь в 1997 г. J.G. Bartlett.

C. difficile входят в состав нормальной микрофлоры кишечника у 2–3% взрослого населения и обычно не проявляют патогенных свойств. Однако при антибиотикотерапии создаются благоприятные условия для перехода их в токсинобразующие формы. Поскольку *C. difficile* резистентны к большинству антибиотиков, они активно размножаются в кишечнике, образуя цитотоксины и энтеротоксины, которые обусловливают развитие секреторной диареи. Протяженность и глубина морфологических изменений, выявляемых в толстой кишке, обусловливают тяжесть течения инфекционного процесса.

Ведущими факторами патогенности *C. difficile* являются два токсина: токсин А и токсин В, которые повреждают эпителиоциты, что приводит к выраженным воспалительным изменениям слизистой оболочки кишечника, снижению барьерной функции и активации секреции жидкости в просвет кишечника. Интересно, что некоторые антибиотики, особенно клиндамицин, линкомицин, ампициллин, могут сами стимулировать продукцию токсинов А и В без прироста общей популяции микроорганизма, т.е. они являются токсинолибераторами.

Кроме того, *C. Difficile* продуцирует токсин, оказывающий норадреналинподобное действие, приводя к стойкому повышению АД.

Частота носительства данного микроорганизма резко возрастает у ослабленных и госпитализированных больных. Так, через 1-2 недели после госпитализации высеваемость *C. difficile* регистрируется у 13-18% больных, через 4 недели и более – у 50%. В среднем 20-30% пациентов становятся носителями *C. difficile* в период госпитализации, а у 1/3 из них развивается ААД.

Применение антибиотиков является кофактором развития ПМК в 60–85% случаев, а иммуносупрессивная и химиотерапия – в 36%, комбинированная – в 80%.

Чаще всего ПМК развивается при лечении цефалоспоринами 3 поколения и фторхинолонами.

Следует помнить, что в отличие от идиопатической ААД, риск развития ПМК не зависит ни от дозы антибиотика, ни от кратности, ни от способа введения препарата. Описаны случаи развития ПМК после однократного введения антибиотика.

Одной из причин ААД является развитие *Candida spp.* Колонизации кишечника *Candida spp.* способствует лечение антибиотиками широкого спектра действия с анаэробной активностью, применение цефалоспоринов III поколения, а также антибиотиков с высокой концентрацией в собственной пластинке кишечника.

Колонизация кишечника микромицетами может привести к кандидемии при наличии следующих факторов риска: массивная колонизация кишечника *Candida spp.*, первичное повреждение кишечника; гипохлоргидрия желудка, снижение кишечной перистальтики, цитотоксическая химиотерапия.

Candida spp. способны к адгезии и инвазии с последующим цитолизом ткани, а затем к лимфогематогенной диссеминации. Кандидоз формируется при инвазии псевдомицелия *Candida spp.* исключительно в участках кишечника, деэпителизированных вследствие язвенного колита или язвенной болезни двенадцатиперстной кишки.

Несмотря на разработанные схемы лечения ААД, частота рецидивов при использовании наиболее эффективных средств – метронидазола и ванко-

мицина составляет от 5-16% до 50%. При этом риск развития рецидива сохраняется в течение 30 суток после назначения антимикробного препарата, явившегося причиной первого эпизода заболевания.

Таким образом, тонкие взаимосвязи между микроорганизмами внутри желудочно-кишечного тракта являются, по сути, и тонкой ниточкой здоровья, которую легко пересечь, используя антибактериальные препараты. Это и означает, что в современном обществе большинство населения находится в условиях, способствующих формированию дисбиотических реакций в различных микробиоценозах.

Концепция «снижения вреда» от применения антибиотиков может реализовываться по нескольким направлениям:

- оптимизация собственно этиотропной терапии;
- применение пребиотиков – препаратов, которые подготавливают кишечник к заселению нормальной микрофлорой, создают для нее комфортные условия;
- применение пробиотиков – препаратов, содержащих нормальную микрофлору кишечника;
- применение синбиотиков – комбинированных препаратов про- и пребиотиков – «два в одном».

Под пребиотиком понимают неусваиваемый пищевой ингредиент, способный улучшать состояние здоровья человека посредством избирательной стимуляции роста и/или активности одного или ограниченного количества видов бактерий в кишечнике (преимущественно бифидобактерий и лактобацилл). Преимуществом пребиотика является возможность использовать его в различной дозировке. Так, например, дисахарид лактулозы может использоваться в пребиотической дозе (до 10 мл в сутки), «послабляющей» дозе (до 40 мл в сутки) и «антитоксической» дозе (более 60 мл в сутки). При этом в любом случае препарат будет сохранять свои пребиотические свойства.

Аналогичная дозозависимость есть и у инулина, только в качестве «бонуса» высокой дозы выступает антитоксическая активность препарата или, например, снижение избыточной массы тела веса и улучшение состояния нормофлоры кишечника. Еще одним потенциально важным направлением применения инулина и пробиотиков является гипогликемический и гиполипидемический потенциал данной комбинации.

Следует отметить необходимость достаточно длительных курсов для достижения значимого бифидо- и лактогенного действия пребиотиков (от 2 до 4 недель).

Для понимания потенциальных возможностей применения пребиотиков следует учитывать, что основной — пребиотический — эффект опосредован через нормальную микрофлору кишечника, а именно бифидобактерии, бактероиды, клостридии, лактобациллы и некоторые другие виды бактерий. Другая часть — «небифидогенное действие» зависит от свойств самого пребиотика и имеет некоторые отличия. Следовательно, быстрота развития пребиотического действия, выраженность этого эффекта будут прямо зависеть от наличия жизнеспособных представителей кишечного микробиоценоза, способных усваивать эти ингредиенты – см. рисунок. В основе лечебного эффекта лактулозы, при вышеуказанных состояниях, лежит увеличение роста сахаролитической и, в частности, бифидумбактерий, подавление пролиферации протеолитической микрофлоры и ограничение транслокации кишечных бактерий в билиарную и мочевыделительную систему.

Особенно важен данный эффект лактулозы при подозрении именно на клостридиальную флору.

Кроме того выявляется тенденция к стабилизации числа кишечных энтерококков. По-видимому, это связано с тем, что сахаролитические бактерии используют лактулозу в качестве пищевого субстрата. Ранее стимулирующее действие на молочнокислую флору желудочно-кишечного тракта было отмечено при длительном введении лактулозы здоровыми волонтерами.

Пробиотики – препараты, поддерживающие нормальную микрофлору кишечника. Свойствами пробиотиков также обладают кисломолочные продукты, обогащенные лакто- и бифидобактериями. Но при покупке таких продуктов обязательно обращайте внимание на состав и срок годности. Если продукт содержит живые кисломолочные культуры, то храниться он должен не более 3-4 дней.

Еще более значимым показателем является титр колонизирующих бактерий, который практически невозможно достичь, используя кисломолочные продукты. Достаточный профилактический эффект достигается при дозировке лактобактерий для детей не менее $5x10^9$ колониеобразующих единиц (КОЕ) в сутки, а для взрослых — не менее $10x10^9$ КОЕ в сутки. При этом пробиотики не должны надолго заселять кишечник человека. Их применение основано на возможности вытеснения патогенных микроорганизмов и экранирования рецепторов энтероцитов. Микроорганизмы, введенные извне, должны создавать благоприятные условия для роста собственной облигатной бифидо- и лактофлоры с последующим ее выведением из организма. Использование более двух пробиотических микроорганизмов одновременно может привести к развитию аллергии.

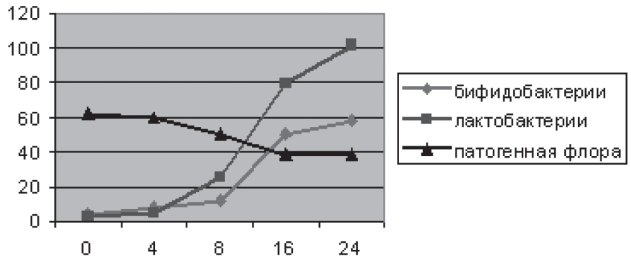


Рис. Влияние лактулозы на состояние микрофлоры

Энтеросорбенты – препараты, способные адсорбировать («впитывать в себя») другие вещества, в том числе микроорганизмы. Отличительной особенностью энтеросорбентов является огромная площадь поверхности. Естественно, она существенно выше у пористых сорбентов, к которым относятся угольные и кремнийорганические сорбенты. Примером кремнийорганических сорбентов является гидрогель метилкремниевой кислоты (полиметилсилоксана полигидрат) – энтеросгель. Препарат имеет детоксикационное действие, активно влияет на колонизацию кишечника нормальной микрофлорой, уменьшая патогенную микрофлору и одновременно сорбирует токсические продукты жизнедеятельности болезнетворных микробов.

В ходе клинических исследований установлено, что энтеросгель в 98% случаев у больных с дисбактериозом кишечника I–II степени вызывал субъективное улучшение общего самочувствия уже на 4–5-й день приема препарата (исчезновение проявлений метеоризма, появление выраженной тенденции к нормализации стула). При микробиологическом обследовании установлено, что у 88% обследованных больных после проведенного лечения комплексом препаратов, который включал в себя прием препарата энтеросгель, произошла нормализация микробиоценоза кишечника.

При дисбактериозе можно применять и другие кремниевые сорбенты.

В тоже время, ни один из обсуждавшихся выше способов уменьшения негативного влияния антибиотиков на микрофлору желудочно-кишечного тракта не позволяет самостоятельно добиться 100% гарантированного положительного эффекта. Наиболее эффективным может считаться комплексное применение этих возможностей, позволяя защищать нормофлору кишечника в период проведения этиотропной терапии, «нейтрализовать» побочные эффекты антибиотикотерапии (хеликобактерный гастрит, острые кишечные инфекции – ОКИ), усиливать санирующий эффект антимикробных препаратов (ОКИ, хеликобактерная инфекция), сокращать продолжительность основных симптомов заболевания (ОКИ), предупреждать реинфицирование (ОКИ), снижать вероятность формирования полимикробных ассоциаций и модифицировать иммунный ответ по основному заболеванию (пневмония, воспалительные заболевания кишечника).

Целенаправленное использование пребиотиков с учетом не только стимулирующего влияния на нормофлору, но и «небифидогенных» эффектов – таких как увеличение частоты и объема стула, увеличение продукции короткоцепочечных жирных кислот, снижение уровня холестерина, изменение липидного профиля и активности печеночных ферментов, антитоксическое действие, восстановление профиля желчных кислот в химусе, антиканцерогенное действие и других, позволяет по-новому оценить перспективы такого подхода в самых различных областях медицины. Таким подходом может служить разработка и применение комбинированных препаратов на основе сорбентов и пребиотиков.

Примером такого препарата является комбинированный ентеросорбент ЛактоБиоЭнтеросгель – препарат, который содержит пребиотики (лактулоза) в соединении с кремнийорганическим сорбентом (энтеросгель) или ксерогель полиметилсилоксана с инулином (сорболонг), или, как его еще называют, «капсульная форма «энтеросгеля». Эксперементально доказано, что применение таких препаратов способствует избирательной стимуляции роста и развития собственной «родной» микрофлоры кишечника, подавляя при этом патогенную микрофлору. Сочетанием пребиотиков с энтеросорбентом, который имеет основным свойством детоксикационное действие и препятствует всасыванию токсинов с желудка и кишечника, достигается активная колонизация кишечника нормальной микрофлорой, уменьшение патогенной микрофлоры.

Важным этапом в разработке такого рода средств является возможность избежать адсорбции пребиотика на сорбенте.

Экспериментально установлено, что лактулоза и инулин применяемые в сочетании с энтеросгелем не влияют на его сорбционные свойства.

Таким образом, целесообразность применения комбинированных энтеросорбентов с неадсорбируемыми пребиотиками подтверждается их эффективностью в терапии дисбактериоза.

Литература

1. *Ивашкин В.Т., Шептулин А.А., Склянская О.А. Синдром диареи. М: ГЭОТАР-МЕД. - 2002. - 164 с.*
2. *Ахмадеева Э.Н., Нижевич А.А., Амирова В.Р. Антибиотикассоциированная диарея у детей. Российский педиатрический журнал. - 2010. - №1. - С. 32-38.*
3. *Новокшонов А.А., Соколова Н.В. Клиническая эффективность этиопатогенетической терапии энтеросорбентами острых кишечных инфекций у детей // Педиатрия. - 2009. - №1. - С. 27-31.*
4. *Сухов Ю.А., Гебеш В.В. Влияние энтеросорбции на уровень провоспалительных цитокинов при кишечной инфекции и кори // Клиническая иммунология. - 2007. - №1(6). - С. 76-78*
5. *Костюкович О.И. Антибиотикассоциированная диарея – мифы и реальность // Рус. мед. журнал. – 2009. – № 7. – С. 15-20.*
6. *Чернобровый В.Н., Палий И.Г. Применение препарата Энтеросгель для лечения дисбактериоза кишечника // Мистецтво лікування. - 2003. - №5. - с. 74.*
7. *Юлиш Е.И., Кривущев Б.И. Метод энтеросорбции в лечении синдрома интоксикации // Здоровье ребенка. - 2011. - №4.- С. 75-79.*

Н.В. Скрипник
В.А. Гриб
Н.І. Кубарич
Т.С. Вацеба

ДВНЗ "Івано-Франківський національний медичний університет"

УДК: 616-092+616.8+616.41+616-08

ПАТОГЕНЕТИЧНІ ОСНОВИ НЕВРОЛОГІЧНИХ ПОРУШЕНЬ У ХВОРИХ НА ГІПОТИРЕОЗ ТА ЇХ КОРЕКЦІЯ

Огляд літератури та особисті дані

Резюме

У статті розглянуто патогенетичні механізми розвитку й прогресування неврологічних порушень у хворих на гіпотиреоз. Показано, що в основі ураження нервової системи при гіпотиреозі лежить дефіцит тиреоїдних гормонів, який призводить до порушення синтезу нейромедіаторів, порушення функції печінки, підвищення рівня ліпідів крові, зниження енергетичного потенціалу клітин, активації вільнорадикальних процесів, зниження синтезу оксиду азоту та дисфункції ендотелію, порушення мікрогемоциркуляції, дисбалансу прозапальних цитокінів та адипоцитокінів, зниження рівня й сумарної активності системи інсуліноподібного фактора росту. Обгрунтовано те, що лікування метаболічних порушень, які розвиваються при дефіциті тиреоїдних гормонів і призводять до ураження центральної та периферичної нервової системи, слід проводити на тлі замісної гормональної терапії з додатковим включенням медикаментозних препаратів, які нормалізують ці зміни. Доведено ефективність альфа-ліпоєвої кислоти – Діаліпону та препарату Вітаксон®.

Ключові слова

Гіпотиреоз, нервова система, патогенез, альфа-ліпоєва кислота, Вітаксон®.

Захворювання щитоподібної залози (ЩЗ) в Україні та в інших країнах стали однією з найпоширеніших ендокринних патологій. Висока частота захворювань ЩЗ залежить від багатьох причин, серед яких найвагомішими вважають припинення централізованої йодної профілактики, техногенне забруднення довкілля, негативні зміни структури харчування значної частини населення за нових соціально-економічних умов. Визнання Прикарпаття йододефіцитним регіоном зумовлює ріст захворюваності на явний і субклінічний гіпотиреоз [11, 12, 17, 21].

Дефіцит гормонів ЩЗ в організмі призводить до порушення водно-електролітного, білкового, ліпідного, вуглеводного обмінів, спричиняючи морфо-функціональні та біохімічні зміни в різних органах і системах. В основі патогенезу неврологічних змін у хворих на гіпотиреоз лежить дефіцит тиреоїдних гормонів (ТГ), що призводить до порушення синтезу нейромедіаторів, підвищення рівня ліпідів крові, зниження енергетичного потенціалу клітин, активації вільнорадикальних процесів, зниження синтезу оксиду азоту та дисфункції ендотелію, порушення мікрогемоциркуляції, дисбаланс прозапальних цитокінів та адипоцитокінів, зниження рівня й сумарної активності інсуліноподібного фактора росту (ІФР), порушення функції печінки. В основі формування дисметаболічних моно- й полінейропатій при гіпотиреозі лежать процеси демієлінізації з вторинним аксональним пошкодженням, що є результатом метаболічних і біоенергетичних порушень, ініційованих дефіцитом тиреоїдних гормонів [24].

Неврологічні розлади при гіпотиреозі є частими та різноманітними – ендокринологи й неврологи регулярно стикаються з ними на практиці. Неврологічна симптоматика в більшості випадків становить ядро клінічної картини гіпотиреозу [24]. Формуванню органічного ураження нервової системи сприяє різке пригнічення енергетичних та анаболічних процесів [29].

Відомо те, що ТГ сприяють розвитку та дозріванню центральної нервової системи, їх нестача супроводжується затримкою фізичного й психічного розвитку та вираженими неврологічними дефектами [2]. Найбільш поширеними у хворих на гіпотиреоз є психоневрологічні розлади. У цих пацієнтів наявна емоційна бідність [14, 15, 17]. Поряд із сонливістю, загальмованістю, частими запаморочливими станами хворі відзначають уповільнення мислення, погіршення пам'яті. Емоційна збідненість може проявлятися пригніченим настроєм і депресією. Поширеність депресії при субклінічному гіпотиреозі, за даними різних авторів, коливається від 38% до 56%, тоді як у загальній популяції – від 6% до 20% [31]. Серед хворих

із депресією частота прихованого гіпотиреозу є вищою, ніж у загальній популяції, а частота виявлення зоба сягає 86%. Депресія при субклінічному гіпотиреозі відрізняється від депресії в осіб без цієї патології присутністю відчуття паніки й резистентністю до лікування антидепресантами. Розвиток депресії при субклінічному й маніфестному гіпотиреозі пов'язують зі зниженням активності в ЦНС 5-гідрокситриптаміну [42]. Призначення великих доз трийодтироніну в низці випадків дозволяє зменшити вираженість характерної для гіпотиреозу рефрактерної депресії та збільшити ефективність антидепресантів.

У пацієнтів із гіпотиреозом спостерігається дизартрія, що зумовлена зниженням обсягу й швидкості рухів губ та язика, зниження тембру голосу та захрипліть виникає внаслідок набряку голосових зв'язок, зумовлене інфільтрацією мукополісахаридами слизової голосових зв'язок і порожнини рота. При важкому гіпотиреозі можлива псевдодеменція з пригніченням когнітивних функцій, порушенням соціальної адаптації, навіть навичок самообслуговування, яка від істинної деменції відрізняється зворотністю.

М'язовий рівень ураження нервової системи у хворих із гіпотиреозом проявляється міопатією, псевдоміотонією, їх поєднанням, а також патологічною м'язовою стомлюваністю [13, 47]. Гіпотиреоїдна міопатія проявляється постійною м'язовою слабкістю, більш вираженою в м'язах проксимальних відділів кінцівок [44]. Синдром псевдоміотонії проявляється збільшенням тривалості скорочення м'язів, часу їх розслаблення. Поєднання гіпертрофічної форми міопатії з псевдоміотонією та м'язовими судомами в дорослих у літературі носить назву синдрому Гофмана [6, 44]. Синдром патологічної м'язової стомлюваності при гіпотиреозі, тобто міастенічний синдром, характеризується залученням у процес частіше скелетної мускулатури і відсутністю позитивної реакції на введення антихолінестеразних засобів [16].

Зміни при гіпотиреозі виявляються й у периферичній нервовій системі. У результаті набряку пери- та епіневрію нервів, а також оточуючих їх м'яких тканин, потовщення зв'язок відбувається компресія периферичних нервів у вузьких кістково-зв'язкових каналах і під сухожилками м'язів, внаслідок чого розвиваються тунельні нейропатії: синдром карпального каналу (компресія серединного нерва в зап'ястному каналі), синдром Бернгардта-Рота (компресія зовнішнього шкірного нерва стегна), синдром тарзального каналу (компресія великогомілкового нерва), метатарзальгія Мортона (синдром ущемлення четвертого підошовного нерва пальців стопи). Але крім тунельних нейропатій у багатьох хворих на гіпотиреоз виявляється картина полінейропатії, що характеризується болями, парестезіями, м'язовою слабкістю кінцівок, судомами, ослабленням або випаданням сухожильних рефлексів. Подібні прояви посилюються аж до повного знерухомлення в холодному приміщенні або в зимовий період. Зазначено, що в 69% хворих на гіпотиреоз виявлялись ознаки ураження периферичної нервової системи, зокрема полінейропатії у 83,5% [5, 19]; ознаки ураження периферійних нервів можуть навіть передувати гіпотиреозу.

Відомо, що під впливом ТГ активується специфічний білковий синтез, а підтримання базального рівня неспецифічного синтезу білків контролюється інсуліноподібними факторами росту (ІФР-1 та ІФР-2), які близькі за структурою та функцією до інсуліну, що визначає їх можливість перехресно зв'язуватися з рецепторами, чим, можливо, й пояснюється притаманна їм змішана біологічна активність. Зниження рівня та сумарної активності ІФР при гіпотиреозі супроводжується порушенням транспорту й окиснення глюкози, а участь ТГ у продукції ІФР – механізмом, що впливає на реалізацію інсулінової функції [21]. Виходячи з цього, дефіцит ІФР при гіпотиреозі можна вважати одним із чинників ураження периферичних нервів при гіпотиреозі.

Гіпотиреоз асоціюється з підвищенням серцево-судинної захворюваності та смертності [21, 50]. Це може бути пов'язано з гіпофібринолітичним і гіпокоагуляційним станами [34, 38]. Виражений вплив на серцево-судинну систему при гіпотиреозі може бути пов'язаний із тим, що клітини ендотелію й гладких м'язів мають ТТГ-рецептори [50]. Ризик серцево-судинних захворювань значно зростає при рівні ТТГ > 2,5 мОД/л та асоціюється зі збільшенням ХС ЛПНЩ, ТГ, порушенням функції міокарда й розвитком ендотеліальної дисфункції [36, 38].

Гормони ЩЗ регулюють рівень базального метаболізму усіх клітин, включаючи гепатоцити, що позначається на функціонуванні печінки, а печінка, у свою чергу, метаболізує ТГ [1]. Порушення функції ЩЗ можуть призводити до змін функцій печінки, а при захворюваннях печінки можуть виникати відхилення в метаболізмі ТГ [1]. Печінці належить центральна роль у дейодируванні ТГ з утворенням їх активних або інактивованих форм [4]. Відомо, що в кишечнику не лише всмоктується йод, який міститься в їжі, але й відбувається повторне всмоктування йоду, який звільняється в печінці в результаті дейодирування ТГ, що виділяється з жовчю у дванадцятипалу кишку. У результаті 80-90% йоду, що міститься в організмі, реутилізується та використовується в повторному біосинтезі ТГ. Тому, цілком зрозуміло, що розлад діяльності гепатобіліарної системи може позначитися на метаболізмі цих гормонів. А це особливо важливо ще й тому, що збільшення патології ЩЗ пов'язують із дефіцитом йоду – найважливішого компоненту молекули головного гормо-

ну ЩЗ – тироксину. Зниження функції ЩЗ може впливати безпосередньо на структуру та функцію печінки. Дослідження показують, що навіть при мінімальній тиреоїдній недостатності можливе збільшення частоти розвитку дискінезій біліарного тракту за гіпотонічним типом з явищами холестазу, достовірне підвищення рівня холестерину, бета-ліпопротеїдів і зниження відношення фосфоліпіди/холестерин у сироватці крові [25]. Доведеним є взаємозв'язок між функцією ЩЗ і дисліпідемією. Достовірним також є взаємозв'язок між явним гіпотиреозом і гіперхолестеролемією [3]. Зміни в ліпідному спектрі пояснюються тим, що при гіпотиреозі знижується активність печінкової ліпопротеїнліпази, погіршується транспорт і виведення атерогенних ліпідів із жовчі. Разом із тим, відбувається порушення структури ХС ЛПВЩ та апо-А1 (збільшення рівня фосфоліпідів та апо-Е), зниження кількості та чутливості рецепторів ХС ЛПНЩ у гепатоцитах, які спричиняють зниження печінкової екскреції ХС та, у подальшому, – підвищення ХС ЛПНЩ і ХС ЛПДНЩ [21].

Одним із патогенетичних механізмів ураження нервової системи при гіпотиреозі є дисбаланс прозапальних цитокінів та адипоцитокінів. Явний і субклінічний гіпотиреоз розцінюють як синдром хронічного запалення [46]. ТТГ індукує продукцію TNF-α клітинами кісткового мозку [28], збільшує ШОЕ [38], СРБ [33, 46] і IL-6 [28, 43]. При гіпотиреозі збільшення ШОЕ, СРБ і порушення згортання крові відзначається незалежно від інших чинників (віку, статі, серцево-судинного захворювання тощо) і регресує при призначенні тиреоїдних гормонів [40]. Carrero J.J. зі співавт. (2007) показали, що зниження T_3 асоціюється з підвищенням маркерів запалення (СРБ, IL-6), а також корелює зі зниженням інсуліноподібного фактора росту (ІФР-1) і s-альбуміном [32]. J. Malyszko і співавт. (2006, 2007) описали взаємозв'язок між ТГ і маркерами запалення (СРБ, феритином, АлАТ, АсАТ) [30, 48].

Одним із найчастіших і найнебезпечніших проявів гіпофункції ЩЗ є ожиріння. Останніми роками виявлено регулюючий вплив гормонів ЩЗ на метаболізм гормонів жирової тканини (лептину, адипонектину, резистину) [20, 30]. При гіпотиреозі рівні лептину в плазмі зростають [35, 45], тоді як рівні адипонектину знижуються [35, 45]. У дослідженнях доведено позитивний кореляційний взаємозв'язок у хворих на гіпотиреоз між адипонектином та ендотелійзалежною вазодилатацією [27, 37].

Основним патологічним чинником, що сприяє розвитку неврологічних порушень при гіпотиреозі є порушення мікрогемодинаміки. Вважають. що збільшення в'язкості крові, яка впливає на мікрогемоциркуляцію, призводить до виникнення опору крові й підвищення кров'яного тиску [8]. Порушення мікрогемоциркуляції можуть бути внутрішньосудинними, позасудинними, а також пов'язаними зі зміною самих судин. ТГ і ТТГ впливають на ендотеліальну дисфункцію, яка характеризується погіршенням ендотелій-залежної вазодилатації в артеріолах у пацієнтів із рівнями ТТГ вищими ніж 4,1 мОД/л. Гіпотиреоїдний стан призводить до збільшення системного судинного опору й вазоконстрикції в системних і ниркових судинах [49]. Важливим є те, що гормон T_4 сприяє розслабленню скелетної мускулатури, протидіючи артеріолам. Таким чином, ТГ поводяться як вазодилататори, діючи головним чином на судини гладких м'язів. Крім того, у генезі порушень структури мікросудин, їх проникності, реологічних властивостей крові провідну роль відіграє атерогенна гіперліпідемія. Наслідком цього є порушення транскапілярного обміну з виникненням дистрофічних змін у різних органах.

Цілком зрозуміло, що відновлення порушених метаболічних процесів при гіпотиреозі має, у першу чергу, проводитися на тлі адекватної замісної гормональної терапії. Деякі автори [41] притримуються тієй думки, що функція нервів відновлюється при компенсації гіпотиреозу, але існує й інша думка – метаболічні порушення, що розвивались ще при дефіциті тиреоїдних гормонів і призвели до ураження центральної та периферичної нервової системи, роблять необхідним призначення додаткових медикаментозних препаратів, які нормалізують ці зміни [2, 7, 22, 23]. Таким чином, лікування та реабілітація хворих на гіпотиреоз повинна проводитись на тлі замісної гормональної терапії в дозах, що забезпечують досягнення й підтримання еутиреозу із використанням патогенетично обгрунтованих препаратів із нейротрофічним ефектом.

Не існує чіткого алгоритму надання медичної допомоги хворим із гіпотиреоїдною полінейропатією (ГП), тому, враховуючи наявність деяких спільних патогенетичних чинників ураження периферичних нервів при цукровому діабеті та гіпотиреозі, перш за все – оксидативного стресу та енергодефіциту, для лікування пацієнтів із ГП нами був використаний препарат альфа-ліпоєвої кислоти (АЛК) – Діаліпон®. А враховуючи роль вітамінів групи В у нормальному функціонуванні нервової системи, нашу увагу привернув препарат Вітаксон®.

Мета роботи – вивчення клінічної ефективності вітчизняних середників Діаліпону та Вітаксону в комплексному лікуванні ГП.

Матеріали та методи

Обстежено 42 хворих на первинний гіпотиреоз (34 жінки і 8 чоловіків) середній вік яких становив 49,24±0,91 років, тривалість захворювання – 13,27±0,75 (від 3 до 21) років. У діагностиці гіпотиреозу й оцінці ступеня компенсації захворювання керувались рекомендаціям визначеними ВООЗ/

ЮНІСЕФ/ICCIDD. Стадія субкомпенсації гіпотиреозу діагностована в 31 (73,8%), декомпенсації – в 11 (26,2%) хворих. Для компенсації гіпотиреозу хворі отримували в середньому 139,53±0,68 мкг L-тироксину.

Клінічні ознаки гіпотиреозу, виявлені в обстежених пацієнтів: сухість шкіри (70%), погіршення пам'яті (64%), м'язова слабкість (42%), утомлюваність (70%), м'язові судоми (24%), непереносимість холоду (84%), одутловатість обличчя/повік (44%), закрепи (56%), осиплість голосу (34%). Практично в усіх пацієнтів з явним і субклінічним гіпотиреозом виявлено нервово-психічні (депресія, порушення пам'яті, когнітивні розлади) та множинні нейром'язові порушення (зниження рефлексів). 38 (90,5%) обстежених пацієнтів скаржились на затерпання китиць, неприємне відчуття повзання мурашок по шкірі рук, 32 (76,2%) – на біль і печію в руках, 22 (52,4%) – на зведення м'язів китиць, 17 (40,5%) – на слабкість рук, 9 (21,4%) пацієнтів турбувало відчуття затерпання та печія шкіри стоп.

Нами оцінено функціональний стан ЩЗ у хворих на гіпотиреоз: рівень $T_{3в}$,– 1,68±0,17 пг/мл (2,98±0,08 у групі контролю) ($p<0,05$); $T_{4в}$ – 0,92±0,08 пг/дл (1,15±0,08 у групі контролю) ($p<0,05$); ТТГ – 10,39±0,93 мкМО/мл (2,93±0,24 в групі контролю).

Об'єктивні симптоми ураження печінки включали: незначну гепатомегалію (33 або 78,6% хворих), щільну консистенція печінки, встановлену при пальпації (8 або 19,1% пацієнт), субіктеричність склер (6 або 14,3% хворих), ксантоматоз повік (12 або 28,6% хворих). За даними ультразвукової діагностики та органоспецифічних ферментів печінки, у 36 (85,7%) пацієнтів було діагностовано гепатоз. Виявлені зміни біохімічних показників: гіпербілірубінемія (у межах 21-26 мкмоль/л) переважно за рахунок кон'югованої фракції у 7 (17,3%), незначне (до 25% від належних) підвищення активності АлАТ до 0,72±0,08, АсАТ – 0,69±0,09, підвищення вмісту загального ХС, ТГ, ЛПНЩ, ЛПДНЩ. Нами виявлені УЗД-ознаки ураження печінки при гіпотиреозі: гепатомегалія, дорзальне затухання ультразвукового сигналу, нерівномірне ущільнення паренхіми печінки дрібнозернистої структури.

Для об'єктивної оцінки порушень нервової системи проводили клінічне неврологічне обстеження. Оскільки в обстежуваних пацієнтів були скарги на порушення в роботі верхніх кінцівок, нами запропоновано дослідження рефлекторної та чутливої сфер рук з аналогією до обстеження нижніх кінцівок при цукровому діабеті із застосуванням шкали невропатичного дисфункціонального розрахунку у хворих на гіпотиреоз (НДРг) [18]. З цією метою досліджували сухожилкові рефлекси на верхніх кінцівках: карпорадіальні, згинально-ліктьові. Рівень порушення тактильної чутливості оцінювали із застосуванням волокон бавовняної вати. Поріг больової чутливості визначали за допомогою спеціальної тупої голки Neurotips, температурної чутливості – ідентифікатора Thio-Therm. При вивченні вібраційної чутливості застосовували 8-градуйований камертон (128 Гц). Сума результатів НДРг відповідала певному ступеню гіпотиреоїдної поліневропатії: 0-4 бали – відсутня або початкова, 5-13 – помірний ступінь, 14-28 балів – виражений ступінь невропатії. Після проведеного аналізу показників шкали НДРг у 2 (4,7%) хворих діагностовано початковий ступінь важкості полінейропатії: у 36 (85,7%) – помірний ступінь із середнім балом 10,13±0,44 бали, у решти (9,5%) – виражений ступінь ГП із середнім балом за шкалою НДВг 15,34±0,76.

Вважається, що при ГП, як і при більшості форм полінейропатій, скарги хворих виникають на зміни в нижніх кінцівках [9]. У нашому дослідженні захворювання починалося зі скарг на затерплість, болі, печію у верхніх кінцівках. У деяких джерелах скарги на зміни у верхніх кінцівках пояснюються виникненням у хворих двобічного тунельного синдрому карпального каналу. Провівши електронейроміографічне дослідження на комп'ютерному двоканальному електронейроміографі «Нейро-ЭМГ-Микро» («Нейрософт», РФ) із використанням моторного та сенсорного інчінгу при стимуляції серединних нервів, що дозволило виключити тунельний синдром на рівні зап'ястку або виключити із дослідження пацієнтів із наявним тунельним синдромом (21 хворий), нами було зроблено висновок про первинне залучення у хворих на гіпотиреоз із ураженням периферичних нервів верхніх кінцівок. Хоча загальноприйнято, що при полінейропатії, яка переважно є вторинною, залучаються найдовші нервові волокна, які іннервують нижні кінцівки. Але при порфірійній поліневропатії, поліневропатії, індукованій свинцем, у першу чергу, скарги хворих виникають на верхні кінцівки, пояснення чого не було віднайдено в доступній літературі.

Статистичну обробку отриманих результатів проведено з використанням пакету статистичного аналізу даних STATISTICA (StatSoft, Inc.) із застосуванням непараметричних методів оцінки результатів.

Відповідно до структури роботи в контрольованому клінічному дослідженні ми використовували елементи типологічної вибірки (стратифікаційної рандомізації) хворих на гіпотиреоз, ускладнений ГП. Включення пацієнта до групи хворих, які отримували те чи інше лікування, проводили методом «послідовних номерів», використовуючи таблицю випадкових чисел.

Таким чином, досліджувані хворі були розподілені на дві групи. У І групу ввійшли 22 особи, яким на тлі замісної гормональної терапії були призначені препарат Діаліпон® (компанія Фармак) по 600 мг на добу впродовж 10 днів крапельно на фізіоло-

гічному розчині, надалі – по 1 таб. зранку натще впродовж 1 місяця та препарат Вітаксон® (компанія Фармак) по 2,0 мл дом'язово впродовж 10 днів із подальшим оральним застосуванням по 1 таб. тричі на добу впродовж 1 місяця. II групу склали 20 пацієнтів, що приймали тільки замісну гормональну терапію – препарат L-тироксин (компанія Фармак). Комплекс описаних вище методів дослідження проводився до початку терапії й через один місяць після лікування.

Аналізуючи показники суб'єктивної симптоматики в досліджуваних хворих, нами відмічено зникнення скарг у 2 хворих I групи, 6 пацієнтів II групи через місяць після початку терапії. Слід відзначити, що через місяць після лікування були отримані позитивні результати в обох групах пацієнтів. Разом із тим, значиміше покращання спостерігалось у II групі хворих, які додатково в комплексі терапії отримували препарати Діаліпон® і Вітаксон®. Більшість хворих відмічали відновлення сили в китицях, зменшення затерпання, печії, а також болі.

Слід відмітити, що не було відмічено будь-якої динамики з боку рефлекторної сфери в обох групах хворих, ймовірно, внаслідок короткого періоду спостереження. Проте, у II групі пацієнтів із ГП рівень гіпестезії на верхніх кінцівках зменшувався в середьому до основи пальців китиць, особливо це стосується температурного відчуття; в одного з пацієнтів рівень порушеної чутливості зменшився від рівня середини передпліччя на початковому етапі дослідження до «рукавичок». Підсумувавши дані об'єктивного дослідження неврологічного статусу пацієнтів, характеристика якого у вигляді балів складала показник шкали НДРг, після проведеної терапії нами відмічено позитивну динаміку в обох групах спостереження, хоча вірогідною вона була тільки в II групі хворих – 11,81±0,52 порівняно з 13,24±0,46 (p=0,041); у I групі – 12,43±0,58 порівняно з 13,85±0,52 до лікування (p<0,05).

Крім того, нами спостерігалась позитивна динаміка й функціонального стану печінки у хворих із комплексним лікуванням, на нашу думку, за рахунок гепатопротекторного впливу Діаліпону: зникали явища цитолітичного синдрому, унормовувалась активність АсАТ, АлАТ, показники ліпідограми, рівень білірубіну на відміну від пацієнтів, які отримували тільки замісну терапію.

Враховуючи те, що печінка є центральним органом, який контролює основні ланки метаболізму в організмі, її функціональний стан має вплив і на відновлення функції периферичних нервів.

Таку позитивну динаміку у хворих, які отримували комплексну терапію, можна було пояснити тим, що АЛК (Діаліпон®, компанія Фармак) є речовиною, яка синтезується в організмі та виконує роль коензиму в окислювальному декарбоксилюванні α-кетокислот; відіграє важливу роль у процесі утворення енергії в клітині. АЛК впливає на обмін холестеролу, бере участь у регулюванні ліпідного та вуглеводного обмінів, поліпшує функцію печінки (внаслідок гепатопротекторної, антиоксидантної, дезінтоксикаційної дій) [10]. АЛК подібна за фармакологічними властивостями до вітамінів групи В. Натепер випускаються кілька препаратів, що містять різні солі тіоктової кислоти: етилендіамінову, трометамолову та меглюмінову. Вважається, що меглюмінова й трометамолова солі не спричиняють тих побічних явищ, які мають солі етилендіамінової кислоти. Поєднання меглюміну й поліетиленгліколю, що забезпечує стабілізацію та пролонгацію дії середника, є ідеальним складом для препаратів АЛК [10].

Вітаксон® (компанія Фармак), розчин для ін'єкцій по 2 мл в ампулах № 5 – тіаміну гідрохлорид 100 мг, піридоксину гідрохлорид 100 мг, ціанкобаламіну 1000 мкг, лідокаїну гідрохлорид 20 мг; таблетки, вкриті оболонкою, № 30, № 60 – одна таблетка містить бенфотіаміну 100 мг і піридоксину гідрохлорид 100 мг. Нейротропні вітаміни групи В сприятливо діють на запальні та дегенеративні захворювання нервів і рухового апарату. Вони застосовуються для усунення дефіцитних станів, а у великих дозах мають аналгетичні властивості, сприяють покращанню кровообігу та нормалізують роботу нервової системи й процес кровотворення. Вітамін B_1 є дуже важливою активною речовиною. В організмі вітамін B_1 фосфорилюється з утворенням біологічно активних тіаміндифосфату (кокарбоксилаза) і тіамінтрифосфату. Тіаміндифосфат як коензим бере участь у важливих функціях вуглеводного обміну, які мають вирішальне значення в обмінних процесах нервової тканини, впливають на проведення нервового імпульсу в синапсах. При недостатності вітаміну B_1 у тканинах відбувається накопичення метаболітів, у першу чергу молочної та піровиноградної кислоти, що призводить до різних патологічних станів і розладів нервової системи. Вітамін B_6 у своїй фосфорильованій формі (піридоксаль-5'-фосфат, PALP) є коензимом низки ферментів, які залучаються до утворення фізіологічно активних амінів (адреналіну, гістаміну, серотоніну, допаміну, тираміну тощо), через трансамінування – до анаболічних і катаболічних процесів обміну, а також до різних процесів розщеплення і синтезу амінокислот. Вітамін B_6 діє на 4-х різних ділянках метаболізму триптофану. У межах синтезу гемоглобіну вітамін B_6 каталізує утворення α-аміно-β-кетоадинінової кислоти. Вітамін B_{12} є необхідним для процесів клітинного метаболізму. Він впливає на функцію кровотворення (зовнішній протианемічний чинник), бере участь в утворенні холіну, метіоніну, креатиніну, нуклеїнових кислот, має знеболювальну дію.

Висновки

Отже, лікування та реабілітація хворих на гіпотиреоз має проводитися на тлі замісної гормональної терапії в дозах, що забезпечують досягнення й підтримку еутиреозу. З іншого боку, враховуючи метаболічні порушення, які розвиваються при дефіциті тиреоїдних гормонів і призводять до ураження центральної та периферичної нервової системи, необхідним є призначення додаткових медикаментозних препаратів, що нормалізують ці зміни. Це положення підтверджується проведеним нами порівняльним дослідженням.

Література

1. *Аметов А.С. Гіпотиреоз / А.С. Аметов, А.М. Грабовська-Цветкова // Клініч. фармакологія і терапія. – 2007. – Т.6, №1. – С. 24-28.*
2. *Балаболкин М.Н. Фундаментальная и клиническая тиреоидология: Учеб. пособие / М.Н. Балаболкин., Е.М. Клебанова., В.М. Кремин-ская – М.: ОАО «Издательство «Медицина», 2007. – 816 с.*
3. *Гжегоцький М.Р. Зміна показників системи холестеринового забезпечення та похідних оксиду азоту за умов корекції ранніх стадій гіпотиреозу / М.Р. Гжегоцький, О.І. Чупашко, О.І. Терлецька // Експерим. та клініч. фізіологія і біохімія. – 2005. – №4. – С. 37-43.*
4. *Герок В.В. Захворювання печінки і жовчовивідної системи / В.В. Герок., Е.Х.М. Блюм. – «МЕДпресс-інформ», 2009. – 199 с.*
5. *Григорова И.А. Особенности формирования гипотиреоидных полиневропатий / И.А. Григорова, Е.Л. Товажнянская // Укр. неврол. журнал. – 2008. – №2. – С. 67–72.*
6. *Дифференциальная диагностика мышечной слабости / О.А. Антелава, Л.Ф. Касаткина., Г.Т. Гуркина и др. // Рос. медиц. журнал. – 2004. – №14. – С. 15–18.*
7. *Зелінська Н.Б. Клінічні прояви ураження серцево-судинної системи у хворих на гіпотиреоз / Н.Б. Зелінська // Клініч. ендокринол. та ендокрин. хірургія. – 2008. – №2 (23). – С. 22–31.*
8. *Зелінська Н.Б. Стан мікроциркуляції у хворих на гіпотиреоз / Н.Б. Зелінська // Клінічна ендокринологія та ендокринна хірургія. – 2008. – №3 (24). – С. 43-47.*
9. *Классическая неврология: руководство по периферической нервной системе и хроническим болевым синдромам / К. Силантьев. – Волгоград: «Панорама», 2006. – 400 с.*
10. *Корпачев В.В. Лекарственные формы тиоктовой кислоты / В.В. Корпачев, М.И. Борщевская // Проблеми ендокринної патології. – 2006. – №1. – С. 1-11.*
11. *Кравченко В.І. Йододефіцит триває – здоров'я населення України погіршується / В.І. Кравченко // Міжнар. Ендокринол. журнал. – 2008. – №6 (18). – С. 9-18.*
12. *Макар Р.Д. Післяопераційний гіпотиреоз: тяжке ускладнення чи прогнозований наслідок лікування? / Р.Д. Макар // Міжнар. ендокринол. журнал. – 2010. – №1 (25). – С. 90-95.*
13. *Миотоническая дистрофия и гипотиреоз: трудности диагностики / Л.В. Дубчак, Е.А. Дубанова, А.В. Хворостина, В.Ю. Кузьмина // Неврологический журнал. – 2002. – № 1. – С. 36-40.*
14. *Михайлова Е.Б. Клинические и терапевтические особенности психических нарушений при субклинической форме гипотиреоза / Е.Б. Михайлова // Казанский медицинский журнал. – 2006. – Т. 87, №5. – С. 349-354.*
15. *Молдабек Г.К. Влияние эмоционального фона на качество жизни у больных гипотиреозом / Г.К. Молдабек // Медико-биологические проблемы жизнедеятельности. – 2011. – №2 (6). – С. 93-97.*
16. *Мументаллер М. Дифференциальная диагностика в неврологии / М. Мументаллер. Учебное пособие, 2009. – 360 с.*
17. *Паньків В.І. Практична тиреоїдологія. – Донецьк: Видавець Заславський О.Ю. – 2011. – 224 с.*
18. *Пат. 69623U, МПК (2012.01) A61B 10/00 Спосіб діагностики ступеня важкості поліневропатії у хворих на гіпотиреоз / Н.І. Кубарич, В.А. Гриб (UA) винахідники і патентовласники: Н.І. Кубарич, В.А. Гриб (UA). – № u2011 11625; заявл. 03.10.11; опубл. 10.05.12, Бюл. № 9.*
19. *Пироева К.Э. Поражение нервной системы при эндокринных заболеваниях / К.Э. Пироева, М.Х. Тамкаева // Медицина. Болезни нервной системы. – 2004. – №4. – С.20-28.*
20. *Роль некоторых цитокинов в формировании диастолической дисфункции при синдроме гипотиреоза / О.В. Серебрякова, А.В. Говорин, В.И. Просяник и др. // Цитокины и воспаление. – 2008. – Т.7, № 1. – С. 44-47.*
21. *Серцево-судинний ризик на тлі дисфункції щитоподібної залози / О.І. Мітченко, В.Ю. Романов, А.О. Логвиненко, М.В. Гвоздик, І.В. Чулаєвська // Укр. кардіол. журнал. – 2011. – №5. – С. 23-29.*
22. *Соловьев А.А. Электронейромиографические параметры нервов верхних конечностей у больных хроническим гипотиреозом / А.А. Соловьев, С.А. Маризин // Сб. статей: Эндокринологической службе Удмуртии 50 лет.– Ижевск, 2005. – С. 182-188.*
23. *Сравнение эффективности инъекционных и таблетированных форм витаминов группы В при лечении полинейропатий / И.С. Луцкий, Я.А. Гончарова, С.К. Евтушенко и др. // Міжнар. ендокринол. журнал. – 2009. – №1 (25). – С. 90–95.*
24. *Товажнянская Е.Л. Поражение нервной системы при эндокринной патологии / Е.Л. Товажнянская // Здоров´я України. – 2009. – №11/1. – С. 1–3.**

PATHOGENETIC BASIS OF NEUROLOGICAL DISORDERS IN PATIENTS WITH HYPOTHYROIDISM AND ITS CORRECTION (CURRENT REVIEW AND PERSONAL DATA)

N.V. Skrypnyk, V.A. Gryb, N.I. Kubarych, T.S. Vatseba

Summary

In the article the pathogenetic mechanisms of the development and progression of neurological disorders in patients with hypothyroidism are represented. It is shown that the basis of nervous system disorders in hypothyroidism is thyroid hormone deficiency, leading to disruption of neurotransmitters synthesis, abnormal liver function, increase the blood lipids level, reduce the energy potential of cells, activation of free radical processes, reduce the synthesis of nitric oxide and endothelial dysfunction, violation of microhemocirculation, an imbalance of proinflammatory cytokines and adipocytokines, reduce the level and total activity of insulin-like growth factor. It is proved that the treatment of metabolic disorders that develop in the deficiency of thyroid hormones and lead to damage of the central and peripheral nervous system, should be provided against hormone replacement therapy with the inclusion of additional medicines which normalize these changes. The efficiency of alpha-lipoic acid – Dialipon® and medicine Vitaxon® is proved.

Keywords

Hypothyroidism, nervous system, pathogenesis, alpha-lipoic acid, Vitaxon®.

** Повний перелік літератури знаходиться в редакції*

І.П. Катеренчук
Л.О. М'якінькова

ВДНЗ України
«Українська медична стоматологічна академія»,
м. Полтава

ФІБРИЛЯЦІЯ ПЕРЕДСЕРДЬ: СУЧАСНІ АСПЕКТИ ДІАГНОСТИКИ ТА ЛІКУВАННЯ

Огляд

Резюме

Фібриляція передсердь є частим порушенням ритму серця, на фоні якого значно зростає ризик розвитку інсульту та серцевої недостатності. В огляді наведено сучасні класифікації, етіологічні чинники, механізми розвитку фібриляції передсердь згідно з рекомендаціями Європейського та Українського товариств кардіологів. Особлива увага приділяється діагностиці та визначенню первинної тактики лікування хворих із фібриляцією передсердь – контролю серцевого ритму чи контролю частоти серцевих скорочень. Наведено оціночні шкали визначення тромботичного та геморагічного ризику у хворих із фібриляцією передсердь. Методи лікування фібриляції передсердь представлено відповідно до рекомендацій існуючих стандартів.

Ключові слова

Фібриляція передсердь, тромботичний ризик, геморагічний ризик, антиаритмічні препарати.

Фібриляція передсердь (ФП) – одне з найрозповсюдженіших порушень ритму серця, яке зустрічається в популяції з частотою 1-2 на 100 чоловік. Спостерігається пряма залежність частоти розвитку ФП від віку. Якщо серед людей 50-60 років лише в 1% виявляється ФП, то до 70-80 років вона відзначається в кожного десятого [3, 10, 11]. Актуальність проблеми діагностики та ведення пацієнтів із ФП полягає в тому, що будучи відносно сприятливим для життя порушенням ритму серця, ФП у 5 разів збільшує ризик розвитку інсульту, що переводить цю аритмію в категорію потенційно небезпечних [5, 11, 12]. Так званий, кардіоемболічний інсульт на фоні ФП, має досить важкий перебіг, часто з фатальними наслідками [5, 12]. Існує проблема ранньої діагностики ФП – пароксизмальної форми, коли у хворого з'являються малосимптомні нетривалі порушення ритму серця, які самостійно відновлюються, але поступово відбувається прогресування ФП, що призводить до пароксизмальної або постійної форми, на фоні яких зростає ймовірність розвитку серцевої недостатності та фатальних серцево-судинних ускладнень [2, 3, 8]. В огляді наведені сучасні дані з діагностики та ведення хворих із ФП на основі рекомендацій Європейської асоціації кардіологів та Асоціації кардіологів України.

Фібриляція передсердь – порушення серцевого ритму, що характеризується відсутністю єдиного координованого збудження передсердь, тобто єдиного механічного їх скорочення [8].

Визначення терміну «фібриляція передсердь» згідно з рекомендаціями Американської асоціації серця, Американської колегії кардіологів (2006) є таким: ФП – це "суправентрикулярна тахіаритмія, що характеризується некоординованою активацією передсердь, із погіршенням унаслідок цього їх механічної функції [12, 15]. На ЕКГ замість стійких зубців Р реєструють швидкі осциляції або фібриляторні хвилі f, які є неодинаковими за розмірами, формою, часом виникнення й асоційованими з нерегулярною, часто швидкою відповіддю шлуночків за інтактного атріовентрикулярного проведення імпульсів" [6, 7, 9, 14]. Частота скорочень шлуночків при ФП залежить від провідності атріовентрикулярного АВ-вузла, активності симпатичної та парасимпатичної нервової системи [3, 12].

ФП – порушення ритму серця, частота розвитку якого безпосередньо залежить від віку пацієнта. Як самостійна форма ФП не є загрозливою для життя пацієнта, але її розвиток асоціюється з високим ризиком тромбоемболічних ускладненнь, інсультів і прогресуванням серцевої недостатності (СН) [2, 3, 5, 10, 11].

Класифікують фібріляції передсердь за клінічним перебігом і за причиною виникнення [5, 11].

За клінічним перебігом виділяють чотири форми:

1. Пароксизмальна – епізод ФП триває до 7 діб, синусовий ритм самостійно відновлюється без застосування медикаментозних засобів.

2. Персистуюча – епізод ФП триває понад 7 діб, а для відновлення синусового ритму потрібні лікувальні заходи.

3. Тривало персистуюча – форма, визначена рекомендаціями Європейського товариства кардіологів у 2010 році, коли епізод ФП триває більше 1 року, але відновлення синусового ритму є доцільним (на розсуд лікаря).

4. Постійна – відновлення синусового ритму є недоцільним або неможливим [3, 10, 11].

Наведені вище терміни стосуються епізодів фібриляції передсердь, які тривають більше 30 с і не пов'язані зі зворотною причиною. Повторення епізодів пароксизмальної форми ФП може поступово набути перебігу персистуючої форми. Окремо необхідно визначити перший зареєстрований у житті епізод ФП, який за клінічним перебігом може мати будь-яку з перерахованих вище форм. Пацієнт із уперше виявленим епізодом ФП потребує проведення ретельної діагностики для виявлення причини ФП [12]. Своєчасне адекватне етіологічне лікування основного захворювання наряду з лікуванням пароксизму ФП призводить до відновлення синусового ритму та знижує вірогідність рецидивів й ускладнень ФП. Якщо в пацієнта зареєстровано два чи більше епізодів, то ФП має рецидивуючий перебіг [5].

Перебіг кожної з цих форм може мати 3 власні форми (або варіанти), що класифікуються за частотою збудження (скорочень) шлуночків:

1. Тахісистолічна – частота скорочення шлуночків більше 90/хвилину.

2. Нормосистолічна – частота скорочення шлуночків 60-90/хвилину.

3. Брадісистолічна – частота скорочення шлуночків менше 60/хвилину.

За причиною виникнення виділяють дві форми:

1. Ідіопатична ФП – виникає в пацієнтів молодше 60 років, без клінічних та ехокардіографічних ознак серцево-легеневого захворювання.

2. Вторинна ФП – виникає на фоні основного захворювання (серцево-судинного – інфаркт міокарда (ІМ), артеріальна гіпертензія, серцева недостатність (СН); екстракардіального – гіпертиреоз, цукровий діабет, алкогольна інтоксикація) [8].

Основні клінічні симптоми, які супроводжують епізоди ФП, – серцебиття у спокої або при незначному фізичному навантаженні, біль у ділянці серця, відчуття «нестачі повітря» при фізичному навантаженні, швидка втомлюваність, запаморочення, рідко – синкопальні стани [8, 12]. Вираженість клінічної симптоматики залежить від збільшення частоти серцевих скорочень (ЧСС), тривалості епізоду ФП, швидкості наростання симптомів серцевої недостатності, розвитку «тахікардіоміопатії» – специфічних змін міокарда та серцевої гемодинаміки, обумовлених тахікардією [3,5, 8].

Класи ФП залежно від вираженості клінічних симптомів за EHRA (European Heart Rtythm Association):

- EHRA I – симптоми відсутні;
- EHRA II – «помірні симптоми», нормальна щоденна діяльність – без змін;
- EHRA III – «серйозні симптоми», нормальна щоденна діяльність – змінена;
- EHRA IV – «симптоми інвалідізації», нормальна щоденна діяльність – порушена [11].

Основними причинами розвитку ФП є:

- ішемічна хвороба серця (ІХС), артеріальна гіпертензія, гострий інфаркт міокарда;
- дилатаційна кардіоміопатія;
- тиреотоксикоз;
- уроджені вади серця;
- ревматичне ураження мітрального клапана;
- синдром Вольфа-Паркінсона-Уайта;
- міокардит, перикардит;
- хронічне обструктивне захворювання легень;
- тромбоемболія легеневої артерії;
- токсичні впливи (алкоголь тощо);
- післяопераційна ФП.

До ЕКГ критеріїв ФП відносять [6, 7, 13]:

1. Відсутність зубця Р.

2. Змінні за формою та розмірами передсердні хвилі f з частотою більше 300/хв.

3. Різні інтервали RR.

Якщо на ЕКГ при ФП ритм шлуночків залишається регулярним із частотою до 60/хв, можна допустити виникнення повної АВ-блокади зі збудженням шлуночків водієм ритму II порядку. Нерегулярна тахікардія з відсутністю зубця Р, широкими QRS із частотою збудження шлуночків 140-240/хв є характерною для епізоду ФП у пацієнта з додатковими шляхами проведення до шлуночків (WPW-синдром) [12, 13].

Механізми розвитку ФП

Пусковим механізмом пароксизмальної форми ФП є патологічний автоматизм тригерних вогнищ передсердь із частою передсердною екстасистолією. Ектопічні вогнища передсердь найчастіше локалізовані в гирлах легеневих вен, рідше – у коронарному синусі, правому передсерді, верхній порожнистій вені. За механізмом re-entry в передсердях формуються окремі кола збудження міокарда. Тривалість хвиль збудження, швидкість проведення імпульсу залежать від розміру передсердь, що й визначає ризик розвитку ФП і можливість відновлення синусового ритму (СР) [8, 12].

При персистуючий формі ФП збільшується кількість кіл re-entry, зменшуються їх розміри. Збільшення тривалості епізоду ФП призводить до ремоделювання передсердь, збільшення їх порожнин, порушення гемодинаміки з формуванням пристінкових тромбів, частіше – вушка лівого передсердя. Відновлення СР стає складнішим. Постійна форма ФП асоціюється зі значною дилатацією порожнин передсердь, органічними змінами шлуночків і розвитком СН [10, 11, 12].

Лікування фібріляції передсердь

Основні питання, які потрібно вирішити при лікуванні ФП:

1. Провести виявлення етіологічних факторів ФП.
2. Визначити первинну тактику лікування ФП – контроль ритму серця чи контроль числа серцевих скорочень?
3. Оцінити ризик тромботичних / геморагічних ускладнень із вибором антитромботичної терапії.

Методи обстеження пацієнтів із ФП. Анамнез і фізикальне обстеження дозволяють визначити основні симптоми, пов'язані з ФП, умови виникнення пароксизмів, їх частоту та тривалість, фактори, що провокують виникнення ФП, способи купірування, наявність серцево-судинних захворювань та їх зв'язок із порушенням ритму серця.

Електрокардіографія проводиться для підтвердження ФП, оцінки частоти скорочень шлуночків, виявлення гіпертрофії лівого шлуночка (ЛШ). Проводиться аналіз тривалості та морфології зубця Р або передсердних хвиль f, діагностика симптомів передчасного збудження шлуночків, ширини шлуночкових комплексів RR, QT у динаміці для оцінки ефективності антиаритмічної терапії.

Трансторакальна ехокардіографія дозволяє визначити наявність клапанних вад серця, розміри порожнин серця, скоротливу функцію лівого шлуночка та наявність тромбів у порожнинах серця.

При вперше виявленій ФП проводять біохімічний аналіз крові для визначення функції щитоподібної залози, вмісту електролітів.

Серед додаткових методів обстеження використовують навантажувальні тести, добове моніторування ЕКГ як методи контролю частоти шлуночкового ритму, черезстравохідну ЕхоКГ для виявлення тромбу у вушці лівого передсердя (перед проведенням кардіоверсії), електрофізіологічне дослідження [10, 12].

Ведення пацієнтів із ФП потребує визначення клінічної форми ФП та обрання початкової тактики лікування. Основні лікувальні стратегії при ФП: відновлення синусового ритму з подальшою підтримуючою терапією для його збереження; контроль частоти скорочень шлуночків без відновлення синусового ритму [3, 5, 8]. Сучасні рекомендації визначають такі методи відновлення синусового ритму (кардіоверсії): фармакологічна кардіоверсія, електрична кардіоверсія – електроімпульсна терапія, радіочастотна катетерна абляція.

Фактори, які необхідно враховувати при виборі стратегії лікування ФП. *Відновлення синусового ритму є доцільним при:*

- поганій переносимості епізодів ФП;
- молодому та середньому віці хворих;
- діагностованій причині ФП, що підлягає усуненню (вада серця, тиреотоксикоз);
- ідіопатичній формі ФП;
- збереженні розмірів лівого передсердя (ЛП);
- тривалості епізоду ФП < 1 року, або якщо епізод триває > 1 року, а відновлення ритму вважають ефективним.

Відновлення синусового ритму може бути недоцільним при:

- тривалості епізоду ФП більше 1 року;
- збільшенні порожнини ЛП > 5 см;
- тромбоутворенні в порожнині ЛП;
- віці понад 65 років;
- відсутності клінічних симптомів, їх задовільній переносимості;
- ІХС або перенесеному ІМ;
- наявності протипоказань чи рефрактерності до антиаритмічної терапії;
- неможливості проведення електроімпульсної терапії.

Близько 40-50% уперше виявлених епізодів ФП завершуються самостійно в перші 72 год й не потребують призначення антиаритмічних препаратів (ААП). У таких пацієнтів необхідно зосередитись на діагностиці причини виникнення пароксизму ФП. Після відновлення синусового ритму підтримуюча антиаритмічна терапія є недоцільною. Потребують лікування лише випадки вираженої клінічної симптоматики (виражена тахікардія, розвиток ознак серцевої недостатності, артеріальної гіпертензії) [8, 11].

Якщо у хворого з епізодом ФП будь-якої клінічної форми наявна симптомна тахісистолія, у першу чергу призначають препарати, які впливають на частоту скорочень шлуночків (ЧСШ), що дозволяє зменшити клінічні симптоми аритмії, запобігти розвитку «тахікардіоміопатії» і серцевої недостатності. Для контролю ЧСШ найдоцільніше застосовувати β-блокатори, недигідропіридинові антагоністи кальцію; у хворих з ознаками СН, а також пацієнтам, які ведуть малорухомий спосіб життя, – на тривалий час можна призначати серцеві глікозиди. Необхідно зазначити, що вони є ефективними у стані спокою й втрачають контроль над ЧСС при фізичному навантаженні. Дігоксин має небезпечні побічні ефекти, тому потребує обережного застосування. При вираженій тахісистолії для підсилення ефекту є можливим застосування комбінації препаратів. Для контролю ЧСС у пацієнтів із додатковими шляхами проведення призначають аміодарон, а в пацієнтів без структурних змін серця – можливе застосування пропафенону. При синдромі передчасного збудження шлуночків протипоказані β-блокатори, дігоксин, верапаміл, дилтіазем [2, 3, 5, 8, 13].

Частота шлуночкових скорочень вважається контрольованою, якщо в стані спокою досягає 60-80 уд/хв, а при помірному фізичному навантаженні не перевищує 120 уд/хв. Ініціювати тривалу терапію з контролю ЧСС у хворих із ФП доцільно при досягненні частоти скорочень шлуночків на рівні <110 уд/хв у стані спокою, а при збереженні

клінічних симптомів ЧСС слід утримувати <80 уд/хв для запобігання розвитку СН. При непостійних формах ФП у пацієнтів із СН I-II функціональних класів за NYHA контроль ЧСС рекомендовано здійснювати за допомогою дронедарону, який має менше побічних ефектів порівняно з аміодароном [11, 12].

Перелік препаратів, що використовуються з метою контролю ЧСШ наведено в табл. 1, де: РД — рівень доказовості; АТ — артеріальний тиск; БС — блокада серця; СН — серцева недостатність.

Наступним етапом лікування пацієнтів, які залишаються симптомними, після досягнення контролю ЧСС при продовженні епізоду ФП

Таблиця 1. Препарати, які використовують для контролю ЧСШ у пацієнтів із ФП [2, 10, 15]

Препарат	Клас/РД рекомендації	Насичуюча доза	Початок дії	Підтримуюча доза	Побічна дія
При невідкладному стані					
Контроль ЧСС у пацієнтів без додаткових шляхів проведення					
Метопролол	Високоефективний, С	2,5-5 мг в/в болюсно протягом 2 хв; не більше 3 доз	5 хв	не застосовують	↓ АТ, БС, ↓ ЧСС, астма, СН
Пропранолол	Високоефективний, С	0,15 мг/кг в/в	5 хв	не застосовують	↓ АТ, БС, ↓ ЧСС, астма, СН
Есмолол	Високоефективний, С	500 мкг/кг в/в протягом 1 хв	5 хв	60-200 мкг/кг/хв в/в	↓ АТ, БС, ↓ ЧСС, астма, СН
Верапаміл	Високоефективний, В	0,075-0,15 мг/кг в/в протягом 2 хв	3-5 хв	не застосовують	↓ АТ, БС, СН
Дилтіазем	Високоефективний, В	0,25 мг/кг в/в протягом 2 хв	2-7 хв	5-15 мг/год в/в	↓ АТ, БС, СН
Контроль ЧСС у гемодинамічно нестабільних пацієнтів з гострою СН					
Аміодарон	Високоефективний, В	5 мг/кг протягом 1 год	Тривалий	0,5-1,0 мг/хв в/в	↓ АТ, БС, легенева токсичність, депігментація шкіри, гіпо-, гіпертиреоз, нейропатія зорового нерва, взаємодія з варфарином, синусова брадикардія
Контроль ЧСС у пацієнтів з додатковими шляхами проведення*					
Аміодарон*	Високоефективний, С	5 мг/кг протягом 1 год	Тривалий	0,5-1,0 мг/хв в/в	↓ АТ, БС, легенева токсичність, депігментація шкіри, гіпо-, гіпертиреоз, нейропатия зорового нерва, взаємодія з варфарином, синусова брадикардия
Пропафенон	Високоефективний, С	600 мг/добу	1-3 год	600 мг	↓ АТ, тріпотіння передсердь
Контроль ЧСС у пацієнтів із СН					
Дігоксин	Високоефективний, В	0,25 мг в/в через кожні 2 год, не більше 1,5 мг	60 хв	0,125-0,5 мг/добу в/в або перорально	Глікозидна інтоксикація, БС, ↓ ЧСС
Аміодарон**	Ефективний, С	150 мг протягом 10 хв	тривалий	100-200 мг один раз/добу	↓ АТ, БС, легенева токсичність, депігментація шкіри, гіпо-, гіпертиреоз, нейропатія зорового нерва, взаємодія з варфарином, синусова брадикардія
При відсутності ургентної ситуації та для тривалої підтримуючої терапії					
Контроль ЧСС					
Метопролол	Високоефективний, С	Підтримуюча доза	4-6 год	25-200 мг 2 рази/добу, форми сповільненого вивільнення – 1 раз на добу, усередину	↓ АТ, БС, ↓ ЧСС, астма, СН
Пропранолол	Високоефективний, С	Підтримуюча доза	60-90 хв	80-240 мг/добу, всередину, за 3 прийоми	↓ АТ, БС, ↓ ЧСС, астма, СН
Бісопролол	Високоефективний, С	Підтримуюча доза	4 год	2,5-10 мг один раз/добу	↓ АТ, БС, ↓ ЧСС, астма, СН
Карведілол	Високоефективний, С	Підтримуюча доза	1-2 год	3,125-25 мг 2 рази/добу	↓ АТ, БС, ↓ ЧСС, астма, СН
Атенолол	Ефективний, С	Підтримуюча доза	2-4 год	25-100 мг один раз/добу	↓ АТ, БС, ↓ ЧСС, астма, СН

Продовження табл. 1

Верапаміл	Високоефективний, В	Підтримуюча доза	1-2 год	120-360 мг/добу, усередину, за 2 прийоми; форми сповільненого вивільнення – 1 раз на добу	↓ АТ, БС, СН
Дилтіазем	Високоефективний, В	Підтримуюча доза	2-4 год	120-360 мг/добу, усередину, за 3 прийоми; форми сповільненого вивільнення – 1 раз на добу	↓ АТ, БС, СН
Дронедарон***	Ефективний, В	Підтримуюча доза	Тривалий	400 мг^2 рази на добу	↑QT, ↓ЧСС

*Примітки: * - методом вибору лікування пацієнтів із додатковими шляхами проведення є катетерна абляція;*
*** - може призначатись для тривалого лікування ФП, при неефективності інших засобів, адже зазвичай призначається для контролю синусового ритму; при постійній формі ФП, застосовують тільки при протипоказаннях до призначення більш безпечних препаратів;*
**** - схвалений тільки для контролю ЧСС при непостійних формах ФП*

або відновленні синусового ритму є доцільними медикаментозна або електрична кардіоверсія у плановому порядку. Показаннями для проведення ургентної електричної кардіоверсії в пацієнта з ФП є обумовлені тахікардією симптоми гемодинамічної нестабільності: виражена гіпотензія, набряк легень, аритмічний шок. Проведення електричної кардіоверсії виконується в умовах седації пацієнта та/або із застосуванням наркозу [5, 8, 13].

Показання для проведення невідкладної електричної кардіоверсії:

1. Пароксизмальна, персистуюча форми ФП із високою ЧСС на фоні гострого інфаркту міокарда, нестабільної стенокардії.

2. Пароксизми ФП, які супроводжуються нестабільною гемодинамікою (артеріальною гіпотензією, СН).

3. Рефрактерність до ААП.

Показання для проведення планової електричної кардіоверсії при ФП:

1. Неефективність і непереносимість ААП;

2. Прогресування СН, погіршення кровопостачання серця, мозку, нижніх кінцівок, що пов'язані з тахіаритмією.

Протипоказання для електричної кардіоверсії: інтоксикація серцевими глікозидами; гіпокаліємія; некомпенсована хронічна СН; гострі інфекційні захворювання.

Проведення фармакологічної кардіоверсії є доступнішим і для більшості пацієнтів проводиться в стаціонарних умовах під ЕКГ-контролем. У деяких пацієнтів ефективною виявляється стратегія «таблетки в кишені» (pill-in-the-pocket).

Рекомендації при фармакологічній кардіоверсії та дози ліків для пацієнтів із ФП наведено в табл. 2, 3.

Таблиця 2. Препарати, які використовують при фармакологічній кардіоверсії ФП (Європейське товариство кардіологів, 2006) [3, 8, 10, 15]

Препарат	Спосіб застосування	Клас рекомендацій	Рівень доказовості
ФП, тривалістю < 7 діб			
Препарати з доведеною ефективністю			
Дофетилід	Перорально	I	A
Ібутилід	Внутішньовенно	I	A
Пропафенон	Перорально або внутрішньовенно	I	A
Флекаїнід	Перорально або внутрішньовенно	I	A
Аміодарон	Перорально або внутрішньовенно	IIa	A
Препарати із меншою ефективністю			
Дизопірамід	Внутішньовенно	IIв	B
Прокаїнамід (новокаїнамід)	Внутішньовенно	IIв	B
Хінідин	Перорально	IIв	B
Не рекомендовані			
Дігоксин	Перорально або внутрішньовенно	III	A
Соталол	Перорально або внутрішньовенно	III	A
ФП тривалістю > 7 діб			
Препарати з доведеною ефективністю			
Дофетилід	Перорально	I	A
Аміодарон	Перорально або внутрішньовенно	IIa	A
Ібутилід	Внутішньовенно	IIa	A

Продовження табл. 2

Препарати із меншою ефективністю			
Дизопірамід	Внутрішньовенно	IIв	B
Прокаїнамід	Внутішньовенно	IIв	C
Пропафенон	Перорально або внутрішньовенно	IIв	B
Флекаїнід	Перорально	IIв	B
Хінідин	Перорально	IIв	B
Не рекомендовані			
Дігоксин	Перорально або внутрішньовенно	III	B
Соталол	Перорально або внутрішньовенно	III	B

Таблиця 3. Рекомендовані дози ААП при фармакологічній кардіоверсії ФП [5, 11, 12]

Препарат	Спосіб застосування	Схема дозування		Побічні ефекти
Аміодарон	В/в, перорально	У стаціонарі: 5 мг/кг в/в протягом 1 год, або 1,2-1,8 г/добу в/в або перорально за 3 прийоми, до досягнення сумарної дози 10 г; підтримуюча доза 200-400 мг/добу Амбулаторно: 600-800 мг/добу, за 2-3 прийоми, до досягнення сумарної дози 10 г; підтримуюча доза 200-400 мг/добу		Артеріальна гіпотензія, брадикардія, ↑Q–T, затримує конверсію ФП до СР, шлунково-кишкові розлади, флебіт (при в/в введенні)
Дофетилід	Перорально	Кліренс креатиніну, ШКФ мл/хв	Доза, мкг, 2 раза на добу	↑Q–T, torsade de pointes; корекція дози залежно від віку, маси тіла, ШКФ
		>60	500	
		40–60	250	
		20–40	125	
		<20	Протипоказаний	
Ібутилід	В/в	1 мг в/в протягом 10 хв; при необхідності, повторно в/в, 1 мг		↑Q–T, torsade de pointes, контроль ЕКГ на предмет появи патологічних T-U, брадикардія
Пропафенон	Перорально	450-600 мг		Протипоказаний для хворих із органічним ураженням серця, ↑QRS, дещо сповільнює ЧСШ, але може ↑ЧСС шляхом конверсії ФП у тріпотіння передсердь з проведенням 1:1
	В/в	2 мг/кг в/в, протягом 10 хв		
Флекаїнід	Перорально	200-300 мг*		Артеріальна гіпотензія, тріпотіння передсердь із проведенням 1:1
	В/в	2 мг/кг в/в протягом 10 хв*		
Хінідин**	Перорально	0,75-1,5 г, за декілька прийомів протягом 6-12 год, краще з препаратами, які сповільнюють ЧСС		↑Q–T, torsade de pointes, шлунково-кишкові розлади, артеріальна гіпотензія

*Примітки: * – дані щодо застосування в пацієнтів з ІХС, дисфункцією ЛШ – суперечливі, застосування в таких пацієнтів може бути недоцільним; ** – дані щодо безпечності насичуючої дози – суперечливі, застосовується з обережністю*

Алгоритм відновлення синусового ритму у пацієнтів із ФП, епізод якої розпочався нещодавно, та вибір стратегії для його підтримки наведено на рис. 1 і 2.

Після відновлення синусового ритму пацієнту призначають підтримуючу антиаритмічну терапію.

Тривале призначення підтримуючої антиаритмічної терапії не є доцільним у хворих із уперше виниклою формою ФП, рецидивуючою формою з асимптомним перебігом. Якщо рецидиви ФП супроводжуються вираженою клінічною симптоматикою, особливо в пацієнтів молодого віку, слід розглянути доцільність проведення радіочастотної катетерної абляції.

Залишається суперечливим питання доцільності відновлення синусового ритму в пацієнтів із СН. З одного боку, СН є наслідком структурного ремоделювання камер серця, при якому ймовірність відновлення його значно знижується, з іншого – ФП сама призводить до «тахікардіоміопатії», і, таким чином, сприяє прогресуванню симптомів

Рис. 1. Алгоритм відновлення синусового ритму в пацієнтів із ФП, епізод якої розпочався нещодавно

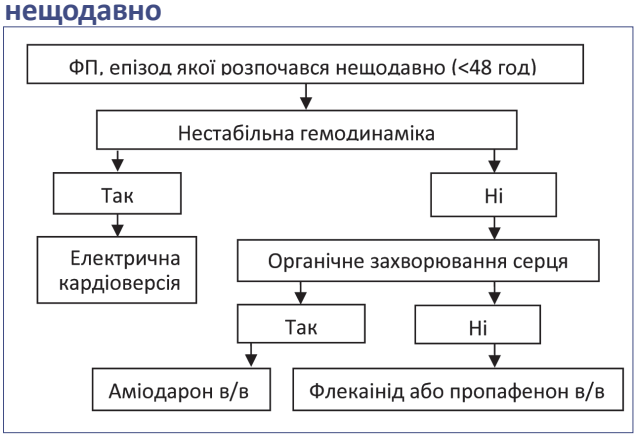
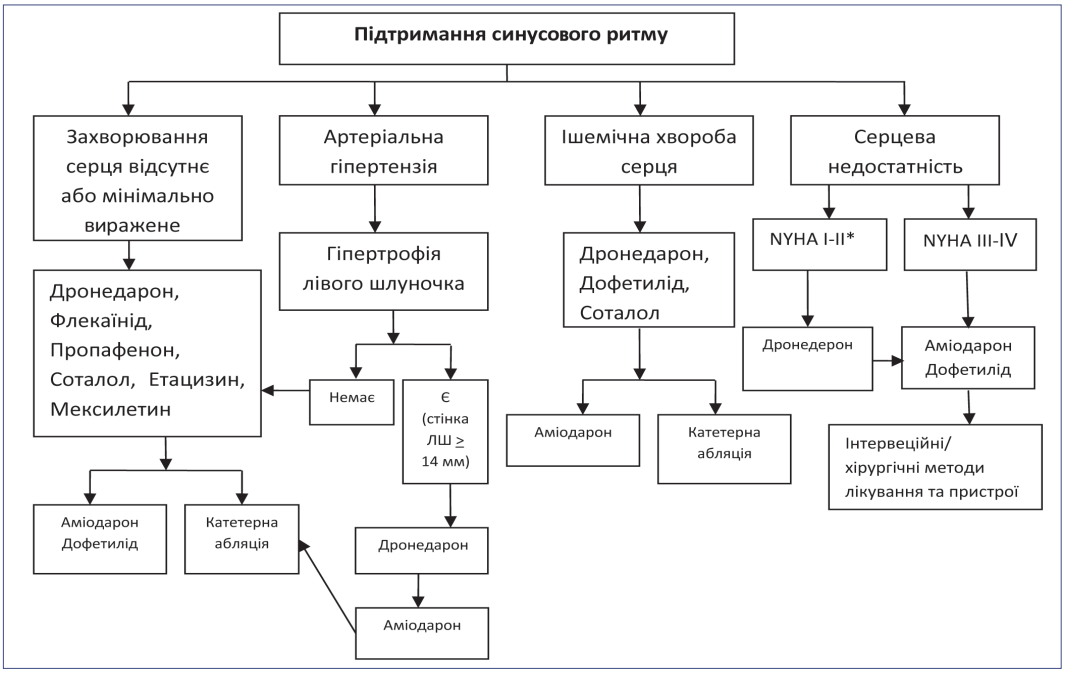


Рис. 2. Вибір стратегії для підтримки СР (* у разі ФВ ЛШ >35%)



СН. Стратегія лікування в цьому випадку залежить від ретельного аналізу клінічних даних і свідомого вибору лікаря та пацієнта. Якщо синусовий ритм відновити не вдалось або виявилось недоцільним, необхідно обмежитись контролем ЧСС і тривалою антитромботичною терапією [2, 8, 10, 11, 12]. Рекомендовані дози препаратів, що застосовують для підтримання синусового ритму в пацієнтів із ФП наведено у табл. 4.

Найчастіше для профілактики повторних епізодів ФП застосовують флекаїнід, пропафенон, соталол та аміодарон [1, 2, 8, 10, 13, 14]. Флекаїнід може бути застосований як для відновлення, так і для підтримання синусового ритму в пацієнтів із ФП, з обережністю призначають при ІХС, СН, блокадах серця, особливо при персистуючій блокаді лівої ніжки пучка Гіса. Пропафенон має помірний β-блокуючий ефект, попереджує рецидиви ФП у пацієнтів без виражених органічних уражень серця. Соталол здатен ефективно попереджувати пароксизми ФП, у тому числі у хворих з ІХС. Препарат потребує ретельного моніторування ЕКГ із контролем інтервалу QT і появи патологічних зубців T-U. Аміодарон залишається найбільш ефективним препаратом для попередження епізодів ФП у пацієнтів із частими симптомними рецидивами, безпечний при застосуванні в пацієнтів із ІХС і СН. Має значну кількість екстракардіальних побічних ефектів, тому пацієнтам без виражених структурних змін серця призначається лише у випадках, коли інші препарати виявились неефективними або протипоказаними. Хінідин нині використовують дуже рідко через його високу здатність подовжувати інтервал QT і, таким чином, провокувати життєнебезпечну аритмію типу torsade de pointes. Дизопірамід призначають у випадках вагус-індукованої ФП. Застосування β-блокаторів для попередження епізодів ФП є ефективним лише при тиреотоксикозі або при адренергічно-опосередкованій формі ФП. Сучасний ААП – дронедарон довів свою ефективність у профілактиці ФП в окремих категорій пацієнтів. При застосуванні дронедарону спостерігається менше побічних ефектів щитоподібної залози, нервової системи, шкіри та органів зору [24, 27].

При нерегулярному ритмі шлуночків, вираженій брадикардії у хворого з ФП може бути використана постійна електрична стимуляція шлуночків. Абляція АВ-з'єднання та імплантація постійного штучного водія ритму показана симптомним пацієнтам із тахіаритмічною формою ФП, рефрактерною до лікування ААП.

Профілактика тромбоемболічних ускладнень у хворих із ФП. Для профілактики тромбоемболій пацієнтам із ФП на тривалий прийом призначають антитромботичні препарати. Перед початком призначення антитромботичної терапії необхідно визначити ступінь ризику тромботичних ускладнень у хворого з ФП, який залежить не від форми перебігу ФП (постійна, персистуюча), а від сукупності обтяжливих факторів. Антитромботична терапія в пацієнтів із ФП проводиться на підставі оцінки факторів ризику (ФР) тромботичних ускладнень (табл. 5). За шкалою CHA2DS2-VASc обраховують ризик інсульту й тромбоемболічних ускладнень у пацієнтів із неклапанною ФП. Наявність кожного з «серйозних» ФР оцінюється 2 балами, «клінічно значимий несерйозний» ФР – 1 балом. Максимальна кількість балів – 9. Розрахована частота інсульту (%) на рік складає від 1 балу

Таблиця 4. Рекомендовані дози препаратів, що застосовують для підтримання синусового ритму в пацієнтів із ФП

Препарат	Доза	Побічні ефекти	ЕКГ-критерії відміни препарату
Аміодарон*	600 мг один раз/добу 4 тижні, 400 мг один раз/добу 4 тижні, підтримуюча доза 200 мг один раз/добу	Світлочутливість, легенева токсичність, дисфункція щитоподібної залози, брадикардія, сповільнюють АВ-проведення, з обережністю призначають у комбінації з препаратами, які подовжують QT, torsade de pointes (рідко). Підсилює дію антагоністів вітаміну К, дігоксину	Інтервал QT>500 мс
Дизопірамід	100-250 мг 3 рази/добу	Torsade de pointes, з обережністю призначають в комбінації з препаратами, які подовжують QT, протипоказаний при застійній СН, глаукомі, затримці сечі, сухості в роті	Інтервал QT>500 мс
Дронедарон	400 мг 2 рази/добу	Бридикардія, не показаний при СН III-IV ФК за NYHA, дестабілізації СН II ФК, у комбінації з препаратами, які подовжують QT, інгібіторами цитохрому CYP3A4, вираженій нирковій недостатності	Інтервал QT>500 мс
Пропафенон	150-300 мг 3 рази/добу, пролонговані форми 225-425 мг 2 рази/добу	Шлуночкова тахікардія, не показаний при ІХС, застійній СН, блокадах, при ФП можлива трансформація в тріпотіння передсердь із швидким проведенням через АВ-вузол, з обережністю призначають при нирковій недостатності	↑QRS>25%
Соталол**	80-160 мг 2 рази/добу	Torsades de pointe, протипоказаний при застійній СН, гіпертрофії ЛШ, гіпокаліємії, вираженій нирковій недостатності	Інтервал QT>500 мс
Флекаїнід	100-200 мг 2 рази/добу, пролонговані форми 200 мг один раз/добу	Протипоказаний при застійній СН, нирковій недостатності, з обережністю призначають при блокадах. Шлуночкова тахікардія, при ФП можлива трансформація в тріпотіння передсердь зі швидким проведенням через АВ-вузол	↑QRS>25%

*Примітки: * – насичуюча доза 1000 мг/добу протягом тижня або 600 мг/добу протягом 4 тижнів; ** – корекція дози з урахуванням кліренсу креатитніну (СКФ<50 мл/хв), подовження інтервалу QT у відповідь на лікування препаратом; ЛШ – лівий шлуночок.*

– 1,3% до 9 балів – 15,2% [5, 11, 12].

Дані про особливості антитромботичної терапії у пацієнтів з фібриляцією передсердь містяться в табл. 6.

Перед початком антитромботичної терапії в пацієнта з ФП необхідно визначити ризик геморагічних ускладнень (табл. 7) [4, 5].

При деяких станах може бути корисним застосування подвійної або потрійної антитромботичної терапії. Пацієнтам низького ризику тромботичних ускладнень призначають ацетилсаліцилову кислоту в дозі 75-325 мг/добу. При ФП вторинного генезу безсимптомного перебігу в пацієнтів низького ризику перевагу має лікування основного захворювання, антитромботична терапія не призначається. У пацієнтів із ФП, які мають один

Таблиця 5. Фактори тромботичного ризику

«Серйозні» фактори ризику	«Клінічно значущі несерйозні» фактори ризику
Перенесені в анамнезі інсульт, ТІА або системні емболії	Серцева недостатність, систолічна дисфункція ЛШ (ФВ≤40%)
Вік ≥75 років	Артеріальна гіпертензія
Мітральний стеноз*	Цукровий діабет
Штучний клапан серця*	Жіноча стать**
	Вік 65-74 роки**
	Судинна патологія в анамнезі – інфаркт міокарда, захворювання периферичних артерій, атеросклероз аорти**

*Примітка: * – за шкалою CHA2DS2-VASc не обраховують, наявність мітрального стенозу, протезованого клапана серця потребує призначення ОАК; ТІА – транзиторна ішемічна атака.*

Таблиця 6. Вибір антитромботичної терапії у пацієнтів із ФП

Категорія ризику	Кількість балів за шкалою CHA2DS2-VASc	Рекомендована антитромботична терапія
Один «серйозний» або ≥2 «клінічно значущих несерйозних» ФР	≥2	Оральні антикоагулянти (ОАК)
Один «клінічно значущий несерйозний» ФР	1	ОАК або аспірин 75-325 мг/добу. Перевагу мають ОАК
ФР відсутні	0	Аспірин 75-325 мг/добу, або відсутність антитромботичної терапії. Перевагу має відсутність антитромботичної терапії

Таблиця 7. Визначення ризику геморагічних ускладнень за шкалою HAS-BLED

Літера	Клінічна характеристика*	Кількість балів
H	Артеріальна гіпертензія (САТ>160 мм рт.ст.)	1
A	Порушення функції нирок/печінки (по 1 балу за кожне)	1 або 2
S	Інсульт	1
B	Геморагічні ускладнення (кровотеча, геморагічні діатези, анемія в анамнезі)	1
L	Лабільні рівні МНВ або ПТІ	1
E	Похилий вік (>65 років)	1
D	Ліки або алкоголь(по 1 балу за кожне)	1 або 2

*Примітки: * – Наявність «артеріальної гіпертензії» внзвачаеіьея рівнем систолічного артеріального тиску (САТ) - 160 мм рт.ст. «Порушення функції нирок» визначаєгься за умови необхідності проведення хронічного діалізу чи трансплантації нирок, або при сироватковому рівні креатиніну >200 мкмоль/л. «Порушення фікції печінки визначаться за умови наявності хронічного захворювання печінки (цирозу) або біохімічних підтверджень вираженої печінкової дисфункції (наприклад, рівень білірубіну >2 верхніх меж норми, разом із підвищенням рівнів аспартатамінотрансферази / аланінамінотрансферази / лужної фосфатази >3 верхніх меж норми тощо). Характернстика «Геморагічні ускладнення» перекликається із перенесеними раніше геморагічними ускладненнями та/або наявністю схильності до геморагічннк ускладнень (геморагічний діатез, анемія тошо). Характернстика «Лабільні рівні МНВ» стосується нестабільних / високих рівнів МНВ або того, що рівень МНВ утримується в терапевтичному діапазоні нетривалий час (наприклад, < 60% часу). «Застосування інших лікарських засобів і зловживання алкоголем» встановлюються при одночасному прийомі деяких лікарських засобів (таких як антитромбоцитарні препарати, нестероїдні протизапальні препарати тощо), або при зловживані алкоголем.*
0-2 бали – низький ризик геморагічних ускладнень;
≥3 балів – високий ризик геморагічних ускладнень; потребує регулярного обстеження пацієнта після початку терапії, незалежно від антитромботичного препарату, який призначений пацієнту (аспірин чи ОАК).

Таблиця 8. Корекція дози варфарину відповідно до Міжнародного нормалізованого відношення (МНВ)

МНВ	Корекція дози	Лабораторний контроль
<1,5	Тижневу дозу збільшити на 10-20%	Контроль МНВ 1 раз на 4-8 днів
1,5-2,0	Тижневу дозу збільшити на 5-10%	Контроль МНВ 1 раз на 7-14 днів
2,0-3,0	Дозу не змінювати	
3,0-3,5	Зменшити тижневу дозу 0-20%	Контроль МНВ за потребою
3,5-4,0	Пропустити прийом 0-1 дози та/або, зменшити тижневу дозу на 0-20%	Контроль МНВ за потребою
4,0-5,0	Пропустити прийом 1-2 дози та зменшити тижневу дозу на 0-20%	Контроль МНВ 1 раз на 3-7 днів
5,0-9,0 без ознак кровотечі	Пропустити прийом 1-2 дози, зменшити тижневу дозу на 5-20%	Контроль МНВ через 1-2 дня до досягнення МНВ<3,0
≥9,0 без ознак кровотечі	Відмінити прийом, призначити вітамін К 2,5-5 мг/добу	Контроль щоденно до досягнення МНВ<5,0, при досягненні МНВ<3,0 призначити тижневу дозу, зменшену на 10-20%

«клінічно значущий несерйозний ФР», вибір антитромботичного препарату залежить від оцінки ризику геморагічних ускладнень. Пацієнти, які перенесли ішемічний інсульт, ТІА або іншу емболію, потребують призначення оральних коагулянтів (ОАК) із ретельним контролем коагуляційної ланки гемостазу.

Серед ОАК основним рекомендованим засобом є варфарин. Варфарин блокує синтез вітамін – К-залежних факторів згортання крові (II, VII, IX и X). Початок антикоагуляційної дії спостерігається через 36-72 год від початку прийому препарату, максимальний ефект розвивається на 5-7 добу. Після відміни препарату відновлення згортання відбувається на 4-5 добу. Перед початком лікування визначають Міжнародне нормалізоване відношення (МНВ). Середня початкова доза варфарину – 5 мг/добу за один прийом. У невеликої кількості пацієнтів (до 25%) відмічається швидкий відгук на терапію варфарином, початкова доза для них може бути 2,5 мг/добу. На 5-ту добу визначають МНВ. Цільове МНВ 2,0-3,0, для пацієнтів із протезованими клапанами – 2,5-3,5. Після досягнення цільового МНВ, його контроль проводять 1 раз на місяць [12, 32, 33]. Корекція доз варфарину відповідно до МНВ міститься в табл. 8.

Пацієнтам, для яких прийнято рішення про відновлення синусового ритму, повинні бути встановлені терміни тривалості пароксизму ФП. Якщо пароксизм триває більше 48 годин або тривалість невідома, антикоагулянтна терапія ОАК (варфарин з досягненням цільового МНВ 2,0-3,0) має бути проведена протягом 3 тижнів перед плановою кардіоверсією та протягом 4 тижнів після неї. У пацієнтів високого тромботичного ризику без протипоказань до ОАК вона продовжується пожиттєво. У пацієнтів із тривалістю епізоду ФП менше 48 год кардіоверсія може бути проведена на фоні прийому гепарину або низькомолекулярного гепарину [5, 11]. Якщо пароксизм ФП клінічно супроводжується ознаками нестабільної гемодинаміки (ангінозний синдром, набряк легень, зниження АТ, шок), відновлення СР проводиться в ургентному порядку без тривалої антикоагулянтної підготовки. Перед фармакологічною або електричною кардіоверсією призначають нефракціонований гепарин внутрішньовенно болюсно, потім – за допомогою дозатора, швидкість інфузії

контролюють за допомогою АЧТЧ (збільшення в 1,5-2 раза) або низькомолекулярний гепарин внутрішньовенно болюсно, потім підшкірно, після відновлення СР продовжують антитромботичну терапію відповідно до існуючих рекомендацій. Рекомендовані дози пероральних антикоагулянтів при ургентному відновленні синусового ритму містяться в табл. 9.

Таблиця 9. Рекомендовані дози пероральних антикоагулянтів при ургентному відновленні синусового ритму

Препарат	Спосіб призначення
Гепарин	60 Од/кг, в/в болюсно, потім 12 Од/кг/год
Еноксапарин	30 мг в/в болюсно, потім 1 мг/кг п/ш, через 12 год

В останні роки з'явились нові ОАК – рівароксабан, апіксабан (блокатори Ха-фактору згортання крові), дабігатран (прямий інгібітор тромбіну) [16, 18, 28, 30, 31]. На теперішній час проведені багатоцентрові дослідження, в яких вивчена ефективність нових препаратів, що призначаються пацієнтам із ФП із метою профілактики тромбоемболічних ускладнень. Так, у дослідженні RE-LY прийом дабігатрану в дозі 110 мг двічі на добу виявився так само ефективним, як і прийом варфарину в профілактиці інсульту та системних емболій [17, 21, 23, 29]. При цьому ризик серйозних геморагічних ускладнень виявився нижчим, ніж при застосуванні варфарину. Прийом препарату в дозі 150 мг 2 рази на добу був ефективнішим за порівняльний препарат при однаковому ризику геморагічних ускладнень. У дослідженні AVERROES проводилось порівняння антитромботичної ефективності апіксабану, який застосовували в дозі 5 мг двічі на добу з ацетилсаліциловою кислотою в дозі 81-324 мг 1 раз на добу хворим із ФП, які не можуть приймати антагоністи вітаміну К. У зв'язку з отриманням чітких доказів на користь апіксабану в профілактиці інсульту й тромбоемболій, дослідження було достроково припинене [19, 20]. Висока антикоагулянтна ефективність апіксабану у хворих із ФП і наявністю факторів ризику розвитку інсульту була продемонстрована в дослідженні ARISTOTLE, результати якого представлені на Європейському кардіологічному конгресі в Парижі в серпні 2011 року [22, 25]. Застосування апіксабану в дозі 5 мг 2 рази на добу порівняно з варфарином зменшило ризик розвитку інсульту й тромбоемболій на 21%, загальну смертність – на 11%; а ризик кровотеч – на 31%. Дослідження ROCKET AF проводилось у 45 країнах і налічувало більше 14 тисяч пацієнтів. Проводилось порівняння ефективності та безпеки рівароксабану в дозі 20 мг/добу за один прийом (у хворих зі зниженим кліренсом креатиніну – 15 мг/добу) із варфарином у хворих із неклапанною ФП, які мали високий ступінь ризику розвитку тромбоемболічних ускладнень. На фоні терапії рівароксабаном продемонстровано його переваги над варфарином у зниженні ризику розвитку інсульту та нецеребральної емболії на 21%. При цьому сумарний геморагічний ризик при прийомі рівароксабану не збільшувався. Ризик фатальних кровотеч, зокрема, геморагічного інсульту, удвічі менший (0,26 порівняно з 0,44%) у групі, що приймала рівароксабан. Також спостерігалось зниження загальної смертності та частоти розвитку інфаркту міокарда при лікуванні рівароксабаном [26, 31]. Препарат не потребує контролю гемокоагуляційних показників, що робить його препаратом вибору для пацієнтів в умовах обмежених можливостей контролю МНВ. Рівароксабан зареєстрований на Україні та внесений до Національних рекомендацій по лікуванню пацієнтів з ФП (Клас ІВ): «Доцільність застосування інгібіторів Ха-фактору (рівароксабан, апіксабан) із метою профілактики інсульту слід зважити в пацієнтів, які відмовляються від показаної їм терапії ОАК або в яких неможливо проводити терапію ОАК (наприклад, нездатність проводити або продовжувати моніторинг показників зсідання крові)» [5].

Нові препарати в майбутньому стануть альтернативою, зважаючи на їх більшу безпечність при виникненні геморагічних ускладнень і відсутність потреби в контролі МНВ. Однак, у нинішній час ці препарати не мають доказової бази при відновленні синусового ритму у хворих із ФП та є значно дорожчими, що певною мірою обмежує їх рутинне призначення.

Література

1. *Батушкин В.В., Науменко Е.В. Эффективная фармакологическая поддержка синусового ритма у больных с персистирующей формой фибрилляции предсердий // Укр. кардиол. журн. – 2005. – № 2. – С. 18-24.*
2. *Денисюк В.И., Дзяк Г.В., Мороз В.М. Лечение аритмий: пути повышения эффективности и безопасности антиаритмических препаратов. – Винница: ГП ГКФ, 2005. – 640 с.*
3. *Дзяк Г.В. Фибрилляция предсердий // Здоров'я України. – 2009. – №9 (вересень). – С. 15-16.*
4. *Дзяк Г.В., Васильева Л.И., Сапожниченко Л.В. и др. Антикоагулянты непрямого действия в кардиологии: показания и противопоказания, дозирование и осложнения // Ліки України. – 2009. – № 7. – С. 115-121.*

5. *Діагностика та лікування фібриляції передсердь. Антитромботична терапія. Рекомендації робочої групи по порушеннях серцевого ритму Асоціації кардіологів України. – Київ., 2012. – 64 с.*
6. *Кушаковский М.С. Аритмии сердца. – СПб.: ИКФ "Фолиант", 1998. – 640 с.*
7. *Кушаковский М.С., Журавлева Н.Б. Аритмии и блокады сердца. Атлас электрокардиограмм. – Л.: Медицина, 1981. – 340 с.*
8. *Методичні рекомендації «Сучасні принципи ведення хворих з фібриляцією передсердь». О.Й. Жарінов, В.О. Куць та ін. – К.: 2009. - 27 с.*
9. *Орлов В.Н. Руководство по электрокардиографии. – М.: Медицинское информационное агентство, 2003. – 526 с.*
10. *Руководство по кардиологии. Под ред. В.Н. Коваленко. – К.: Морион, 2008. – 1424 с.*
11. *Рекомендації робочої групи по порушенням серцевого ритму Асоціації кардіологів України «Діагностика та лікування фібриляції передсердь». Під ред. В.М. Коваленко та О.С. Сичова. – К., 2011. – 156 с.*
12. *Серцево-судинні захворювання. Рекомендації з діагностики, профілактики та лікування / За ред. М.В. Коваленка, М.І. Лутая. – К.:МОРІОН, 2011. – 408 с.*
13. *Стародуб Є.М. та ін. Алгоритми діагностики і лікування невідкладних станів у терапевтичній практиці. – Тернопіль: ТДМУ, 2008. – 196 с.*
14. *Фомина И.Г. Нарушения сердечного ритма. – М.: Издательский дом "Русский врач", 2003. – 192 с.*
15. *ACC/AHA/ESC Guidelines for the management of patients with atrial fibrillation: executive summary // Eur. Heart. J. – 2006. – Vol. 27. – P. 1979-2030.*
16. *Barrett Y.C., Wang Z., Frost C., Shenker A. Clinical laboratory measurement of direct factor Xa inhibitors: anti-Xa assay is preferable to prothrombin time assay// Thromb. Haemost. . – 2010. –V.104. – P. 1263–1271.*
17. *Connolly S.J., Ezekowitz M.D., Yusuf S., et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation// N. Engl. J. Med. – 2009. –V. 361. – P. 1139–1151.*
18. *Connolly S.J., Eikelboom J., Joyner C., Diener H.C., Hart R., Golitsyn S., Flaker G., Avezum A., Hohnloser S.H., Diaz R., Talajic M., Zhu J., Pais P., Budaj A., Parkhomenko A., Jansky P., Commerford P., Tan R.S., Sim K.H., Lewis B.S., Van Mieghem W., Lip G.Y., Kim J.H., Lanas-Zanetti F. Apixaban in Patients with Atrial Fibrillation// N. Engl. J. Med. – 2011. – Feb 10. — 10.1056/NEJMoa1007432*
19. *Eikelboom J.W., O'Donnell M., Yusuf S., et al. Rationale and design of AVERROES: apixaban versus acetylsalicylic acid to prevent stroke in atrial fibrillation patients who have failed or are unsuitable for vitamin K antagonist treatment// Am. Heart J. – 2010. –V.159. – P. 348-353.*
20. *Eikelboom J.W., O'Donnell M., Yusuf S., Diaz R., Flaker G., Hart R., Hohnloser S., Joyner C., Lawrence J., Pais P., Pogue J., Synhorst D., Connolly SJ. Rationale and design of AVERROES: apixaban versus acetylsalicylic acid to prevent stroke in atrial fibrillation patients who have failed or are unsuitable for vitamin K antagonist treatment// Am. Heart J. – 2010. – V.159. – P. 348-353.*
21. *Ezekowitz M.D., Connolly S., Parekh A., et al. Rationale and design of RE-LY: Randomized evaluation of long-term anticoagulant therapy, warfarin, compared with dabigatran// Am. Heart J. – 2009. – V.157. – P. 805-810.*
22. *Granger C.B,. Alexander J.H., McMurray J.J., et al; ARISTOTLE Committees and Investigators. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation// N. Engl. J. Med. – 2011. – V.365. – P. 981-982.*
23. *Hankey G.J., Eikelboom J.W. Dabigatran etexilate: A new oral thrombin inhibitor// Circulation. – 2011. – V.123. – P. 1436-1450.*
24. *Hohnloser S.H., Crijns H.J., van Eickels M., Gaudin C., Page R.L., Torp-Pedersen C., et al. Effect of dronedarone on cardiovascular events in atrial fibrillation (ATHENA)// N. Engl. J. Med. – 2009. – V.360. – P. 668-678.*
25. *Lopes R.D., Alexander J.H., Al-Khatib S.M., et al; ARISTOTLE Investigators. Apixaban for reduction in stroke and other Thromboembolic events in atrial fibrillation (ARISTOTLE) trial: design and rationale. Am. Heart J. // 2010. – V.159. – P.331-339.*
26. *Patel M.R., Mahaffey K.W., Garg J., et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation// N. Engl. J. Med. 2011, Aug 10; [e-pub ahead of print]. DOI: 10.1056/NEJMoa1009638.*
27. *Patel P.D., Bhuriya R., Patel D.D., Arora B.L., Singh P.P., Arora R..R.. Dronedarone for atrial fibrillation: a new therapeutic agent// Vasc. Health Risk Manag. – 2009. – V.5. – P. 635-642.*
28. *Singer D.E., Albers G.W., Dalen J.E., et al. Antithrombotic therapy in atrial fibrillation: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition)// Chest. – 2008. – V.133. – P. 546S-592S.*
29. *Wallantin L., Yusuf, Ezekowitz M., et al. Efficacy and safety of dabigatran compared with warfarin at different levels of international normalised ration control for stroke prevention in atrial fibrillation: an analysis of the RE-LY trial// Lancet. – 2010. – V.376. – P. 975-983.*
30. *Wong P.C., Pinto D.J., Zhang D. Preclinical discovery of apixaban, a direct and orally bioavailable factor Xa inhibitor// J. Thromb. Thrombolysis. – 2011. – V.31. – P. 478-492.*
31. *Xarelto [package insert]. Titusville, N.J.; Janssen Pharmaceuticals, Inc.*
32. *Witt D.M., Delate T., Clark N.P. et al. Outcomes and predictors of very stable INR control during chronic anticoagulation therapy// Blood. – 2009. – V.114. – P. 952-956.*
33. *Witt D.M., Delate T., Clark N.P. et al.Twelve-month outcomes and predictors of very stable INR control in prevalent warfarin users// J. Thromb. Haemost. – 2010. – V.8. – P. 744-749.*

ATRIAL FIBRILLATION: THE MODERN ASPECTS OF DIAGNOSTIC AND TREATMENT

I.P. Katerenchuk, L.A. Myakinkova

Summary

Atrial fibrillation is relatively common heart rhythm disturbance that significantly increases the risk of stroke and heart failure. This review presents the current classification of atrial fibrillation, ethiological factors and mechanisms of its development according to the guidelines. Particular attention is paid to the principals of diagnostic and primary treatment strategy in patients with atrial fibrillation – the heart rate control or the heart rhytm control. The scales of thrombotic and hemorrhagic risk in patients with atrial fibrillation are showed. The methods of treatment in accordance with national guidelines are also presented.

Keywords

Atrial fibrillation, thrombotic risk, bleeding risk, antiarrhythmic drugs.

О.М. Клюсов
Г.О. Вакуленко
О.П. Манжура
В.М. Краснопольська
І.О. Мілашевська

Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця
Київський міський клінічний онкологічний центр

УДК 616.146-07: 616-018

ЦИТОЛОГІЧНА ДІАГНОСТИКА У ВИЯВЛЕННІ ФОНОВИХ, ПЕРЕДПУХЛИННИХ ЗАХВОРЮВАНЬ І РАКУ ШИЙКИ МАТКИ ПРИ ПРОВЕДЕННІ СКРИНІНГУ В м. КИЄВІ

Резюме
Наведено результати аналізу проведення цитологічного скринінгу раку шийки матки в м. Києві у 2010-2011 роках. Проведено аналіз цитологічного виявлення фонових, передпухлинних захворювань і раку шийки матки. Обгрунтовано дообстеження хворих із виявленою цитологічно важкою дисплазією, підозрою на рак і рак шийки матки.

Ключевые слова
Цитологічний скринінг, дисплазія, кольпоскопія, передпухлинні захворювання, рак шийки матки.

Питанням аналізу результатів використання цитологічного методу діагностики при виявленні фонових, передпухлинних захворювань і раку шийки матки в процесі проведення цитологічного скринінгу в літературних джерелах приділяється недостатньо уваги. Наведені в цих джерелах дані – суперечливі та неповні. Із доступних літературних джерел відомо, що питання про виявляємість патологічних процесів шийки матки при проведенні скринінгу трактується авторами по різному. Немає єдиної схеми, за якою б аналізувалась виявлена цитологічна патологія. У середньому, за даними різних літературних джерел, процент виявленних запальних захворювань при цитологічному дослідженні коливається від 22,1 до 36,0%. Питання виявляємості дисплазій і раку шийки матки також трактується по різному. Низка авторів виділяють для аналізу в окрему групу тільки важкі дисплазії, підозру на рак і рак [15], інші пропонують дисплазії різного ступеня важкості аналізувати окремо[14]. Деякі автори вважають, що необхідно всю патологію, крім запалення, виділяти для аналізу окремо [6]. Цитологічна виявляємість дисплазій коливається від 0,04[1]-0,98% [8] до 18,4% [14]. Цитологічне виявлення раку шийки матки коливається від 0,01[15]-0,03%[5]-0,04%[1], до 0,05-0,06%[2] від оглянутих. Важливим питанням для аналізу цитологічної діагностики є питання адекватного дообстеження та лікування хворих, які виявляються при скринінгу. Виявлення патології в цитологічних препаратах необхідно розглядати, як сигнал до проведення комплексного обстеження хворих [3, 4, 10]. Установлено, що основною проблемою, яка знижує ефективність скринінгу, є недостатнє відслідковування хворих із виявленою цитологічною патологією, у тому числі з важкою дисплазією, підозрою на рак і рак шийки матки. Як стверджувалось вище, питанням дообстеження жінок із виявленою цитологами патологією присвячені поодинокі роботи та й ті тільки за деякими показниками. За цими даними, патологічне дослідження проводиться в жінок із виявленою цитологами важкою дисплазією, підозрою на рак і рак шийки матки в 46,1[1]-70,0% [2, 7] випадків. Літературні дані про виявляємість раку шийки матки, які основані на паралельно підтвердженому гістологічному діаг-нозі, також є суперечливим і в публікаціях різних авторів коливаються від 0,066% [2] до 0,02% [3], 0,03% [15]. У 15,7% випадків виявляються фонові захворювання, у 26,49% випадків – клінічні та кольпоскопічні зміни епітелію при цитологічному дослідженні: важка дисплазія, підозра на рак і рак шийки матки співпадають з різними гінекологічними захворюваннями, які стали підгрунтям для призначення лікування. Контрольні цитологічні дослідження, які проводились після лікування, свідчили про нормалізацію цитограм [1]. За даними ВООЗ, незважаючи на можливість раннього виявлення раку шийки матки, більше ніж у 60% жінок у розвинутих країнах хвороба вперше діагностується на стадії, коли вже є ураження прилеглих тканин,

метастази в периферичні лімфатичні вузли тазу та в більш запущених випадках. Міжнародна Федерація гінекологів та акушерів зібрала інформацію по стадіях розвитку 32000 виявлених випадків раку шийки матки в 120 онкологічних центрах розвинутих країн. Розподілення цих випадків було таким: 1 стадія – 33,00%, 2 стадія – 36,00%, 3 стадія – 27,00%, 4 стадія – 4% [9].

Таблиця 1. Виявлені цитологами патологічні процеси при проведенні скринінгу раку шийки матки у місті Києві за 2010-2011 роки

№	Цитологічний висновок	2011 рік		2010 рік	
		Кількість хворих	*% від оглянутих*	*Кількість хворих*	*% від оглянутих*
1	Фонові захворювання	321445	32,77	296353	32,58
2	Легка дисплазія	5267	0,54	4796	0,53
3	Помірна дисплазія	2583	0,26	2230	0,25
4	Важка дисплазія	258	0,03	230	0,03
5	Всього дисплазій	8108	0,83	7256	0,80
6	Підозра на рак	66	0,01	70	0,01
7	Рак шийки матки	47	0,01	64	0,01
8	Усього хворих на рак шийки матки	113	0,01	134	0,01

Матеріали та методи

Нами проаналізована цитологічна виявляємість патологічних процесів при проведенні скринінгу раку шийки матки в місті Києві за 2010-2011 рр. Для оцінки цитологічних препаратів застосовувалась класифікація, яка розроблена в Московському онкологічному інституті ім. П.О. Герцена – за 5 класами мазків, де цитологічний препарат аналізується від нормальних клітин – тип I мазка до патології, до клітин, які вказують на злоякісність – тип V [2].

Результати та їх обговорення

У м. Києві за 2010-2011 роки оглянуто з цитологічним контролем 1 884 153 жінки. Перший тип мазка відмічено в 1 235 873 жінок, що складає 66,07% від обстежених. У табл. 1 наведено номенклатуру захворювань шийки матки, які виявляються цитологічно.

У зв'язку з тим, що важку дисплазію вважають прямим попередником раку шейки матки й дотепер відсутні достовірні цитологічні ознаки для диференціальної цитологічної діагностики важкої дисплазії, преінвазивного раку і початкового інвазійного раку (В.І. Лобода, 1997) [8], а в документах ВООЗ [9] говориться про те, що цитолог допускає при оцінюванні ступеня вираженості патологічних змін деякий ступінь суб'єктивізму, ми вважаємо за необхідне аналізувати дообстеження цих хворих разом із хворими, в яких виявлена цитологічна підозра на рак і рак шийки матки.

Усього цитологами м. Києва за вказаний період було цитологічно виявлено 735 жінок із важкою дисплазією, підозрою на рак і рак шийки матки. Гістологічне дослідження було проведено в 70,67% випадків.

У табл. 2 наведені дані про гістологічні висновки у хворих із цитологічно виявленими важкою дисплазією, підозрою на рак і рак шийки матки. За нашими даними, виявляємість раку шийки матки, шо основана на паралельно підтвердженому гістологічному діагнозі, складає 0,01%.

4,3-5,22 % випадків у жінок із виявленими важкою дисплазією, підозрою на рак і рак шийки матки, клінічні та кольпоскопічні зміни епітелію відповідали різним гінекологічним захворюванням, на підставі чого призначалось лікування. Контрольні цитологічні дослідження після лікування свідчили про нормалізацію цитограм.

Таблиця 2. Моніторинг хворих із виявленими цитологічно важкою дисплазією, підозрою на рак і рак шийки матки в м. Києві за 2010-2011 роки

Рік	Цитологічно виявлені 3в,IV, V	Гістологічних досліджень / % від всіх проведених гістологічних досліджень							Всього патогістологічних. досліджень	Не зроблено патогістологічних досліджень % від виявлених цитологічно 3в,IV, V				
		Описове заключення	Фонові захворювання	Легка дисплазія	Помірна дисплазія	Тяжка дисплазія	Ca in situ	Рак		Інший район	Проліковано	Відмова від лікування	Дообстежу-ється	Інші причини
2010	364	11 3,02	19 5,22	7 1,92	24 6,59	97 26,65	22 6,04	99 27,20	279 76,65	15 4,12	2 0,55	19 5,22	24 6,59	8 2,20
2011	371	10 2.7	16 4,3	13 3,5	29 7,8	117 31,54	26 7,01	97 26,15	307 82,75	10 2.7	-	8 2,16	42 11,32	-

2,7-4,12% жінок із вказаною патологією не дообстежувались із тих чи інших причин (зміна місця проживання тощо), 2,16-5,22% жінок відмовились від лікування та подальшого обстеження.

У 2011 році у м. Києві цитологічно виявлено, а потім гістологічно підтверджено 47 випадків раку шийки матки та 66 випадків CA in situ (у 2010 році – 64 та 70 відповідно).

В 2011 році виявлено 126 клінічних випадків раку шийки матки, із них при профілактичних оглядах з цитологічним дослідженням – 97 випадків (76,9%). В 2010 році виявлено 103 клінічних випадки раку шийки матки, із них при профоглядах з цитологічним дослідженням – 64 випадки (62,1%). Таким чином відсоток виявлених жінок, які захворіли на рак шийки матки, при проведенні гінекологічних оглядів з цитологічним контролем, виріс на 14,8%.

Висновки

При проведенні цитологічного скринінгу раку шийки матки в м. Києві цитологічне виявлення передпухлинних захворювань у 2010-2011 роках склало, у середньому, 0,83%; цитологічне виявлення раку шийки матки – 0,01%. У 64,69% випадків при гістологічному дослідженні матеріалу хворих із цитологічно виявленими важкою дисплазією, підозрою на рак і рак шийки матки виявляються передпухлинні захворювання (дисплазії різного ступеня зрілості), тобто при цитологічному скринінгу формується група ризику із загрозою виникнення раку шийки матки, в якій і проводиться подальше поглиблене дообстеження зі встановленням кінцевого діагнозу.

Література

1. *В.И. Новик. “Скрининг рака шейки матки”. ФГУ “НИИ онкологии им. Н.Н.Петрова Росмедтехнологий”. - Санкт-Петербург, 2010.*
2. *Азаренко Л.И., Петрова Д.И.,Ремизова Т.Г. Клиническое значение выявления дисплазий эпителия шейки матки при профилактических осмотрах женщин // Юбилейная конференція научного общества врачей Могилевшины. Тезисы докладов. - 1989. - С.165-166.*
3. *Анализ результатов цитологического скрининга предрака и рака шейки матки \ Новик В.И., Михайлова Н.А., Волков И.П., Новик Н.Ф.,Михеева Т.Г., Козлова В.К., Наумова Н.С. Тезисы Всесоюзного симпозиума “Скрининг в раннем выявлении опухолей репродуктивной системы и проведении органосозраняющего лечения”. - Кострома, 1991. - С.67-68.*
4. *Инструкция по формированию и диспансерному наблюдению групп повышенного риска заболевания злокачественными новообразованиями и больных предшествующими (предопухолевыми) заболеваниями. Утверждено приказом МЗ УССР №192 от 7.04.86 г. - 29 с.*
5. *Кайстрюкова Д.С., Томич М.В. Ефективність скринінгу в діагностиці ранніх стадій раку шийки матки //Сучасний підхід до діагностики і лікування геніального раку у жінок. - Київ-Миколаїв, 1997. - С. 3-4.*
6. *Каюк В.Г., Побережная Т.Л.,Попова Т.В. Возможности увеличения выявляемости рака шейки матки в первой стадии при применении цитологического метода исследования при профосматрах женщин //Сучасний підхід до діагностики і лікування геніального раку у жінок. Матеріали науково-практичної конференції. - Київ-Миколаїв, 1997. - С. 17-18.*
7. *Кизюк Б.Я. Ефективність виявлення передракових захворювань шийки матки за період з 1985-1995рр.// Сучасний підхід до діагностики і лікування геніального раку у жінок. Матеріали науково-практичної конференції. - Київ-Миколаїв, 1997. - С. 4-5.*
8. *Лобода В.И. Актуальные вопросы цитологических исследований в онкологии //Сучасний підхід до діагностики і лікування геніального раку у жінок. Матеріали науково-практичної конференції. - Київ-Миколаїв, 1997. - С. 8-9.*
9. *Миллер А.Б. Программы скрининга гака шейки матки: организационные мероприятия. - ВОЗ. - Женева,1994.*
10. *Олійніченко П.И., Войтко О.В., Ганул А.В. Стандарти обстеження та лікування хворих на злоякісні новоутворення основних локалізацій // Головне управління охорони здоров’я, Київська міська онкологічна лікарня. - Київ, 1998 . - С. 49.*
11. *Патологоанатомическая диагностика опухолей человека: Руководство в 2-х томах. Т. 2/ под ред. Н.А. Краевского, А.В. Смольянникова, Д.С. Саркисова. - Медицина, 1993. - С. 688.*
12. *Раннее выявление и комплексная диагностика рака шейки матки. Методические рекомендации / Бохман Я.В., Гарманова Н.В., Новик В.И., Чепик О.Ф. - Ленинград, 1977. - С. 21.*
13. *Цитологічний скринінг жіночого населення в Житомирській області / Парамонов З.М., Осташкіна Л.П., Гуля Б.М, Кравчук В.В., Стрелецька З.О., Дяченко В.В., Рацюк О.О. Сучасний підхід до діагностики і лікування геніального раку у жінок. Матеріали науково-практичної конференції. - Київ-Миколаїв, 1997. - С. 11.*
14. *Эффективность использования цитологического метода исследований при профилактических осмотрах с целью ранней диагностики рака шейки матки в Молдавской ССР / Лазарев И.И., Каюк А.К., Нагин Т.А., Шорман Ф.И. Тезисы доклада Всесоюзного совещания “Цитологический метод исследования в раннем выявлении злокачественных опухолей при профилактических осмотрах населения”. - Рига, 1980. - С. 63-65.*
15. *Э. Титмуш, К. Адамс. Шейка матки: цитологичекий атлас, перевод с англ. Н.И. Кондрикова. - Москва, 2009. - С. 163-165.*

CYTOLOGICAL DIAGNOSIS IN DETECTING OF UNDERLYING PRECANCEROUS DISEASES AND CERVICAL CANCER BY SCREENING IN KIEV

S.M. Klusov, G.O. Vakulenko, O.P. Manjura, V.M. Krasnopolska, I.O. Milashevska

Summary

In the article, the results of analysis of cytological screening for cervical cancer in Kiev in 2010- 2011 are presented. The analysis of cytological discovery of underlying precancerous diseases and cervical cancer has been done. The examination of patients with cytologically identified severe dysplasia, suspected cancer and cervical cancer are observed.

Keywords

Cytological screening, dysplasia, colposcopy, precancerous diseases.

В.І. Степаненко
Т.С. Коновалова
Р.Л. Степаненко

Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця

УДК 616.5 [618.1 + 616.64/67]–022. 7:578.827.1]–07–08-092-036.1

ГЕНІТАЛЬНА ПАПІЛОМАВІРУСНА ІНФЕКЦІЯ: ЕТІОПАТОГЕНЕЗ, РОЗПОВСЮДЖЕНІСТЬ І КЛІНІКО-ДІАГНОСТИЧНІ АСПЕКТИ*

Резюме

В статье представлен анализ результатов скринингового исследования на наличие папилломавирусной генитальной инфекции (ПВГИ) среди женщин, жительниц г. Киева, которые в период 2007-2010 гг. обращались в дерматовенерологические учреждения для обследования на инфекции, передаваемые половым путем. Наличие ПВГИ было диагностировано у 969 (13,9%) из 6972 обследованных женщин. У большинства инфицированных вирусом папилломы человека (ВПЧ) женщин выявлено сочетанное микст-инфицирование с другими возбудителями урогенитальных инфекций.

Анализ результатов проведенных исследований указывает, что при разработке тактики лечения ПВГИ должны индивидуализировано учитываться особенности этиопатогенеза и характер течения заболевания, а также наличие сопутствующих микст-урогенитальных инфекций и иммунологических нарушений в организме больных.

Ключевые слова

Папилломавирусная генитальная инфекция, скрининговые исследования распростаненности, клиника, диагностика.

Показники продукції фактору некрозу пухлин (ФНП) у хворих на різні форми перебігу папіломавірусної інфекції

Проведеними дослідженнями в обстежених жінок, які хворіли на різні форми перебігу ПВГІ, було встановлено, що часткова активація моноцитів периферійної крові супроводжувалась зростанням продукції лейкоцитарного ФНП. Зокрема, продукція ФНП лейкоцитами периферійної крові у спонтанному та стимульованому тестах за показниками ІЦТ у хворих, що інфіковані ПВЛ низького онкогенного ризику, в яких було діагностовано клінічну (доброякісну) форму перебігу папіломавірусної інфекції з високою ά-інтерфероногенною активністю клітин, підвищувалась відповідно до 19,3±2,7% і 26,7±8,6% (P<0,05) порівняно зі 12,8±2,3% і 24,8±4,5% у групі контролю. Функціональний резерв клітин продуцентів ФНП при цьому зменшувався з 11,7±2,9 ум. од. у контрольній групі до 5,6±1,9 ум. од. (P<0,05). У пацієнток, що були інфікованими ПВЛ високого онкогенного ризику, в яких було діагностовано клінічну форму перебігу інфекції з нижчою порівняно з контрольною групою ά-інтерфероногенною активністю лейкоцитів, показники синтезу ФНП у спонтанному та стимульованому НСТ-тестах зростали відповідно до 24,7±2,1% і 33,7±1,9% (P<0,05). Разом із тим, функціональний резерв клітин-продуцентів ФНП у цих хворих не змінювався порівняно з пацієнтами групи контролю.

У хворих на латентну форму перебігу папіломавірусної інфекції, які були інфіковані ВПЛ високого ризику онкогенності, рівень продукції ФНП у культурі лейкоцитів за показниками ІЦТ у спонтанному та стимульованому тестах підвищувався до 21,6±2,3% і 27,8±6,4% (P<0,05) порівняно з 12,8±2,3% і 24,8±4,5% у групі контролю. У пацієнток цієї групи також реєструвалось зменшення функціонального резерву клітин-продуцентів ФНП до 6,3±2,4 ум. од. порівняно з 11,7±2,9 ум. од. у групі контролю.

У групі жінок, що були інфікованими ВПЛ високого ризику онкогенності з субклінічною формою перебігу папіломавірусної інфекції, показники спонтанного та стимульованого синтезу ФНП у культурі лейкоцитів також зростали й становили 31,9±2,7% і 32,8±3,1% (P<0,05) відповідно. Функціональний резерв клітин-продуцентів ФНП у пацієнток цієї групи спостереження зменшувався до 4,6±1,6 ум. од. (P<0,05) порівняно з 11,7±2,9 ум. од. у групі контролю.

Рівень показників клітинного та гуморального імунітету при різному рівні продукції ІФН-ά у хворих на ПВГІ

Проведеними дослідженнями субпопуляційного складу лімфоцитів крові жінок, які були хворими на різні форми перебігу ПВГІ, встановлено, що порушення продукції ІФН-ά у цих пацієнток супроводжувалось зменшенням питомої ваги В-лімфоцитів (CD19+). Рівень кількості CD3-DR+клітин у перифе-

* *Продовження. Початок в №1, №3, 2012*

рійній крові обстежених також зменшувався незалежно від рівня продукції ІФН-ά.

У жінок, що були хворими на клінічну (доброякісну) форму перебігу папіломавірусної інфекції, інфікованих ВПЛ низького онкогенного ризику із нормальною ά-інтерфероногенною активністю лейкоцитів, питома вага CD3-DR+ Т-лімфоцитів знижувалась до 162,7±18,4 кл/мкл (P<0,05) порівняно з 201,6±40,7 кл/мкл у групі контролю. Порушення здатності лейкоцитів до синтезу ІФН-ά у хворих на клінічну та латентну форми перебігу інфекції інфікованих ВПЛ високого онкогенного ризику, супроводжувалось зменшенням кількості CD3-DR+ клітин відповідно до 128,3±32,8 і 149,7±28,2 кл/мкл порівняно з 201,6±40,7 кл/мкл у контролі.

У хворих на субклінічну форму перебігу інфекції, що були інфікованими ВПЛ високого онкогенного ризику, реєструвалась тенденція до зниження в крові питомої ваги CD3-DR+ лімфоцитів, проте, порівняно з пацієнтами групи контролю різниця була недостовірною. Чисельність В-активованих клітин у крові хворих жінок цієї групи спостереження становила 176,1±41,2 кл/мкл (P>0,05) порівняно з 201,6±40,7 кл/мкл у контрольній групі.

Проведеними дослідженнями було встановлено, що в жінок, які були хворими на різні форми перебігу папіломавірусної інфекції інфікованих ВПЛ високого онкогенного ризику зі зниженою ά-інтерфероногенною активністю лейкоцитів, значно зменшувалась кількість CD4+- та CD3+DR+ Т-лімфоцитів. Потрібно відзначити, що в частини хворих інфікованих ВПЛ низького ризику онкогенності з діагностованою клінічною (доброякісною) та латентною формами перебігу інфекції, лейкоцити яких продукували ІФН-ά у тит-рах від 320 до 640 ОД/мл, питома вага CD4+ та CD3+DR+ клітин була наближеною до відповідних показників у групі контролю. Разом із тим, у частини пацієнток, що були хворими на клінічну форму інфекції, а також у всіх хворих на субклінічну форму перебігу ПВГІ з діагностованою інфікованістю ВПЛ високого ризику онкогенності, в яких було виявлено порушення здатності лейкоцитів до продукції ІФН-ά, кількість CD4+ Т-лімфоцитів зменшувалась відповідно до 673,9±164,8 і 659,4±117,3 кл/мкл (P<0,05) порівняно з 837,6 ± 123,3 кл/мкл у групі контролю. При латентній формі перебігу інфекції у пацієнток, які були інфікованими ВПЛ високого ризику онкогенності зі встановленим порушенням здатності лейкоцитів до продукції ІФН-α, також спостерігалося зменшення кількості CD4+ клітин до 739,4±129,7 кл/мкл (P>0,05), проте, порівняно з показниками в групі контролю різниця була недостовірною.

Проведеними дослідженнями у жінок із різними формами перебігу інфекції, що були інфікованими ВПЛ високого онкогенного ризику з порушенням інтерфероногенної активності лейкоцитів, також встановлено зменшення питомої ваги CD3+DR+ Т-лімфоцитів. Зокрема, у цих хворих на клінічну (доброякісну), латентну та субклінічну форми перебігу інфекції кількість Т-активованих лімфоцитів у крові зменшувалась відповідно до 76,9±24,3; 88,4±26,6; 60,8±19,7 (P<0,05) порівняно з 129,8±11,8 кл/мкл у групі контролю. Рівень CD3+DR+ клітин у крові пацієнток інфікованих ВПЛ низького ризику онкогенності, в яких ά-інтерфероногенез не порушувався, був наближеним до показників групи контролю.

Порушення ά-інтерфероногенної активності лейкоцитів крові у хворих, що були інфікованими ВПЛ високого ризику онкогенності при клінічній та латентній формах перебігу інфекції, супроводжувалось тенденцією до підвищення в периферійній крові пацієнток питомої ваги CD8+ Т-лімфоцитів, проте порівняно з показниками контрольної групи різниця була недостовірною. Перерозподіл кількості CD4+- та CD8+ Т-лімфоцитів у периферійній крові цих хворих сприяв зменшенню величини індексу співвідношення CD4+/CD8+. Пригнічення здатності лейкоцитів до продукції ІФН-ά у хворих на клінічну форму перебігу інфекції характеризувалось тенденцією до зниження індексу CD4+/CD8+, проте, різниця з показниками у групі контролю була недостовірною. У жінок, які були хворими на латентну та субклінічну форми перебігу інфекції, величина індексу співвідношення CD4+/CD8+ зменшувалась відповідно до 1,4±0,3 і 1,3±0,1 ум. од. (P<0,05) порівняно з 1,7±0,2 ум. од. у контроль

При дослідженні показників гуморального імунітету в жінок, які хворіли на різні форми перебігу ПВГІ, було встановлено, що рівень сироваткового Ig G зменшувався незалежно від рівня продукції ІФН-ά та інфікованості пацієнток типами ВПЛ різного ризику онкогенності.

В обстежених хворих жінок зі зниженою ά-інтерфероногенною активністю лейкоцитів інфікованих ВПЛ високого ризику онкогенності не спостерігалось змін вмісту сироваткових IgA та IgM. При цьому, у пацієнток, що були інфікованими ВПЛ низького ризику онкогенності з клінічною (доброякісною) формою перебігу інфекції та нормальною ά-інтерфероногенною активністю лейкоцитів, реєструвалось підвищення вмісту сироваткового IgA до 2,13±0,2 г/л (P<0,05) порівняно з 1,42±0,15 г/л у хворих цієї групи, інфікованих ВПЛ високого ризику онкогенності, лейкоцити яких продукували ІФН-ά у титрах нижчих, ніж у групі контролю (табл. 5).

Аналіз результатів проведених досліджень вказує на те, що порушення здатності лейкоцитів крові до продукції ІФН-ά *in vitro* у відповідь на індукцію вірусу хвороби Н'юкасла (ВХН) у жінок, які були хворими на папіломавірусну генітальну інфекцію, супроводжувалось зміною показників клітинного імунітету, зокрема зниженням кількості В-клітин

(CD19+) і В-активних лейкоцитів (CD3-DR+), а також CD4+ та CD3+DR+Т-клітин.

Потрібно відзначити, що в обстежених жінок, які були інфікованими ВПЛ низького онкогенного ризику із клінічною (доброякісною) формою перебігу інфекції, в яких лейкоцити продукували ІФН-ά у титрах від 320 до 640 ОД/мл., кількість В-лімфоцитів, а також CD4+ та CD3+DR+ Т-клітин не змінювалась порівняно з показниками групи контролю. У сироватці крові цих хворих зростав вміст IgA.

Таким чином, в організмі хворих на ПВГІ відбувається порушення інтенсивності синтезу лейкоцитарного ІФН-ά. При цьому, найбільш низька здатність лейкоцитів периферійної крові до синтезу ІФН-ά *in vitro* у відповідь на індукцію ВХН реєструвалась у жінок, які були інфікованими ВПЛ високого ризику онкогенності із субклінічною (прогностично несприятливою) формою перебігу інфекції. В обстежених хворих жінок із порушеною інтерфероногенною активністю лейкоцитів крові зменшувалась питома вага CD19+ та CD3-DR+ В-клітин, а також CD4+ і CD3+DR+ Т-клітин і частково пригнічувалась функціональна активність клітин фагоцитарної системи. Зниження ά-інтерфероногенної активності лейкоцитів супроводжувалось підвищенням інтенсивності ЛПЦ-стимульованого синтезу ФНП у культурі лейкоцитів. Разом із тим, в обстежених хворих на субклінічну (прогностично несприятливу) форму перебігу інфекції, в яких було встановлено порушення здатності лейкоцитів до продукції ІФН-ά, суттєво знижувався функціональний резерв клітин-продуцентів ФНП. Результати цих досліджень вказують на те, що пригнічення продукції ІФН-ά при субклінічній (прогностично онкогенно несприятливій) формі перебігу ПВГІ, може бути спричиненим зниженням питомої ваги основних клітин-продуцентів цього цитокіну – В-лімфоцитів, а також зниженням їх активності.

Показники рівня сироваткового ІФН у хворих на папіломавірусну генітальну інфекцію

Проведеними дослідженнями було встановлено, що в більшості жінок хворих на різні форми перебігу ПВГІ підвищувався рівень сироваткового ІФН. Потрібно відзначити, що в пацієнток групи контролю (практично здорові жінки), показники рівня сироваткового ІФН відзначались низькими значеннями й становили від 40 до 80 ОД/мл. Разом із тим, у хворих на клінічну (доброякісну) форму перебігу ПВГІ, незалежно від інфікованості ВПЛ низького або високого ризику онкогенності, реєструвалось суттєве підвищення титрів сироваткового ІФН. Зокрема, в окремих пацієнток цієї групи рівень сироваткового ІФН зростав до 600 ОД/мл. Разом із тим, у жінок хворих на латентну форму перебігу ПВГІ титри рівня сироваткового ІФН коливались від 80 до 320 ОД/мл, а в пацієнток із субклінічною (прогностично несприятливою) формою перебігу інфекції відповідні показники становили від 50 до 90 ОД/мл.

Таким чином, у жінок, які були хворими на ПВГІ, реєструвалось порушення інтерферонового статусу організму, що характеризувалось пригніченням здатності лейкоцитів периферійної крові до продукції ІФН-γ та ІФН-γ *in vitro* у відповідь на адекватну індукцію. У пацієнток із прогностично несприятливою відносно ризику онкогенності субклінічною формою перебігу ПВГІ реєструвалось відносне зменшення вмісту сироваткового ІФН порівняно з хворими на клінічну (доброякісну) та латентну форми інфекції. Пригнічення здатності лейкоцитів до продукції ІФН-γ та ІФН-ά у жінок, що були хворими на різні форми перебігу ПВГІ, супроводжувалось зниженням у периферійній крові питомої ваги CD4+ та CD3+DR+ Т-лімфоцитів.

У хворих на ПВГІ жінок, які були інфікованими типами ВПЛ високого онкогенного ризику із супресованим γ-інтерфероногенезом, внаслідок перерозподілу CD4+ та CD8+ лімфоцитів зменшувалась порівняно з показниками групи контролю величина індексу співвідношення CD4/CD8. Порушення продукції ІФН-ά у цих хворих супроводжувалось зниженням у периферійній крові кількості CD19+ В-лімфоцитів.

Зниження рівня продукції ІФН-γ при різних формах перебігу ПВГІ у жінок інфікованих типами ВПЛ високого онкогенного ризику характеризувалось зменшенням питомої ваги CD19+ і CD3-DR+ В клітин. Разом із тим, було встановлено, що кіль-

Таблиця 5. Показники гуморального імунітету в жінок, які були хворими на різні форми перебігу папіломавірусної генітальної інфекції

Групи обстеження	Рівень продукції ІФН-ά	Рівень сироваткових імуноглобулінів (г/л)		
		IgA	*IgG*	*IgM*
Група контролю	Нормальний	1,83 ± 0,26	10,65 ± 0,1	1,35 ± 0,20
Хворі на клінічну форму перебігу ПВГІ	Нормальний	2,13 ± 0,2	8,26 ± 0,2*	1,46 ± 0,20
	Знижений	1,42 ± 0,15	8,21 ± 0,3*	1,58 ± 0,30
Хворі на латентну форму перебігу ПВГІ	Знижений	1,83 ± 0,30	8,27 ± 0,6	2,06 ± 0,20
	Знижений	1,87 ± 0,50	8,12 ± 0,3*	1,35 ± 0,50
Хворі на субклінічну форму перебігу ПВГІ	Знижений	8,12 ± 2,1	1,87 ± 0,5	1,32 ± 0,3

** P<0,05 – відповідно показників у групі контролю*

кість CD4+ та CD3+DR+ Т-клітин, CD19+ та CD3-DR+ В-клітин не змінювалась у жінок інфікованих типами ПВЛ низького ризику онкогенності, в яких ά- та γ-інтерфероногенна активність не порушувалась. У хворих на ПВГІ із супресованими ά- та γ-інтерфероногенезом суттєво не змінювались показники гуморальної імунної відповіді порівняно з пацієнтками групи контролю. Разом із тим, в обстежених хворих жінок, лейкоцити яких продукували ІФН-ά та ІФН-γ в титрах наближених до рівня контролю, реєструвалось підвищення вмісту сироваткового IgA.

Показники функціональної активності клітин фагоцитарної системи у хворих на моно- та мікст-папіломавірусну генітальну інфекцію

Клітини фагоцитарної системи – поліморфно ядерні лейкоцити та моноцити/макрофаги – володіють спроможністю видаляти із організму генетично сторонню інформацію, зокрема збудників інфекційних захворювань, у тому числі вірусів, а також речовини, які утворилися при деструкції власних клітин і тканин. Крім того, ці клітини сприяють індукції та формуванню клітинної й гуморальної імунних відповідей. Значення поліморфно ядерних лейкоцитів у специфічному імунітеті обмежується ефекторною функцією у залежних від антитіл реакціях. Клітини фагоцитарної системи є також універсальними ефекторами гемостазу, що реагують на різні порушення в організмі. За ступенем зміни фагоцитарних реакцій можливою є оцінка резерву імунної відповіді динаміки патологічних процесів різної етіології [10].

Згідно з чисельними літературниими повідомленями та власними дослідженнями, інфікування ВПЛ досить часто має змішаний вірусно-бактеріальний характер. Аналіз результатів проведених нами досліджень вказував, що найбільш розповсюдженими варіантами мікст-папіломавірусного інфікування в обстежених жінок були асоціації ВПЛ із хламідіями та гарднерелами. Було також встановлено, що перебіг ПВГІ залежно від нозологічних форм супутніх урогенітальних інфекцій призводив до функціональної перебудови моноцитів і нейтрофілів периферійної крові за показниками фагоцитозу та кисеньзалежної бактерицидної активності.

Згідно з результатами проведених досліджень, в обстежених жінок, що були хворими на різні форми перебігу ПВГІ, не встановлено зміни чисельності клітин здатних до фагоцитозу тест-бактерій порівняно з показниками в пацієнток групи контролю. Зокрема, при клінічній (доброякісній), латентній та субклінічній формах перебігу ПВГІ показники фагоцитозу нейтрофілів становили відповідно 55,7 ± 11,8%; 56,3 ± 12,7% та 58,4 ± 12,3% (P>0,05) порівняно з 53,7 ± 8,9% у групі контролю. Разом із тим, у хворих на різні форми перебігу ПВГІ реєструвалось зменшення показників фагоцитарного індексу клітин. Зокрема, при клінічній (доброякісній) та латентній формах перебігу інфекції фагоцитарний індекс нейтрофілів зменшувався відповідно до 5,2 ± 0,6 і 5,4 ± 0,8 ум. од. (P<0,05) порівняно з 7,1 ± 1,2 ум. од. у групі контролю. У хворих на субклінічну (прогностично онкогенно несприятливу) форму перебігу ПВГІ фагоцитарний індекс нейтрофілів був значно нижчим, ніж у групі контролю, і становив 4,9 ± 0,6 ум. од.(P<0,05).

При порівнянні показників стану функціональної активності нейтрофілів периферійної крові в обстежених жінок хворих на моно- та мікст-ПВГІ, зокрема, при діагностуванні у них супутніх урогенітальних інфекцій (хламідіоз, гарднерельоз, трихомоніах тощо), за показником фагоцитозу поглинальна функція нейтрофілів суттєво не відрізнялась від показників у пацієнток групи контролю, але змінювався їх фагоцитарний індекс. Зокрема, у хворих на клінічну та латентну форми перебігу ПВГІ із моно- та мікст-інфекцією фагоцитарний індекс нейтрофілів зменшувався відповідно до 4,6 ± 0,8 і 5,8 ± 0,9 ум. од. (P<0,05) порівняно з 7,1 ± 1,2 ум. од. у групі контролю. Потрібно також відзначити, що у хворих на моно-ПВГІ фагоцитарний індекс нейтрофілів також зменшувався порівняно з хворими на мікст-ПВГІ, відповідно до 4,6 ± 0,7 ум. од.(P<0,05) порівняно з 5,8 ± 0,9 ум. од. (P<0,05). При субклінічній (прогностично онкогенно несприятливій) формі перебігу моно-ПВГІ реєструвалась тенденція щодо підвищення показника фагоцитарного індексу нейтрофілів, але порівняно з відповідним показником у групі контролю він залишався зниженим. Зокрема, у хворих на субклінічну форму перебігу моно-ПВГІ фагоцитарний індекс становив 5,8 ± 2,3 ум. од. (P<0,05) порівняно з 7,1 ± 1,2 ум. од. у групі контролю. У жінок, що були хворими на субклінічну форму перебігу мікст-ПВГІ, реєструвалась тенденція до подальшого зниження фагоцитарного індексу порівняно з пацієнтками групи контролю та у хворих на клінічну (доброякісну) і латентну форми перебігу захворювання, в яких діагностувались супутні урогенітальні інфекції. При субклінічній формі перебігу мікст-ПВГІ фагоцитарний індекс нейтрофілів становив 4,9 ± 0,7 ум. од. (P<0,05) порівняно з 7,1 ± 1,2 ум. од. у контрольній групі спостереження.

Перебіг ПВГІ у хворих жінок супроводжувався також зміною поглинальної функції моноцитів крові. Зокрема, в обстежених хворих реєструвалось підвищення фагоцитарної активності моноцитів за показником фагоцитозу, а кількість фагоцитуючих клітин серед моноцитів периферійної крові була більшою порівняно з пацієнтками групи контролю. При клінічній, латентній і субклінічній формах перебігу ПВГІ показник фагоцитозу для моноцитів підвищувався відповідно до 46,7 ± 3,1; 48,6 ± 3,9 і

51,2 ± 4,6% (P<0,05) порівняно з 36,4 ± 4,6% у групі конролю. При цьому не було встановлено кореляційної залежності між зростанням поглинальної активності моноцитів за показником фагоцитозу та нозологією супутньої урогенітальної інфекції.

Активація поглинальної функції моноцитів периферійної крові у хворих на ПВГІ була неповною у зв'язку з тим, що фагоцитарний індекс цих клітин залишався на рівні показників групи контролю. Встановлено, що фагоцитарний індекс моноцитів у жінок, що були хворими на клінічну, латентну та субклінічну форми перебігу ПВГІ, перебував відповідно у межах 3,5 ± 0,8 ум. од.; 3,6 ± 0,9 та 3,9 ± 0,7 ум. од.(P>0,05) порівняно з 3,5 ± 0,6 ум. од. у групі контролю.

При мікст-ПВГІ у жінок, що були хворими на різні форми перебігу захворювання, показники фагоцитарного індексу моноцитів були на рівні відповідних показників у пацієнток групи контролю. Разом із тим, у хворих на моно-ПВГІ реєструвалось зростання фагоцитарного індексу моноцитів. Зокрема, при клінічній (доброякісній) і латентній формах перебігу моно-ПВГІ фагоцитарний індекс клітин становив відповідно 3,2 ± 0,7 і 3,8 ± 0,9 ум. од. (P>0,05) порівняно з 3,5 ± 0,6 ум. од. у контролі. Разом із тим, у хворих на субклінічну форму перебігу моно-ПВГІ фагоцитарний індекс моноцитів підвищувався до 4,5 ± 0,9 ум. од. (P<0,05) порівняно з 3,5 ± 0,6 ум. од. у контролі, а також з 3,4 ± 0,8 ум. од. у хворих на субклінічну форму мікст-ПВГІ.

Таким чином, зміни фагоцитарної функції нейтрофілів і моноцитів периферійної крові у жінок, що хворіли на ПВГІ, були різнонаправленими. Зокрема, реєструвалось пригнічення поглинальної активності нейтрофілів за фагоцитарним індексом і часткове зростання фагоцитарної функції моноцитів за показником фагоцитозу. У хворих на мікст-ПВГІ не встановлено залежності між поглинальною активністю нейтрофілів і моноцитів і нозологіями супутніх урогенітальнох інфекцій. Разом із тим, у хворих на субклінічну (прогностично несприятливу щодо ризику онкогенності) форму перебігу моно-ПВГІ реєструвалась тенденція до зростання фагоцитарного індексу нейтрофілів і вірогідне підвищення цього показника для моноцитів. Можна передбачити, що відповідні показники віддзеркалюють прояв адаптаційно-компенсаторної реакції організму, яка може виникати при хронічному перебігу папіломавірусного запального процесу.

Порівняльна характеристика показників клітинного імунітету у хворих на моно- та мікст-папіломавірусну генітальну інфекцію

Згідно з результатами досліджень низки авторів, в осіб із дисфункцією клітинного імунітету, зокрема після проведення імуносупресивної терапії, а також у хворих на деякі інфекційні захворювання зростає рівень захворюваності на папіломавірусну інфекцію [22]. У зв'язку з цим, висловлюється думка, що порушення клітинного імунітету є одним із чинників, які спричиняють перехід латентної та субклінічної форми перебігу ПВГІ у злоякісну трансформацію інфікованих ВПЛ епітеліальних клітин слизової оболонки статевих органів [26]. Разом із тим, до теперішнього часу механізми формування порушень клітинної відповіді при ПВГІ є неповністю з'ясованими.

Одним із існуючих методів оцінки стану системи клітинного імунітету є визначення співвідношення субпопуляцій лімфоцитів крові та фенотипових маркерів, які характеризують зміну функціонального стану клітин.

Проведена нами порівняльна характеристика питомої ваги лейкоцитів у периферійній крові практично здорових жінок (група контролю) та жінок, що були хворими на різні форми перебігу ПВГІ, не виявила достовірних змін відповідних показників в межах груп спостереження. Крім цього, у крові обстежених хворих жінок не змінювалась також відносна та абсолютна кількості лімфоцитів порівняно з показниками в групі контролю.

Інформативним критерієм стану імунореактивності організму в обстежених жінок, що були хворими на різні форми перебігу ПВГІ, стало визначення в периферійній крові питомої ваги Т-лімфоцитів (CD3+), а також їх субпопуляцій – Т-хелперів (CD4+), Т-супресорів (CD8+) і Т-клітин, які експресують активаційні антигени CD3+DR+.

Згідно з результатами проведених досліджень, кількість CD3+ клітин змінювалась лише у хворих на клінічну (доброякісну) форму перебігу ПВГІ. У крові пацієнток цієї групи питома вага CD3+ Т-лімфоцитів зменшувалась до 1167,8 ± 213,5 кл/мкл (P<0,05) порівняно з 1398,4 ± 118,3 кл/мкл у групі контролю. У хворих на латентну та субклінічну форми перебігу ПВГІ рівень CD3+ клітин був наближеним до показників групи контролю й становив відповідно 1313,7 ± 218,3 та 1241,2 ± 214,2 кл/мкл (P>0,05).

Нами було також проведено дослідження рівня показників субпопуляцій клітин у периферійній крові обстежених жінок, що були хворими на різні форми перебігу ПВГІ при моно- та мікст- інфекції. Результати цих досліджень наведено в табл. 6.

Згідно з наведеними в табл. 7 даними, зменшення кількості CD3+ клітин у периферійній крові жінок, що були хворими на клінічну форму перебігу ПВГІ, пов'язане із супутнім мікст-інфекційним ураженням урогенітального тракту. Разом із тим, рівень CD+ клітин у пацієнток цієї групи із монопапіломавірусним інфікуванням не змінювався порівняно з пацієнтками групи контролю.

Рівень CD4+ клітин у хворих на клінічну, латентну та субклінічну форми перебігу ПВГІ змен-

Таблиця 6. Показники чисельності Т- та В-лімфоцитів та їх субпопуляцій у крові жінок хворих на різні форми перебігу ПВГІ при моно- та мікст-інфікуванні іншими урогенітальними інфекціями

Показник	Група контролю	Хворі на клінічну форму перебігу інфекції		Хворі на латентну форму перебігу інфекції		Хворі на субклінічну форму перебігу інфекції	
		Моно-ПВГІ	*Мікст-ПВГІ*	*Моно-ПВГІ*	*Мікст-ПВГІ*	*Моно-ПВГІ*	*Мікст-ПВГІ*
CD3+ (%)	70,0 ± 5,6	66,8 ± 5,7	63,9 ± 6,7*	70,6 ± 5,1	64,9 ± 7,1	72,8 ± 5,3	64,7 ± 5,4
(абс.)	1398,4±118,3	1319,3±127,2	1097,8±167,3*	1411,8±269,2	1219,2±279,3	1329,7±201,6	1167,1±274,5
CD4+ (%)	42,3 ± 2,6	38,2 ± 2,9	34,4 ± 7,8*	40,2 ± 2,3	33,8 ± 3,2	40,5 ± 6,3	35,8 ± 4,6*
(абс.)	838,9±123,1	709,2±86,4	586,7±174,3*	759,8±87,3	584,3±96,4	763,5±95,6	697,2±93,4*
CD8+ (%)	25,8 ± 2,9	28,6 ± 3,2	29,3 ± 3,8	28,2 ± 3,6	26,9 ± 5,8	29,8 ± 3,6	27,2 ± 3,6
(абс.)	506,8±83,2	587,2±78,4	598,9±97,2	547,1±112,3	493,2±89,3	512,1±83,6	489,8±93,4
CD3+DR+(%)	6,1 ± 1,9	5,9 ± 3,2	7,1 ± 2,3	4,7 ± 1,3*	5,8 ± 2,4	3,9 ± 0,4*	6,0 ± 1,8
(абс.)	130,7±10,8	117,6±64,6	139,6±69,3	89,3±21,3*	112,7±57,6	69,9±18,4*	75,6±19,2
CD19+ (%)	8,9 ± 2,1	7,8 ± 1,8	7,3 ± 2,8*	9,9 ± 2,3	8,7 ± 2,4	7,9 ± 3,8	10,6 ± 3,9
(абс.)	177,8±31,4	161,6±69,2	123,9±41,3	145,2±54,6	161,9±42,4	138,9±55,3	177.1±62,3
CD3-DR+(%)	10,3 ± 1,9	7,8 ± 2,1*	9,1 ± 2,6	8,9 ± 2,6	9,2 ± 1,9	9,7 ± 4,2	12,2 ± 4,8
(абс.)	201,9±65,2	159,6±62,3	161,7±43,7	203,8±74,2	147,2±73,2	174,2±61,3	193,7±63,2

**P < 0,05 відносно показників у групі контролю*

Таблиця 7. Показники вмісту сироваткових імуноглобулінів у хворих на моно- та мікст-ПВГІ

Групи обстеження	Характер інфікування	Рівень сироваткових імуноглобулінів (г/л)		
		IgG	*IgA*	*IgM*
Група контролю	-	10,8 ± 0,3	1,92 ± 0,2	1,28 ± 0,3
Хворі на клінічну форму перебігу ПВГІ	Моноінфікування	7,9 ± 2,9*	1,82 ± 0,3	1,43 ± 0,3
	Мікстінфікування	9,6 ± 2,8	1,96 ± 0,4	1,58 ± 0,4
Хворі на латентну форму перебігу ПВГІ	Моноінфікування	9,3 ± 0,24	2,1 ± 0,6	1,46 ± 0,3
	Мікстінфікування	7,4 ± 2,3*	1,6 ± 0,4	1,39 ± 0,3
Хворі на субклінічну форму перебігу ПВГІ	Моноінфікування	8,6 ± 2,6	1,8 ± 0,6	1,4 ± 0,4
	Мікстінфікування	7,2 ± 1,9*	1,9 ± 0,5	1,86 ± 0,3

** P<0,05 відносно показників у групі контролю*

шувався як при моно-, так і при супутньому мікст-інфікуванні. При цьому, найбільш суттєве зниження питомої ваги CD4+ клітин реєструвалось у групі жінок, що були хворими на субклінічну форму перебігу ПВГІ із мікст-ВПЛ інфікуванням.

Згідно з результатами досліджень, встановлено, що в периферійній крові обстежених жінок, які були хворими на клінічну, латентну та субклінічну форми перебігу ПВГІ, підвищувалась кількість CD8+ клітин. При цьому, більш суттєве підвищення кількості CD8+ клітин реєструвалось у хворих із моно-ВПЛ інфікуванням.

Величина співвідношення CD4/CD8 при клінічній і субклінічній формах перебігу ПВГІ зменшувалась, а при латентній формі інфекції – перебувала в межах контрольних величин.

При попередньому дослідженні антигенного ландшафту лімфоцитів периферійної крові в обстежених хворих жінок було встановлено негативний вплив папіломавірусної інфекції на рівень Т-лімфоцитів, які експресують CD3+DR+ антигени. При цьому, у хворих на клінічну форму перебігу ПВГІ кількість CD3+DR+ клітин у крові хворих жінок практично не змінювалась порівняно з групою контролю, а при латентній і субклінічній формах перебігу інфекції цей показник суттєво зменшувався порівняно з контрольною групою. Разом із тим, аналіз відповідних показників у пацієнтів різних груп спостереження вказує на те, що зменшення кількості CD3+DR+ клітин не було пов'язаним із наявністю супутніх урогенітальних інфекцій. Наведені в табл. 7 дані вказують на те, що кількість CD3+DR+ клітин зменшувалась лише у хворих на моно-ПВГІ.

Кількість В-клітин із фенотипом CD-19+ у групі жінок, що були хворими на клінічну форму перебігу ПВГІ із моно-інфікованістю, а також у пацієнток хворих на латентну та субклінічну форми перебігу ПВГІ із моно- та мікст-інфікованістю була в межах показників у групі контролю. Разом із тим, у групі хворих на клінічну форму перебігу ПВГІ із мікст-інфікованістю рівень CD19+ клітин знижувався до 123,9 ± 41,3 кл/мкл (P<0,05) порівняно з 177,8 ± 31,4 кл/мкл у групі контролю. Було також установлено, що у жінок, які були хворими на різні форми перебігу ПВГІ при моно- та мікст-інфікуванні, істотно не змінювався порівняно з контрольною групою рівень В-лімфоцитів, які експресують активаційні CD3+DR+ антигени.

Аналіз результатів проведених досліджень вказує на зміну рівня показників клітинного імунітету у хворих на ПВГІ. Зокрема, у периферійній крові жінок, що були хворими на субклінічну (прогностично несприятливу щодо ризику онкогенності) форму пе-

ребігу інфекції, знижувався рівень Т-лімфоцитів, які експресують активаційні CD3+DR+ антигени. Ймовірно, що зменшення кількості CD3+DR+ Т-лімфоцитів у жінок, що були хворими на ПВГІ, має певне несприятливе прогностичне значення щодо онкогенного ризику. Установлено також, що зниження питомої ваги CD3+DR+ клітин не пов'язане із наявністю в частини хворих на ПВГІ мікст-інфікування іншими урогенітальними інфекціями.

Проведеними дослідженнями встановлено, що зменшення рівня CD3+DR+ клітин у крові хворих на субклінічну форму перебігу ПВГІ супроводжувалось тенденцією до зниження кількості CD4+ клітин. Найбільш низька питома вага CD4+ клітин реєструвалась у хворих цієї групи із супутнім мікст-інфікуванням іншими урогенітальними інфекціями. У периферійній крові хворих на клінічну, латентну та субклінічну форми перебігу ПВГІ із моно-інфікуванням зростав рівень CD8+ клітин. Було також встановлено, що перерозподіл CD4+ та CD8+ клітин у хворих на різні форми перебігу ПВГІ призводив до зменшення величини індексу CD4/CD8 порівняно з показниками в групі контролю. Рівень CD19+ та CD3+DR+ клітин в обстежених хворих на ПВГІ суттєво не відрізнявся від показників у пацієнток групи контролю.

Стан показників гуморального імунітету у хворих на моно- та мікст-папіломавірусну генітальну інфекцію

Дослідження рівня сироваткових імуноглобулінів основних класів – IgA, IgM і IgG, а також їх порівняльного співвідношення – є важливим для проведення комплексного аналізу імунного статусу організму з метою оцінки В-системи імунітету. Результати проведених нами відповідних досліджень вказували на порушення рівня та відношення цих сироваткових імуноглобулінів у жінок, що були хворими на різні форми перебігу ПВГІ. Зокрема, у сироватці крові хворих на клінічну та латентну форми перебігу ПВГІ рівень IgG знижувався відповідно до 8,56 ± 1,4 і 8,69 ± 1,9 г/л (P<0,05) порівняно з 10,8 ± 0,3 г/л у пацієнток групи контролю. Вміст сироваткового IgG у хворих на субклінічну форму перебігу ПВГІ зменшувався більш суттєво – до 8,12 ± 2,1 г/л (P<0,05).

При проведенні порівняння рівня сироваткових імуноглобулінів в обстежених хворих на моно- та мікст-ПВГІ було встановлено, що при клінічній, латентній і субклінічній формах перебігу інфекції у пацієнток із моно-інфікуванням ВПЛ спостерігалась тенденція до зниження вмісту IgG, проте, порівняно з показниками групи контролю різниця була недостовірною. Разом із тим, у хворих на мікст-ПВГІ були встановлені відмінності в рівнях вмісту IgG залежно від форми перебігу папіломавірусної інфекції. Результати цих досліджень наведені в табл. 7.

Згідно з даними табл. 7, у пацієнток хворих на клінічну (доброякісну) форму перебігу захворювання із мікст-ВПЛ інфікованістю вміст IgG у сироватці крові був на рівні показників контролю, а при латентній і субклінічній формах перебігу інфекції показник рівня IgG зменшувався відповідно до 7,4 ± 2,3 і 7,2 ± 1,9 г/л (P<0,05) порівняно з 10,8 ± 0,3 г/л у групі контролю.

При визначенні показників рівня сироваткового IgA в обстежених хворих на різні клінічні форми перебігу ПВГІ, а також при порівнянні цих показників у групах пацієнток із моно- та мікст-ВПЛ-інфікуванням було встановлено відсутність суттєвих відмінностей і змін порівняно з групою контролю.

У хворих на ПВГІ також не було встановлено суттєвих змін вмісту сироваткового IgM. У пацієнток групи контролю рівень IgM становив 1,28 ± 0,3 г/л, а у хворих на клінічну, латентну та субклінічну форми перебігу інфекції із моно-ВПЛ-інфікованістю цей показник становив відповідно 1,43 ± 0,3; 1,46 ± 0,3 та 1,4 ± 0,4 г/л. При різних формах перебігу мікст-ПВГІ рівень сироваткового IgM також був на рівні показників у групі контролю (табл. 7).

Аналіз результатів проведених досліджень вказує на те, що в жінок, які були хворими на ПВГІ, порівняно з практично здоровими особами, змінюється співвідношення синтезу імуноглобулінів основних класів – IgG, IgA і Ig M. Зокрема, встановлено те, що у хворих на клінічну, латентну та субклінічну форми перебігу ПВГІ, при незмінному рівні синтезу IgA і IgM у сироватці крові залежно від форми перебігу захворювання зменшується вміст IgG. Це вказує на порушення при ПВГІ переключення синтезу імуноглобулінів із IgM на IgG, що є необхідним для регуляції рівня продукції специфічних антитіл. Відомо, що основна маса синтезованих антитіл належить до класу G. Встановлене зниження вмісту сироваткового IgG в обстежених жінок із ВПЛ моно-інфікуванням, в яких було діагностовано клінічну та латентну форми перебігу ПВГІ та певне підвищення його вмісту у хворих на субклінічну (прогностично онкогенно несприятливу) форму перебігу інфекції, імовірно, відбувається внаслідок адаптаційно-компенсаторної реакції організму. Зменшення вмісту сироваткового IgG у хворих на ПВГІ із супутнім мікст-інфікуванням іншими урогенітальними інфекціями є прогностично несприятливою ознакою для подальшого перебігу захворювання, враховуючи те, що IgG володіє високою нейтралізуючою спроможністю щодо вірусів і бактерій.

Рівень циркулюючих імунних комплексів (ЦІК) при моно- та мікст-ПВГІ

На сучасному етапі є встановленим те, що ендогени можуть утворювати в організмі імунні

комплекси (ЦІК) із відповідними антигенами. Це може призводити до формування в організмі системних та органних патологічних процесів через те, що антитіла, які входять до складу ЦІК, володіють спроможністю запускати каскад активації комплементу та впливати на функціональну активність імунокомпетентних клітин, зв'язуючись з їхніми Fc-рецепторами.

Згідно з результатами проведених нами досліджень, було встановлено, що в жінок, які були хворими на моно- та мікст-ПВГІ незалежно від форми перебігу інфекції, а також незалежно від інфікованості типами ВПЛ низького або високого ризику онкогенності, в сироватці крові підвищувався рівень ЦІК. Зокрема, у хворих на клінічну, латентну та субклінічну форми перебігу ПВГІ вміст ЦІК зростав і становив відповідно 89,6 ± 8,0; 90,7 ± 9,6; 81,2 ± 8,7 ОД оптичної густини (P<0,05), порівняно з 41,9 ± 6,5 у пацієнток групи контролю.

Було також встановлено, що у хворих на ПВГІ, вміст ЦІК зростав незалежно від моно- або мікст-інфікування супутніми урогенітальними інфекціями. Зокрема, при клінічній формі перебігу ПВГІ в жінок із моно- та мікст-інфекцією рівень ЦІК зростав відповідно до 88,7 ± 6,3 і 89,8 ± 9,4 од. опт. густини (P<0,05) порівняно з 41,9 ± 6,5 у групі контролю. У хворих із моно-ПВГІ при латентній формі перебігу захворювання реєструвалось зростання вмісту ЦІК до 98,3 ± 6,1 од. опт. густини, а у пацієнток із мікст-інфікуванням рівень ЦІК підвищувався до 101,2 ± 7,2 од. опт. густини (P<0,05). При субклінічній формі перебігу захворювання у хворих із моно- та мікст-інфікуванням рівень ЦІК становив відповідно 80,7 ± 8,4 і 82,9 ± 6,7 (P<0,05) од. опт. густини.

Аналіз результатів проведених досліджень вказує на те, що перебіг ПВГІ незалежно від моно- або мікст-інфікування призводив до підвищення вмісту ЦІК у периферійній крові хворих.

Показники вмісту інтерферону та фактору некрозу пухлин у секреті слизової оболонки шийки матки жінок хворих на ПВГІ

Натепер установлено, що локальна імунна відповідь є першим механізмом, який залучається до інактивації інфекцій, що передаються переважно статевим шляхом. Суттєву роль у розвитку місцевого імунітету при запальних процесах урогенітального тракту відіграють інтраепітеліальні лімфоцити, кератиноцити, клітини Лангерганса, а також присутні в секретах слизових оболонок секреторний IgA, лізоцим, лактоферин, пропердин [18]. Враховуючи наявність широкого спектру імунних клітин і біологічно активних речовин у слизових оболонках і секретах урогенітального тракту відбувається розвиток самостійних реакцій на системне та локальне проникнення антигену.

Згідно з результатами досліджень окремих авторів, було встановлено, що в жінок, які були хворими на ПВГІ, у ділянках слизових оболонок уражених ВПЛ зменшується кількість CD4+ Т-лімфоцитів і знижується величина відношення CD4/CD8 [18].

Проведеними нами дослідженнями було встановлено, що в жінок, які були хворими на ПВГІ, порушується продукція ІФН у слизових оболонках урогенітального тракту. Установлена зворотна залежність між рівнем ІФН у цервікальному слизі та формами перебігу ПВГІ. Зокрема, найбільш високі показники вмісту ІФН було встановлено в секреті шийки матки жінок, що були хворими на клінічну (доброякісну) форму перебігу ПВГІ, – від 160 до 630 Од/м. У секреті шийки матки пацієнток хворих на латентну форму перебігу ПВГІ вміст ІФН зменшувався до 80-120 Од/м., а у хворих на субклінічну форму перебігу ПВГІ – до 40-80 Од/м.

Згідно з результатами дослідження продукції ФНП у жінок, які хворіли на ПВГІ, було встановлено, що найбільш суттєве збільшення рівня ФНП реєструвалось при субклінічній (прогностично онкогенно несприятливій) формі перебігу захворювання. Зокрема, у хворих на клінічну та латентну форми перебігу ПВГІ рівень ФНП у секреті шийки матки за показниками ІЦТ становив відповідно 21,5 ± 4,2 та 22,4 ± 4,6% (P<0,05), а в жінок, що були хворими на субклінічну форму перебігу ПВГІ, – 31,2 ± 3,6% (P<0,05).

Аналіз результатів проведених досліджень вказує на те, що перебіг ПВГІ супроводжується порушенням продукції основних цитокінів запальної реакції організму – ІФН та ФНП. Відповідні порушення, імовірно, можуть призводити до формування слабкої імунної відповіді на присутність ВПЛ.

Висновки

Дослідженням підтверджено те, що папіломавірусна генітальна інфекція за розповсюдженістю посідає одне з провідних місць серед інших відомих урогенітальних інфекцій. Згідно з результатами комплексних клініко-лабораторних досліджень проведених з 2007 року по 2010 рік, наявність клінічної, латентної або субклінічної форми перебігу ПВГІ було діагностовано у 969 (13%) із 6972 досліджених жінок, які звертались до дерматовенерологічних закладів м. Києва для обстеження на наявність інфекцій, що передаються статевим шляхом. Методом полімеразної ланцюгової реакції інфікування вірусом папіломи людини високого онкогенного ризику (16, 18 типи) було діагностовано в 4,1% обстежених, а інфікування ВПЛ середнього (31, 33, 35, 52 типи) і низького (6, 11, 44 типи) онкогенного ризику – у 5,2% і 4,6% відповідно, від загальної кількості обстежених жінок.

Проведеними скринінговими дослідженнями,

у значної частини обстежених жінок було діагностовано асоціації ВПЛ зі збудниками низки інших інфекцій, що передаються статевим шляхом. При цьому, найбільш часто реєструвались асоціації ВПЛ із *Chlamydia trachomatis, Mycoplasma hominis, Ureaplasma urealyticum, Gardnerella vaginalis,* дріжджоподібними грибами роду *Candida*. Установлені дані щодо достатньо високої частоти асоціацій ВПЛ із деякими патогенними та умовно патогенними бактеріальними й вірусними агентами, які передаються переважно статевим шляхом, дозволяють зробити припущення про те, що механізм трансформації епітеліальних клітин при інфікуванні ВПЛ є досить складним. Він поєднаний не тільки з реплікацією та персистенцією ВПЛ, а й із порушенням цілісності слизових оболонок внаслідок розвитку місцевих дисбіотичних розладів.

Згідно з результатами власних клінічних, кольпоскопічних, цитологічних, гістологічних і ДНК-методів досліджень, проведених у 107 жінок, що були інфікованиими ВПЛ, клінічна форма перебігу ПВГІ діагностована в 48 (45%), субклінічна – у 33 (31%), латентна – у 26 (24%) обстежених хворих. Клінічна форма перебігу ПВГІ при інфікуванні ВПЛ низького онкогенного ризику реєструвалась у 27 (73%) хворих, а при інфікуванні ВПЛ високого онкогенного ризику – у 21 (30%) жінок. Субклінічна форма перебігу інфекції при інфікуванні ВПЛ низького онкогенного ризику реєструвалась у 8 (22%) жінок, а при інфікуванні ВПЛ високого онкогенного ризику – у 25 (36%) пацієнток. Латентна форма перебігу інфекції при інфікуванні ВПЛ низького онкогенного ризику була діагностована у 2 (5%) обстежених жінок, а при інфікуванні ВПЛ високого онкогенного ризику – у 24 (34%) пацієнток. Установлене переважне виявлення в структурі субклінічної та латентної форм перебігу ПВГІ інфікування типами ВПЛ високого онкогенного ризику свідчить про прогностичну несприятливість цих форм інфекції в розвитку передракових і ракових захворювань.

При проведенні спеціальних лабораторних досліджень у 56 (52%) зі 107 жінок хворих на ПВГІ, було діагностовано асоціативні інфікування ВПЛ та *Ch. trachomatis.* При цьому, у 76% відповідних хворих на ВПГІ крім *Ch. trachomatis,* були виявлені асоціації з іншими мікробними агентами, зокрема, грибами роду *Candida, Tr. vaginalis, N. gonnorhoeae*. Клініко-лабораторне підтвердження наявності бактеріального вагінозу було діагностовано в 77 (72%) обстежених жінок, грибів роду *Candida* у різних комбінаціях зі збудниками інших урогенітальних інфекцій було виявлено у 37 (34%) хворих на ПВГІ. Вірус простого герпесу другого типу (ВПГ-II) було діагностовано у 10 (8,9%) обстежених хворих. Змішане ВПЛ-трихомонадне та ВПЛ-гонококове інфікування виявлено у 9 (8,3%) і 4 (3,9%) хворих відповідно.

Установлений в обстежених жінок, що були хворими на ПВГІ, достатньо високий рівень змішаного інфікування ВПЛ зі збудниками ряду інших урогенітальних інфекцій є важливим при розробці тактики, комплексного, індивідуалізованого, етапного лікування цих пацієнток.

В обстежених хворих на різні форми перебігу ПВГІ встановлено порушення показників клітинного та гуморального імунітету. Зокрема, у периферійній крові жінок, що були хворими на клінічну, латентну та субклінічну форми ПВГІ, знижувався рівень CD3+DR+ Т-лімфоцитів, перерозподіл CD4+ та CD8+ клітин призводив до зменшення індексу відношення CD4+/CD8+. У сироватці крові хворих на ПВГІ встановлено зниження рівня IgG і підвищення рівня циркулюючих імунних комплексів.

Доведено, що вагомим чинником тривалого перебігу ПВГІ є супресія інтерферону. У хворих на різні форми перебігу ПВГІ встановлено пригнічення продукції ІФН-ά та ІФН-γ клітинами периферійної крові та зменшення вмісту сироваткового ІФН. При цьому, ступінь відповідних порушень був найбільш суттєвим при субклінічній формі перебігу ПВГІ, яка є прогностично несприятливою щодо високого онкогенного ризику. Пригнічення інтерфероногенезу у хворих на ПВГІ супроводжувалось порушенням показників клітинних факторів імунітету, зокрема зменшенням рівня CD4+, CD3+DR+ Т-лімфоцитів і величини індексу CD4+/CD8+.

При ПВГІ встановлено порушення факторів неспецифічної резистентності організму. Зокрема, у хворих на ПВГІ жінок реєструвалось підвищення кисневозалежної бактерицидності нейтрофілів і поглинальної активності моноцитів, що супроводжувалось пригніченням функціонального резерву системи фагоцитозу. Встановлено також, що внаслідок активації фагоцитів у хворих на ПВГІ зростала продукція лейкоцитарного фактору некрозу пухлин на тлі зниження функціонального резерву клітин-продуцентів цього цитокіну.

Результати проведених досліджень свідчать про те, що при розробленні тактики лікування ПВГІ мають обов'язково враховуватись індивідуальні особливості етіопатогенезу та характер клінічного перебігу захворювання, а також наявність супутніх мікст-урогенітальних інфекцій та імунологічних зрушень в організмі хворих.

Література

1. *Вирусология / Под. ред. Б. Филдса, Д. Найпа. - М.: Мир. - 1989. - Т. 2. - С. 237.*
2. *Дмитриев Г.А., Биткина О.А. Папилломавирусная инфекция. - М.: Медицинская книга, 2006. - 80 с.*
3. *Ершов Ф.И. Синтез интерферона в норме и при патологии. - М.: Медицина, 1996. - 240 с.*
4. *Исаков В.А., Ермоленко Д.К., Ермоленко Е.И. Герпесвирусные и папилломавирусные инфекции. В кн.: Инфекции, передаваемые половым путем / Под Ред. В.А. Аковбяна. - М: Медиа Сфера, 2007. - С. 448-513.*
5. *Киселева В.И., Киселев О.И. Вирусы папилломы человека в развитии рака шейки матки. - М.: Медицина, 2003. - 42 с.*
6. *Ключарева С.В., Лялина Л.В., Данилов С.И., Каткявичене Е.В. Современные методы диагностики и лечения папиллом человека в целях профилактики их озлокачествления //Росс. Журнал кожн. и венерич. болезней. - 2007. - №4. - С. 66-70.*
7. *Козлова В.И., Пухнер А.Ф. Вирусные, хламидийные и микоплазменные заболевания гениталий. - СПб: Ольга, 2000. - 571 с.*
8. *Кубанов А.А. Современные методы диагностики вируса папилломы человека // Вестн. дерматолог. и венеролог. - 2005. - №1. - С.26-35.*
9. *Мавров И.И. Половые болезни. - Харьков: Факт, 2002. - 788 с.*
10. *Маянский А.О., Пикуза О.И. Клинические аспекты фагоцитоза. - Казань: Магариф, 1993. - 200 с.*
11. *Молочков В.А., Киселев В.И., Рудых И.В., Щербо С.Н. Папилломавирусная инфекция – клиника, диагностика, лечение. - М: Русский врач, 2004. - 36 с.*
12. *Подзолкова Н.М., Созаева Л.Г., Кошель Е.Н. и др. Папиллома вирусная инфекция как фактор репродуктивного риска (обзор литературы) // Проблемы репродукции. - 2008. - №1. - С.18-21.*
13. *Роговская С.И. Папилломавирусная инфекция у женщин и патология шейки матки. - М.: Гэотар-Медиа, 2004. - 141 с.*
14. *Семенов Д.М. Клиническая картина и эпидемиология папилломавирусной инфекции у женщин репродуктивного возраста в Республике Беларусь // Охрана материнства и детства. - 2006. - №1 (7). - С.98-104.*
15. *Семенов Д.М., Занько С.Н., Дмитраченко Т.И. Папиломавирусная инфекция (клинико-патогенетические особенности, лечение, профилактика).-Беларусь:Витебский гос.мед.университет. - 2008. - 84 с.*
16. *Хандсвилд Х. Заболевания, передающиеся половым путем/ Пер. с англ. под ред. А.А.Кубановой. - М.: Бином, 2006. - 295 с.*
17. *Шперлинг Н.В., Зуев А.В., Венгеровский А.И., Шперинг И.А. Клинико-иммунологическое обоснование тактики ведения больных с папилломавирусной инфекцией гениталий // Клин. дерматол. и венерол. - 2008. - №5. - С.22-25.*
18. *Arany I., Stephen K., Status of local cellular immunity in interferon-responsive and nonresponsive human papillomavirus-asociated lesion // Sexually Transmitted Diseases.- 1996. - Vol. 23, № 6. - P. 475-480.*
19. *Bergman A. Interferon as an adjuvant treatment for genital condyloma acumi¬natum // Int. J. Gynaecol. Obstet. - 2005. - Vol. 49, №2. - P. 171-174.*
20. *Brown D.R., Shew M.L., Qadadri B. et al. A longitudinal study of genital human papillomavirus infection in a cohort of closely followed adolescent women // J. Infect.Dis. - 2005. - Vol.191. - P. 182.*
21. *Castle P.E., Schiffman M., Gravitt PE., Kendall H., Fishman S., et al. Comparisons of HPV DNA detection by MY09/11 PCR methods // J. Med. Virol. - 2002 . - Vol.68, № 3. - P.417-423.*
22. *Caussi D., Goedert J.J., Palefsky J. et al. Interaction of human immunodeficiency and papillomaviruses // Int. J. Cancer. - 1990. - №46. - P. 214-219.*
23. *Clerisi M., Stoccks N., Zajac R. etal. Detection of theree distinct patterns of T helpers cell dysfunction in asymptomatic, human immunodeficiency virus – seropositive patients // J. Clin. Invest. - 1998. - Vol. 84. - P.1892-1899.*
24. *Fox P.A., Tung M. Human papillomavirus: burden of illness and treatment cost consideration // Amer. J. of Clinical Dermatology. - 2005. - Vol. 6. - P. 365-381.*
25. *Franceschi S., Castellsague X., Dal Maso L. Prevalence and determinants of human papillomavirus genital infection in women // Br. J. Cancer. - 2002. - Vol. 86, №5. - P. 705-711.*
26. *Hamidi A.E., Liu H., Zhang Y. Archival cervical smears: a versatile resource for molecular investigations // Cytopathology. - 2002. - Vol. 13, № 5. - P. 291-299.*
27. *Kadish A., Ho G., Burk R. etal. Lymphoproliferative responses\to human papillomavirus (HPV) type 16 proteins E6 and E7: Outcome of HPV infection and associated neoplasia // J. Nat. Cancer Instit. - 1997. - Vol. 89, № 17. - P. 1285-1293.*
28. *Peyton CL., Gravitt PE., Hunt WC, Hundley RS., Zhao M., Apple RJ., Wheeler CM., Determinants of genital human papillomavirus detection in a US population // J. Infect. Dis. - 2001. - Vol. 183, № 11. - P. 1554-1564.*
29. *Rentala M. Transmission of high-risk Human papillomavirus (HPV) between parents and infant // J. Clin. Microbiol. - 2005. - Vol. 43. - P. 376-381.*

GENITAL PAPILLOMAVIRUS INFECTION: AETIOPATHOGENESIS, PREVALENCE AND CLINICALLY-DIAGNOSTICS ISSUES

V.I. Stepanenko, T.S. Konovalova, R.L. Stepanenko

Summary

Analysis of screening research of genital papillomavirus infection (GPVI) since 2007 till 2010 for women who visited Kiev medical hospitals was done. 969 (13%) women have GPVI from 6972 who were investigated. Many patients have mixt-infection with other urogenital infections.

Results of own clinical and laboratory investigations for 107 patients with different form of genital papillomavirus infection was reported in the article. HPV of high cancer risk were dominated in Latent and subclinical forms. Patients with GPVI have abnormalities with cells, humoral immunity and suppression of interferon system.

According to research – therapeutic approach of GPVI need to include individual characteristics of aetiopathogenesis, clinical forms, immunology status of patients and presence of mixt-infection.

Галицькі Експозиції® 2013

ЛЬВІВСЬКИЙ МЕДИЧНИЙ ФОРУМ

17-19 квітня

ПАЛАЦ МИСТЕЦТВ
(вул.Коперника, 17)

XIX МЕДИЧНА ВИСТАВКА

«ГалМЕД»

ЗДОРОВ'Я ТА ДОВГОЛІТТЯ

ЗА ПІДТРИМКИ:
- Міністерства охорони здоров'я України
- Головного управління охорони здоров'я Львівської обласної державної адміністрації

ОРГАНІЗАТОРИ СУПУТНІХ ЗАХОДІВ:
- Українська Асоціація сімейної медицини
- Асоціація перинатологів України
- Польська Асоціація Соціальної медицини та громадського здоров'я
- Асоціації сімейних лікарів Львівщини
- Львівський осередок Асоціації перинатологів України
- Українське лікарське товариство у Львові
- Львівський Національний медичний університет імені Данила Галицького

В РАМКАХ ВИСТАВКИ

17.04 Науково-практична конференція **«Сучасні аспекти перинатальної медицини»**

18.04 Науково-практична конференція **«Профілактика в практиці сімейного лікаря»**

19.04 Українсько-польський симпозіум **«Досвід, реалії та перспективи розвитку систем охорони здоров'я»**

ПАРТНЕР ВИСТАВКИ: МЕД КОМПЛЕКС

Генеральний інформаційний партнер: УПРАВЛІННЯ ЗАКЛАДОМ ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я

Головний інформаційний спонсор: ЗАСЛАВСКИЙ Издательский дом

Генеральний телепартнер: місmМедіа РЕКЛАМНЕ АГЕНТСТВО

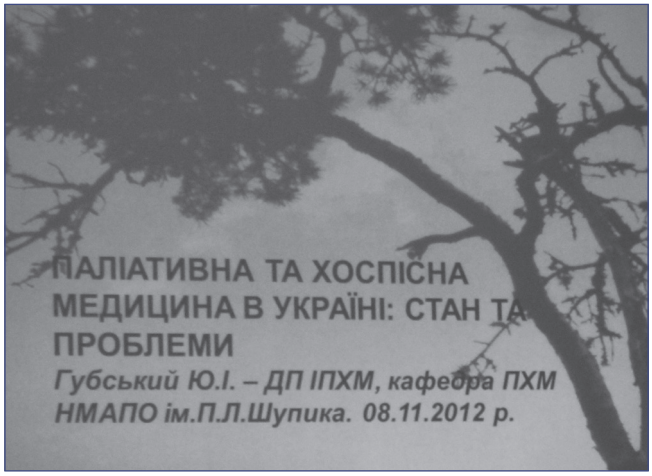
Офіційний телепартнер: ZIK

Інформаційні партнери: МедПРОСВІТА, МаКом, Медицинские Издания, МЕДКНИГА, Главный врач, Головна медична сестра, CONSILIUM MEDICUM, ФАРМАЦЕВТ, zdoroVya, Медична практика, MAGinfo, ПРАКТИКА УПРАВЛІННЯ МЕДИЧНИМ ЗАКЛАДОМ, ЗДОРОВО

ОРГАНІЗАТОР ВИСТАВКИ:
тел.: (032) 2971369, 2970628
www.galexpo.com.ua

Гал-ЕКСПО® АКЦІОНЕРНЕ ТОВАРИСТВО

«Актуальні питання надання паліативної та хоспісної медицини МОЗ України»



8-9 листопада 2012 року у приміщенні НМАПО ім. П.Л. Шупика відбулась перша Всеукраїнська науково-практична конференція **«Актуальні питання надання паліативної та хоспісної медицини МОЗ України»**, яку проводило Державне підприємство «Інститут паліативної та хоспісної медицини МОЗ України», очолюване член-кореспондентом, завідувачем кафедри паліативної та хоспісної медицини НМАПО ім. П.Л. Шупика проф. Губським Юрієм Івановичем.

У конференції прийняли участь понад 50 доповідачів – професорів і спеціалістів у паліативній і хоспісній медицині із Російської Федерації і України, представників державних органів влади (Експертний центр України, Комітет з контролю за наркотиками України, департаменти Міністерства соціального пbолітики України, Міністерства охорони здоров'я України, представники найвідоміших фармацевтичних компаній), які висвітлювали та обговорювали питання надання паліативної й хоспісної допомоги в Україні, а саме – доступності до сучасніших опіоїдних анальгетиків, догляд за паліативними хворими, організації надання паліативної допомоги в Україні. Учасники конференції отримали сертифікати державного зразка.

Друга науково-практична конференція в даній сфері буде проводитись ДП "Інститутом паліативної та хоспісної медицини МОЗ України" у 2013 році на базі НМАПО ім. П.Л. Шупика.

МОЗ Украины
Украинский НИИ питания
Национальный медицинский университет им. Богомольца

Уважаемые коллеги!

Нам приятно пригласить Вас на очередную ежегодную конференцию с международным участием **«Современные аспекты рационального питания»**, которая пройдет в Киеве **11-12 апреля 2013 года**. Данное мероприятие ориентировано на широкую медицинскую аудиторию (диетологи, гастроэнтерологи, терапевты, педиатры, аллергологи, эндокринологи и т.д.), и с учетом этого запланированы многочисленные симпозиумы.

Структура конференции:

- здоровое питание населения – государственная, медицинская и общественная задача;
- продукты специального назначения;
- продукты, составляющие основу здоровой диеты;
- пищевая аллергия и непереносимость;
- особенности питания при сахарном диабете;
- ожирение – эпидемия 21 века;
- питание при основных заболеваниях пищеварительной системы.

Ознакомиться с научной программой конференции, требования к тезисам и устным докладам можно на сайте Украинского НИИ питания **www.niipitan.com.ua** в разделе «конференция».

Мы надеемся, что данное мероприятие заинтересует Вас и Вы захотите принять участие в его работе.

С наилучшими пожеланиями, секретариат конференции

Оргкомитет: 01042, г. Киев, ул. Чигорина 18, (044) 2845021, 2845121. e-mail: gaster@yandex.ru

\\Вейновские чтения в Украине \ 10-11 МАЯ 2013

Одесса, Украина

Украинская ассоциация по изучению боли
г. Луганск, кв. 50 лет Обороны Луганска, 1
тел.: +38 (095) 100 46 55
e-mail: info@vein.in.ua

www.vein.in.ua

Шановні читачі!

Асоціація лікарів-інтерністів у 2013 році проводитиме такі заходи:

1. **Організація регіональних нарад із досвіду реалізації пілотного проекту з артеріальної гіпертензії:**

   - Центральний регіон: м. Київ, Київська область, м. Житомир, м. Черкаси, м. Чернігів – **січень 2013 р.**
   - Західний регіон: м. Івано-Франківськ з участю Закарпаття, м. Тернополя, Буковини – **лютий 2013 р.**
   - Південний регіон: м. Одеса, м. Херсон, м. Миколаїв, м. Кіровоград – **березень 2013 р.**
   - АР Крим, м. Севастополь – **квітень 2013 р.**
   - Південно-східний регіон: м. Дніпропетровськ, м. Запоріжжя – **травень 2013 р.**
   - Східний регіон: м. Донецьк, м. Луганськ – **червень 2013 р.**
   - Північно-східний регіон: м. Харків, м. Суми – **липень 2013 р.**
   - Північно-західний регіон: Волинь, м. Рівне – **вересень 2013 р.**

2. Проведення спільної наради за участю обласних терапевтів, кардіологів із приводу профілактики та лікування серцево-судинних захворювань і коморбідних станів у м. Києві – **січень 2013 р.**
3. Симпозіум лікарів внутрішньої медицини за участю головного позаштатного спеціаліста МОЗ України зі спеціальності «Терапія» Нетяженка В.З. – **квітень 2013 р. (м. Київ)**
4. Проведення Веукраїнської конференції з міжнародною участю «Нові підходи до діагностики та лікування внутрішніх хвороб» – **жовтень 2013 р.**

За додатковою інформацією звертайтесь до Асоціації лікарів-інтерністів України:
м. Київ, Повітрофлотський проспект, 9. Тел.: (044) 465-27-33, 481-10-39

Общество Врачей Биорегуляционной медицины и косметологии

предлагает инновационную технологию работы современного врача – **Комплексную Регуляционную Терапию Состояний (КРТС)**, которая:

- обеспечивает целостное воздействие на организм пациента путем комплексной оценки общего состояния и последующего восстановления различных механизмов жизнедеятельности
- основана на научных исследованиях, доступных стандартных методах клинической, функциональной и лабораторной диагностики
- проста в освоении и легко реализуема в практической работе

Если Вы желаете выйти за рамки специальности, целостно подходить к организму пациента и быть успешным врачом – **предлагаем пройти дистанционно-очный цикл «Биорегуляционная коррекция состояний организма (БРК)».**

БРК – лежит в основе Комплексной Регуляционной Терапии Состояний.

Программа состоит из дистанционной и очной части. После освоения дистанционной теоретической части предусмотрены очные практические семинары.

По окончанию врач получает сертификат, диск с программой для определения состояний и дальнейшее информационно-методическое сопровождение в процессе работы по технологии КРТС.

Регистрация по тел. (044) 454-75-11, e-mail: ov.bioregulmed@cascade-medical.com.ua
или на сайте Общества www. bioreg.com.ua

КРТС – ПУТЬ К УСПЕХУ СОВРЕМЕННОГО ВРАЧА!

Передплата через Каталог видань України на 2013 рік журналу "ПРАКТИКУЮЧИЙ ЛІКАР"

Шукайте в Каталозі видань України за передплатним індексом 89839

МЕДКНИГА ВИДАВНИЦТВО

Зазначте в купоні Ваші дані для передплати

Державний комітет зв'язку та інформатизації України ф. СП-1

ДОСТАВНА КАРТКА-ДОРУЧЕННЯ

ПВ	місце	літер.

На ~~газету~~ журнал **89839**

Журнал "Практикуючий лікар"

найменування видання

Вартість	передплата / переадресування	_____грн._____коп.	Кількість комплектів	

На 20___ рік по місяцях

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12

Поштовий індекс

Код вулиці

буд.	*корп.*	*кв.*

місто _____

село _____

область _____

район _____

вулиця _____

Прізвище, ініціали _____

Роздрукуйте купон і зверніться до будь-якого відділення "Укрпошти"