

Р.А. Абызов
Н.В. Божко

Национальная медицинская
академия последипломного
образования имени П.Л. Шупика

УДК: 616.211-002

ПРОФИЛАКТИКА, ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ РИНИТА

Резюме

Насморк (ринит) ввиду своей распространенности, многообразию клинических и морфологических форм, строгой специфичности лечения различных его форм, а также высоким риском развития серьезных осложнений заслуживает пристального внимания не только оториноларингологов и аллергологов, но и врачей общей практики, педиатров, инфекционистов.

Ключевые слова

Ринит, классификация, этиология, патогенез, клиника, лечение, осложнения.

Ринит (rhinitis; греч. rhis, rhinos – нос + itis; синоним насморк) – воспаление слизистой оболочки полости носа, одно из самых распространенных заболеваний среди всех возрастных групп населения. К примеру, острый ринит является наиболее распространенным инфекционным заболеванием. Среди причин временной утраты работоспособности он занимает первое место – даже в межэпидемический период болеет шестая часть населения планеты [1]. В Украине каждый год острым ринитом болеет от 10 до 14 млн лиц, это составляет 24-30% общей и приблизительно 75-90% инфекционной заболеваемости в стране [6].

Индивидуальная восприимчивость к вирусной инфекции зависит от многих факторов: возраста, физического развития, санитарно-гигиенических условий, степени адаптации к метеорологическим сдвигам, закаленности организма к воздействию низких либо контрастных температур, наличия интеркуррентных заболеваний [5, 8]. Особенно распространен острый инфекционный ринит в детском возрасте. Считается, что дети, посещающие дошкольные учреждения, переносят от 2 до 6 эпизодов острого инфекционного ринита в год. Из-за большого количества возбудителей, которые могут вызывать данное заболевание, четкой его сезонности не существует. Вспышки аденовирусной инфекции часто возникают летом в детских оздоровительных лагерях и среди новобранцев в армии. Эпидемия заболеваний, вызванных респираторно-синцитиальным вирусом, отмечается зимой, пики риновирусной инфекции приходятся на весну и осень.

Международная классификация (1996) предусматривает деление инфекционного ринита на острый и хронический [2, 10]. Выделяют простую (катаральную), гипертрофическую и атрофическую формы хронического инфекционного ринита. Отдельной формой хронического инфекционного ринита является сухой передний ринит. В клинической практике пользуются расширенным вариантом классификации ринитов (Лопатин, 2004):

1. Острый:

- а) инфекционный (неспецифический, специфический);
- б) неинфекционный.

2. Хронический:

- а) инфекционный;
- б) катаральный;
- в) гипертрофический (формы гипертрофии: кавернозная, фиброзная, сосочковая, полипозная, смешанная);
- г) атрофический, зловонный – озена.

3. Вазомоторный:

- а) аллергический (сезонный, круглогодичный);
- б) неаллергический (гиперсекреторный, отеочный, полипозный, смешанный, вазодилаторный).

Этиология

Острый инфекционный ринит обычно бывает одним из проявлений ОРВИ, но может быть и следствием травм слизистой оболочки носа. Наиболее часто острый инфекционный ринит вызывают риновирусы. К более редким возбудителям относят вирусы гриппа, парагриппа, аденовирусы, респираторно-синцитиальный вирус, коронавирусы, некоторые серотипы энтеровирусов.

Принято считать, что риновирус вызывают от 1/3 до половины всех ОРВИ у взрослых, в то время как коронавирусы — лишь 10%. В последние годы роль риновируса в возникновении острого инфекционного ринита растет, они ответственны более чем за 80% случаев заболевания во время осенних эпидемий. Основными бактериальными возбудителями острого инфекционного ринита считают *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes* и *Haemophilus influenzae*. Различные серотипы этих микроорганизмов, последовательно сменяя друг друга, начинают колонизировать носоглотку сразу после рождения, в результате чего даже в здоровой популяции они присутствуют в носоглотке у 1/3 взрослых и 2/3 детей [3,9].

Спектр возбудителей хронического инфекционного ринита существенно шире. Он включает *Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas spp.*, *Klebsiella spp.* и многие другие, в том числе условно-патогенные бактерии. Этиологическими причинами могут быть легионеллы, риккетсии, микоплазмы, хламидии и т.д. У пациентов с иммунодефицитными состояниями возбудителями ринита могут быть грибки, бактериально-грибковые ассоциации и оппортунистические микроорганизмы. Кроме того, хроническая форма воспалительного процесса может быть вызвана и специфическим возбудителем (*Corinebacterium diphtheriae* при дифтерии, *Klebsiella rhinoscleromatis* при склероме, *Treponema pallidum* при сифилисе и др.). Однако специфические хронические инфекционные риниты очень редки.

Причиной аллергического ринита может быть не только пыльца, но и микроорганизмы, домашняя пыль, шерсть, лекарства, пища, корм для рыб и другие бытовые аллергены. Когда аллергены попадают в организм человека, у него вырабатывается состояние повышенной чувствительности именно к этим белковым и небелковым структурам. При повторном попадании аллергена в организм сенсibilизированного человека (вдыхании через нос) происходит связывание чужеродного вещества с уже готовыми антителами, что служит сигналом для выделения особых веществ (гистамина и других), которые повышают проницаемость сосудов и другие изменения.

Нейровегетативный ринит связан с патологическими процессами в нервной системе и продукции гормонов. Из-за нарушений в этих главных управляющих системах организма обычные вещества или механические стимулы становятся для слизистой оболочки носа сверхраздражителями.

Можно выделить группу предрасполагающих факторов развития ринита, которые играют немаловажную роль в пусковом механизме развития болезни, особенно хронической ее формы: переохлаждение, снижение иммунитета, аллер-

гены различного характера, искривление перегородки носа, аденоиды, длительное воздействие химических, термических или механических раздражителей, негативное влияние климатических условий или условий работы, атрофия слизистых оболочек, хирургические вмешательства, частое применение сосудосуживающих препаратов, заболевания нервной и эндокринной систем, а также регулярные отеки слизистой оболочки носа (например, при алкоголизме, при почечной патологии, сердечно-сосудистой патологии — то есть болезнях, которые вызывают застой крови в полости носа), анатомическая плохая проходимость носовых ходов, увеличение в старости количества кровеносных сосудов в носу и длительный прием сосудосуживающих препаратов [4, 7].

Патогенез

Попадая на слизистую оболочку, вирусный или бактериальный агент соединяется с молекулами внутриклеточной адгезии, которые постоянно экспрессированы на эпителиальных клетках полости носа и носоглотки. Примерно 90% вирусов проникают в организм хозяина в области глоточной миндалины, богатой упомянутыми рецепторами. После соединения с молекулами адгезии вирус проникает через мембрану клетки в ее цитоплазму и вносит туда свою рибонуклеиновую кислоту (РНК) для репликации. После репликации вирус распространяется по слизистой оболочке полости носа, не поражая ее тотально, но образуя разбросанные островки инфицированного эпителия. При инфицировании основная часть мерцательного эпителия полости носа остается относительно интактной, в связи с чем ринит протекает относительно легко и реже сопровождается осложнениями. В отличие от риновирусной инфекции, вирусы гриппа и аденовирусы вызывают более обширное поражение и десквамацию эпителия.

Вирусное инфицирование инициирует каскад защитных реакций и формирования иммунного ответа. Воспалительные изменения, происходящие в слизистой оболочке, включают расширение кровеносных сосудов и повышение их проницаемости, клеточную инфильтрацию, гиперпродукцию желез, выделение медиаторов и стимуляцию чувствительных нервных окончаний. Опосредованное молекулами адгезии выделение клетками эпителия цитокинов и медиаторов воспаления (интерлейкин, интерферон γ , фактор некроза опухоли и колониестимулирующий фактор) приводит к стимуляции двух основных защитных механизмов [2]. Первый из них — это активация клеток-киллеров, обладающих вируцидной активностью, миграция в слизистую оболочку нейтрофилов и активация моноцитов. Второй механизм — образование из

наивных Т-лимфоцитов Т-лимфоцитов 2-го типа, способных, в частности, продуцировать специфические противовирусные антитела, которые определяются в сыворотке и в назальном секрете спустя 2-3 недели после инфицирования. Таким образом, каскад защитных реакций, регулируемый цитокинами, приводит к элиминации вируса и формированию защитного иммунного механизма. Этот механизм не является стойким и не предотвращает повторного вирусного инфицирования.

При наличии преходящих или стойких дефектов иммунитета либо нарушения мукоцилиарного транспорта вирусное инфицирование становится лишь первой фазой заболевания, которая открывает путь бактериальной суперинфекции. Когда реснички пораженных вирусом клеток мерцательного эпителия временно не функционируют, находящиеся в полости носа бактерии получают возможность для достаточно длительного контакта с поверхностью эпителия. Далее через образовавшиеся в результате воздействия вируса дефекты в эпителиальном покрове эти бактерии могут проникать в собственный слой слизистой оболочки. Это в свою очередь ведет к усиленной миграции нейтрофилов и макрофагов и активации механизмов антибактериальной защиты.

Различные формы хронического инфекционного ринита редко встречаются в чистом виде. Хронический катаральный инфекционный ринит может переходить в субатрофическую (атрофическую) либо гипертрофическую формы. Гиперплазия подслизистого слоя часто сочетается с атрофическими изменениями эпителия либо с увеличением количества желез и гиперпродукцией слизи. Гипертрофические процессы чаще касаются нижних носовых раковин, которые увеличиваются в размерах, постепенно занимая все нижние отделы полости носа. Гипертрофия может быть локальной и захватывать преимущественно задние концы раковин, которые в этом случае приобретают вид полипа.

Этиология и патогенез сухого переднего ринита до конца не выяснены. Он может возникать при длительном воздействии пыли и других вредных производственных факторов — горячего сухого воздуха, химических веществ (аммиака, формалина, соляной, азотной и серной кислот и т.д.).

Клинические симптомы ринита

В типичной ситуации клинические проявления острого инфекционного ринита проходят в своем развитии три последовательные стадии [2, 5, 8]. В каждом конкретном случае отдельные стадии могут быть более или менее выраженными либо полностью отсутствовать, например, в том случае, если не наступает бактериального инфицирования.

Первая стадия (рефлекторная или продромальная) развивается быстро вследствие пере-

охлаждения организма и длится несколько часов. Сначала происходит спазм, а затем паралитическое расширение сосудов и отек носовых раковин. Беспокоят сухость, жжение в полости носа, затруднение носового дыхания, многократное чиханье. Слизистая оболочка носа при передней риноскопии выглядит гиперемированной и сухой.

Вторая стадия (катаральная или серозная) длится два-три дня и развивается в результате вирусного инфицирования. Для этой стадии характерны заложенность носа, обильные прозрачные водянистые выделения из носа, снижение обоняния, иногда слезотечение, заложенность ушей и гнусавый оттенок голоса. Обильные выделения могут вызывать раздражение кожи преддверия носа и верхней губы, особенно у детей. Слизистая оболочка носа на этой стадии отечная, влажная, имеет ярко-красный цвет.

Начало третьей стадии связано с присоединением бактериального воспаления. Общее состояние улучшается, постепенно восстанавливаются носовое дыхание и обоняние, но выделения приобретают слизисто-гнойный характер и более густую консистенцию. При передней риноскопии такое отделяемое видно в общем носовом ходе и на дне полости носа. Стеkanie носового секрета по задней стенке носоглотки может приводить к развитию мучительного кашля, что особенно характерно для детей. Слизистая оболочка носа на этой стадии остается гиперемированной и отечной, но цвет ее постепенно приближается к нормальному, а просвет носовых ходов постепенно расширяется. Весь цикл болезни завершается за 7-10 дней, но может иметь более короткое abortивное течение, либо в неблагоприятных условиях затягивается и приводит к развитию осложнений — синусита, отита, трахеобронхита и др.

Основным симптомом хронического инфекционного ринита является затруднение носового дыхания. Оно может быть непостоянным, сопровождаться периодической заложенностью то одной, то другой половины носа, усиливаться в ночные часы, практически всегда постепенно прогрессирует, заставляет пользоваться сосудосуживающими каплями и в конечном итоге приводит пациента к врачу. Носовое дыхание может быть затруднено по разным причинам: в результате отека или гипертрофии носовых раковин или из-за скопления выделений или корок в общем носовом ходе. Выделения при этом заболевании обычно густые, желтоватого, зеленоватого или серого цвета. Они могут отходить из носа в виде корочек, иногда в выделениях имеется примесь крови. При хроническом рините из носа постоянно выделяется слизь, часто с примесью гноя. Дыхание через нос нарушено, особенно в положении лежа, носдри заложены попеременно. При исследовании полости носа наблюдается покрас-

нение, набухание слизистой, сужение проходов. Если смазать внутреннюю поверхность носа сосудосуживающим препаратом (раствором эфедрина или адреналина), то при поверхностном (катаральном) рините, в отличие от гипертрофического ринита, наблюдается уменьшение отека.

Гипертрофический ринит ведет к резкому нарушению дыхания через нос. Страдает в большей степени вдох, если набухают передние участки раковин носа. Напротив, выдох нарушается при отеке глубоких участков полости носа. У больных гипертрофическим ринитом голос приобретает гнусавость, нарушается не только обоняние, но и слух, часто болит голова. Исследование полости носа выявляет покраснение и сильное набухание раковин носа, которые часто прилегают к носовой перегородке и даже могут иметь полип. Разросшаяся слизистая оболочка напоминает малину.

При простом атрофическом рините нос изнутри сухой, покрыт корками, иногда кровоточит. Обычно носовое кровотечение небольшое и не требует обращения к врачу. При этом виде ринита также снижается обоняние. Перегородка носа в ее передней части очень тонкая, иногда даже имеет отверстия. Тяжелый вид атрофического ринита – зловонный (озена) – рассматривается особо.

Вазомоторный ринит (нервно-сосудистый насморк) – этот вид ринита не связан с воспалением, поэтому в старой терминологии он называется ложным ринитом. Частота встречаемости вазомоторного ринита чрезвычайно велика, в структуре всех хронических ринитов он занимает самую большую нишу. Последние 20-30 лет можно назвать эрой аллергического ринита, связанного с сезонной аллергией на пыльцу цветущих растений. Этот вид ринита (поллиноз) является существенной проблемой для каждого десятого жителя нашей планеты. Вазомоторный ринит характеризуется тремя группами проявлений: заложенность носа и нарушение дыхания через нос, постоянные и очень обильные носовые выделения, частое чихание.

Кроме аллергического вазомоторного ринита, выделяют нейровегетативный ринит. Несмотря на внешнее сходство аллергического и нейровегетативного ринита, эти виды вазомоторного насморка различаются при исследовании полости носа (так называемой риноскопии). При аллергическом рините слизистая носа отекает из-за выпота жидкости, содержащейся в капиллярах (как было сказано выше, проницаемость сосудов повышается при действии медиаторов аллергии). Поэтому при аллергическом рините слизистая носа не краснеет, напротив, она имеет цвет воска. Слизистая носа при нейровегетативном рините имеет синюшный оттенок из-за застоя крови в венах и даже покрыта голубыми пятнами. Если слизистую обработать препаратами, способными

сужить сосуды, при вазомоторном рините наблюдается гораздо более выраженный эффект, чем при аллергическом рините.

Лечение ринита

Казалось бы, зачем уделять много внимания лечению обычного насморка? Ведь этот распространенный недуг каждому из нас приходится переживать как минимум раз в год. Однако на сегодняшний день доказаны и изучены связи носа с легкими, сердцем и половыми органами [5, 6, 7]. При нарушении носового дыхания начинают страдать и те органы, которые связаны с носом. Учеными доказано, что люди, выходящие на работу с заложенным носом, рискуют через несколько лет оказаться пациентами кардиологов. Поэтому уже при первых проявлениях насморка следует принять необходимые меры по его лечению – чтобы избежать возможных неприятных и опасных осложнений.

Лечение ринита определяется его формой и тяжестью. Семейство ринитов обширно, симптоматика разнообразна, поэтому самолечение недопустимо.

Лечение катаральной формы ринита обычно проводится местно, то есть, носовая полость обрабатывается мазью с антибактериальным эффектом (например, содержащей стрептоцид или салицилат), а также препаратом с вяжущим действием (например, протарголом). Хороший эффект оказывает обработка слизистой оболочки носа с помощью ультрафиолета, УФЧ и других физиотерапевтических воздействий (например, используется введение препаратов цинка с помощью электрофореза).

Но какой бы набор методов не использовался, успешное лечение острого ринита невозможно без регулярного очищения носа путем полного его промывания (назального душа). Эту процедуру можно проводить уже с первых часов возникновения ринита. Промывание носа позволяет: устранить микробных возбудителей из полости носа и носоглотки; восстановить носовое дыхание, уменьшить выработку слизи; стимулировать восстановительные процессы в слизистой оболочке; нормализовать защитные функции; снизить потребность в медикаментозных средствах; сократить сроки лечения и снизить риск осложнений.

Лечение гипертрофического ринита, характеризующегося массивным набуханием и разрастанием не только слизистой, но и более глубоких слоев, требует оперативного вмешательства. С помощью электрического тока раковины носа прижигаются, замораживаются, обрабатываются ультразвуком. Цель хирургической операции – убрать патологические разрастания в носовой полости. Иногда разбухшая при рините часть раковины может быть вырезана.

Лечение простой формы атрофического ринита проводится с помощью мазей, обеззараживающих и смягчающих слизистую носа. Кроме того, обязательно применяют системное лечение ринита с введением в организм веществ, восстанавливающих обмен в тканях, улучшающих их рост – это витамины, микроэлементы, пелоидин, растительные экстракты (алоэ). Из физиотерапевтических процедур наиболее эффективно лазерное гелий-неоновое облучение, которое улучшает питание носовой полости.

Лечение вазомоторного ринита требует уточнения его аллергической природы. Если удается найти аллерген, вызывающий ринит, проводят иммунотерапию с использованием этого аллергена, что является лучшим выходом из положения. Если аллерген найти не удается или, напротив, их слишком много, лечение заключается в снижении реактивности иммунной системы. С этой целью для лечения ринита используют препараты, блокирующие гистамин, препараты кальция, иногда интал. Кроме того, слизистую смазывают препаратами, содержащими гормоны (гидрокортизон) и уже названные препараты – антигистаминные (димедрол), интал, вводя препараты кальция с помощью электрофореза, применяют облучение слизистой носа ультрафиолетом и лазером. Если вазомоторный ринит сопровождается разрастанием раковин носа, используют хирургическое вмешательство – такое же, как при гипертрофическом рините. При вазомоторном рините широко применяются рефлексотерапевтические процедуры с применением иглотерапии, электроаку-

пунктуры и блокады с использованием новокаина. Негативную роль играет злоупотребление интраназальными каплями (галазолин и т.п.), которые суживают сосуды носа и оказывают кратковременный эффект.

Последствия и осложнения

Очень часто мы пренебрежительно относимся к насморку и порою оставляем его без лечения. Даже если слабый насморк беспокоит нас уже долгое время, мы привыкаем к нему и перестаем обращать внимание. Однако долго не проходящий насморк таит в себе множество опасностей. Отсутствие медицинской осведомленности приводит к тому, что мы часто не можем отличить затянувшийся насморк от более серьезного заболевания – синусита. Острые вирусные риниты опасны тем, что могут вызвать серьезные изменения в слизистой полости носа, привести к развитию хронических процессов и запустить каскад аллергических реакций.

Самыми распространенными осложнениями острого ринита являются: хронический ринит, а также острый синусит (гайморит, фронтит и др.); воспаление уха (острый средний отит); воспаление слизистой оболочки глаз (конъюнктивит).

К последствиям не вылеченного насморка относят также воспаление нижележащих дыхательных путей – фарингит, ларингит, трахеит, бронхит, пневмонию, а также развитие вирусного или бактериального менингита.

Литература

1. Арефьева Н.А. Патогенез, клиника и лечение различных форм ринита и риносиндита с рецидивирующим течением. Автореф. докт. дисс. М. – 1990. – 32 с.
2. Быкова В.П. Динамика катарального воспаления. Автореф. докт. дисс. М. – 1975. – 34 с.
3. Дайняк Л.Б. Вазомоторный ринит / Дайняк Л.Б. – М., Медицина, 1966 – 112 с.
4. Емельянов А.В. Эпидемиология ринитов / Емельянов А.В. – Рос. Ринология, 2007. – С. 34-39.
5. Лопатин А.С. Клинические рекомендации по диагностике и лечению аллергического ринита / Лопатин А.С., Гуцин И.С. – Consilium medicum, 2001. – Прил. С. 33-44.
6. Пискунов С.З. О классификации ринитов и синуситов / Пискунов С.З., Пискунов Г.З. – М., Рос. ринология, 1997. – С. 41-43.
7. Пискунов С.З. Функциональная диагностика и лечение различных форм ринита. Дисс. мед. докт. наук, – М., 2000. – 369 с.
8. Рябова С.В. Радиохирургический метод лечения хронического ринита. Дисс. канд. мед. наук. – М., 1986. – 167 с.
9. Allergic rhinitis and its impact on asthma (ARIA). WHO initiative. – 2001.
10. International consensus report on diagnosis and management of rhinitis. International rhinitis management group / Allergy. – 1994. – Vol. 49 (S.19). – S. 1-34.
11. Van Cauwenberge P., Bachert C., Bousquet J. et al. Consensus statement on the treatment of allergic rhinitis EAACI Position paper / Allergy. – 2000. – Vol. 55. – S. 116-134.

PREVENTION, DIAGNOSIS AND TREATMENT OF RHINITIS

R.A. Abizov, N.V. Bogko

Summary

Rhinitis because of the prevalence, to the variety of clinical and morphological forms, strict specificity of treatment of his different forms and also deserves intent attention of not only otorhinolaryngologists and allergists but also general, pediatricians, infectiologists practitioners the high risk of development of serious complications.

Keywords

Rhinitis, classification, etiology, pathogenesis, clinic, treatment.

ЗАТВЕРДЖЕНО
Наказом МОЗ України
від 12.08.2009 року, № 590

ПРИНЦИПИ ДІАГНОСТИКИ ТА ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ НА ГОСТРІ РЕСПІРАТОРНІ ВІРУСНІ ЗАХВОРЮВАННЯ

Методичні рекомендації *

Установа-розробник: Кафедра інфекційних хвороб НМУ ім. акад. О.О. Богомольця

Укладачі: Академік АМН України, д.м.н., професор Возіанова Ж.І. – керівник авторського колективу

Рецензент: Голова проблемної комісії МОЗ України – завідувач кафедри інфекційних хвороб Харківської медичної академії післядипломної освіти, д.м.н., професор Малий В.П.

Загальні відомості про гострі респіраторні вірусні захворювання (ГРВЗ)

Питання термінології. При величезній кількості збудників, поліморфізмі спричинюваних ними клінічних ознак, розмаїтті клінічних форм далеко не завжди, навіть за детального обстеження хворого, вдається встановити етіологію збудника, що обумовив респіраторний синдром. Зазначені вище фактори призводять до плутанини при встановленні діагнозу, що обумовлює необхідність розмежувати деякі поняття. Хворому з респіраторним синдромом може бути поставлений діагноз ГРЗ чи ГРВЗ або навіть просто окремо провідний синдром – ларингіт, фарингіт, бронхіт тощо. Більше того, у зарубіжній медичній літературі використовують таке поняття як “застуда” (англ. – common cold), тобто запалення будь-якої ділянки дихального тракту. Тому, варто розрізняти поняття ГРЗ (гострі респіраторні захворювання – збірна група захворювань, спричинюваних різними збудниками, що поєднані на основі спільності особливостей епідеміології, патогенезу та особливостей клініки) та ГРВЗ.

ГРЗ – більш ємнісне поняття. Воно включає респіраторні хвороби вірусного та невірусного походження. Етіологічними чинниками ГРЗ можуть бути різноманітні віруси, легіонели, менінгококи, стрептококи, стафілококи, рикетсії, мікоплазми, хламідії тощо. Однак, традиційно, під ГРЗ ми розуміємо захворювання верхніх дихальних шляхів, що спричинене не вірусним агентом.

ГРВЗ – це група гострих респіраторних захворювань, що зумовлені винятково вірусами та є невід’ємною частиною поняття ГРЗ. Саме ГРВЗ за своєю питомою часткою займають провідне місце в структурі інфекційної патології людини. Експерти ВООЗ наголошують, що останніми роками зберігається тенденція постійного зростання рівня захворюваності від цієї групи інфекцій.

Крім того, не коректним є термін «грип та ГРВІ», який штучно виокремлює грип з групи ГРВІ. Слід розуміти, що грип є одним із ГРВІ, можливо, найважливішим, але лише одним із сотень ГРВІ. Тому значно коректнішим є вживання терміну «грип та інші ГРВІ» або «ГРВІ, у тому числі й грип».

Доречно наголосити, що терміни “гостра респіраторна вірусна інфекція” та “гостре респіраторне вірусне захворювання” не є рівнозначними. Термін “інфекція” включає не лише маніфестні захворювання, але й безсимптомні (інапарантні, субклінічні тощо) випадки, що зазвичай виявляються лише за умови цілеспрямованого специфічного обстеження. Як наслідок, маємо справу лише з тією частиною ГРВІ, що проявляються у вигляді захворювання, тобто ГРВЗ, і тому підміняти один термін іншим недоречно.

Катаральний синдром може зустрічатися не лише при ізольованому ураженні респіраторного тракту, а й бути однією з ознак інфекцій, збудники яких мають політропну локалізацію, наприклад, герпес-віруси, “дитячі” інфекції тощо.

У нашій країні так традиційно склалося, що до ГРВЗ відносяться лише ті захворювання, де ураження дихальної системи є провідним синдромом хвороби, на відміну від тих хвороб (кір, краснуха тощо), при

* Із незначними скороченнями та стилістичними правками. Написання осельтамівіру залишено в транскрипції розробників.

яких ураження дихальних шляхів не має провідної ролі, а є лише однієї з багатьох ознак клінічної картини. Гострі респіраторні вірусні захворювання можуть спричинити понад 200 вірусів. Найбільш вивченими серед них є – віруси грипу, парагрипу, респіраторно-синцитіальний вірус (РС-вірус), риновіруси, коронавіруси, реовіруси, аденовіруси, деякі серотипи ентеровірусів тощо.

Клінічні ознаки гострих респіраторних вірусних захворювань

Різні збудники уражають більшою мірою певні відділи дихальних шляхів: риновіруси та коронавіруси – переважно слизову оболонку носа, реовіруси – носа та глотки, парагрипозні віруси – гортані, вірус грипу – трахеї, РС-вірус – бронхів та бронхіол, аденовіруси – лімфоїдну тканину глотки та кон'юнктиви. Хоча, в цілому вони обумовлюють запалення усіх відділів дихальних шляхів, однак різною мірою.

Риніт – запалення слизової оболонки носа, що суб'єктивно проявляється відчуттям закладеності носових ходів і утрудненим диханням через ніс, чиханням, виділеннями з носа (нежить). При об'єктивному обстеженні спостерігаються серозні, слизисті, слизисто-гнійні або кров'янисті виділення, слизова оболонка гіперемійована, набрякла, іноді вкрита кірочками.

Фарингіт – запалення слизової оболонки глотки, яке суб'єктивно проявляється відчуттям помірного болю при ковтанні, рідше – печінням. При прямій фарингоскопії спостерігається гіперемія та набряк слизової оболонки задньої стінки глотки, своєрідна зернистість, інколи – дрібні крововиливи.

Ларингіт – запалення слизової оболонки гортані, що може виникнути не лише за умови дії інфекційних агентів, але й інших факторів – переохолодження, подразнення парами хімічних речовин, димом при палінні, зловживання алкоголем, голосового навантаження. Суб'єктивно хворий відчуває пирхотіння, садніння або помірний біль у горлі, кашель. Об'єктивно спостерігається зміна тембру голосу (сиплий, навіть до афонії), сухий, так званий “гавкаючий” кашель. При ларингоскопії виявляють гіперемію та набряк слизової оболонки гортані, потовщення та гіперемію істинних голосових зв'язок. У дітей синдром ларингіту може ускладнитися розвитком **несправжнього крупу**, що у своєму перебігу проходить три послідовні фази: катаральну, стенотичну та асфіктичну. Симптоматика виникає в розпалі хвороби, раптово, переважно в нічний час.

Катаральна стадія крупу характеризується такими клінічними ознаками:

- охриплість голосу;
- грубий “гавкаючий” кашель;
- напади утрудненого дихання.

У **стенотичну стадію** до наведених вище симптомів приєднуються: задишка; гучне дихання, що чути на відстані; ціаноз; втягнення на вдиху податливих ділянок грудної клітки; збудження, відчуття страху; вимушене положення – ортопное; підвищена пітливість; дихання над легеньми майже не вислуховується.

Асфіктична стадія характеризується такими симптомами: тотальний ціаноз; частий ниткоподібний пульс; артеріальна гіпотензія; розширення зіниць; втрата свідомості.

При проведенні диференціації зі справжнім (дифтерійним) крупом, слід враховувати те, що найбільш яскравими рисами неправжнього крупу є його гострий, раптовий початок, короткий перебіг і відсутність афонії навіть в асфіктичній стадії.

Трахеїт – запалення слизової оболонки трахеї, клінічна симптоматика якого є незначною. Хворі скаржаться на дряпання та біль за грудиною, сухий кашель. Інколи під час аускультатії вислуховуються жорстке дихання та сухі хрипи над трахеєю. Об'єктивні зміни можна отримати лише при фібротрахеобронхоскопії, однак, враховуючи коротку тривалість ГРВЗ, цю процедуру навряд чи варто рекомендувати.

Бронхіт і бронхіоліт – розглядаються як компоненти ГРВЗ, якщо вони поєднуються з ураженням верхніх відділів респіраторного тракту, а за умови РС-інфекції вони є провідним синдромом. У випадках поєднання з пневмонією, бронхіт і бронхіоліт не відносять до ГРВЗ. Клінічними ознаками бронхіту є кашель, спочатку сухий, а далі – зі слизистим харкотинням, сухі хрипи, порушенням бронхіальної прохідності у вигляді подовженого видиху, утруднення дихання, що краще визначити за допомогою спірографії або пневмотахометрії. Бронхіоліт – найважча форма гострого бронхіту зі значним порушенням бронхіальної прохідності, що проявляється задишкою, розвитком обструктивної емфіземи та дихальною недостатністю. Хворих непокоїть болісний кашель із мізерною кількістю харкотиння.

Альвеоліт – запальний процес дистального відділу респіраторного тракту внаслідок перетворення альвеолярно-капілярного бар'єру на гіалінову мембрану, спричинений локальними крововиливами, некрозом, апоптозом та десквамацією клітин респіраторного епітелію альвеол, що призводить до порушення легеневого газообміну (гіпоксемія, гіперкапнія) і клінічно проявляється дихальною недостатністю.

Ознаки, що є характерними для всіх ГРВЗ:

1. Скарги: більше чи менше виражені симптоми загальної інтоксикації, катаральні симптоми – пирхотіння, значно рідше – біль у горлі, нежить, сухий кашель.
2. Помірна гіперемія, в основному дужок, м'якого піднебіння, язичка, задньої стінки глотки із наявністю зернистості (збільшені лімфатичні фолікули).
3. Гіперемія слизової оболонки носових ходів.
4. Мигдалики переважно інтактні (за винятком аденовірусної інфекції).
5. Кон'юнктивіт (виражений більше чи менше, залежно від виду ГРВЗ).
6. Ознаки ураження кількох відділів верхніх дихальних шляхів.
7. Для кожного виду є характерним найважче ураження одного відділу верхніх дихальних шляхів з розвитком характерної симптоматики.
8. У гемограмі зазвичай спостерігається лейкопенія (нормоцитоз) із паличкоядерним зсувом і відносним лімфоцитозом.
9. Під час рентгенологічного дослідження органів грудної порожнини – посилення легеневого малюнку.

Клінічна характеристика захворювань, що входять до групи ГРВЗ

Грип. У клініці грипу можна виділити два основних синдроми – інтоксикаційний і катаральний. Серед усіх ГРВЗ саме при грипі інтоксикаційний синдром найбільш значний. Особливостями цього синдрому є: висока короточасна (3-5 днів) лихоманка після відчуття мерзлякуватості, значний м'язовий біль, типова локалізація головного болю – у надбрівних дугах, параорбітальних і скроневих ділянках.

Катаральний синдром проявляється переважно у вигляді трахеобронхіту. Однак, спостерігаються симптоми ураження інших відділів дихальної системи: сухість та першіння в горлі як прояв фарингіту, закладеність та сухість слизової оболонки носу – риніт.

Зовнішній вигляд хворого на грип нагадує заплакану дитину: набряк і гіперемія обличчя, блискучі очі, ін'єкція судин кон'юнктиви.

Пташиний грип. Збудником захворювання є вірус грипу типу А (H5N1), що раніше вважався непатогенним для людини, оскільки респіраторний епітелій людини не містить специфічних для цього штаму рецепторів. Існує гіпотеза, згідно з якою патогенності для людини вірус набуває в організмі «проміжного хазяїна», у дихальному епітелії якого є рецептори як до пташиного, так і до людського збудників. Саме таким «хазяїном» є свиня.

Питання про епідемічне розповсюдження пташиного грипу в людській популяції може постати лише за умови подолання міжвидового бар'єру та здійснення передачі інфекції від людини до людини. Нині достовірних фактів такої передачі не зареєстровано.

Ретельний аналіз усіх випадків захворювання людини на пташиний грип дозволив експертам ВООЗ виділити найбільш типові клінічні ознаки цієї хвороби. За рекомендаціями ВООЗ, випадок пташиного грипу у людини визначається як гостре респіраторне захворювання, що супроводжується підвищенням температури тіла до 38-41 °C, мерзлякуватістю, кон'юнктивітом, міалгіями, прогресивним розвитком дихальної недостатності та гострого респіраторного дистрес-синдрому, клініко-лабораторні ознаки якого викладені у відповідних керівництвах з невідкладної допомоги.

Інкубаційний період становить 2-4 дні. Захворювання починається гостро з підвищення температури тіла вище 38 °C, кон'юнктивіту, міалгій. Можливі болі в горлі, ринорея. Більше ніж у половини хворих має місце блювання та водяниста діарея без патологічних домішок.

З другого дня хвороби проявляється ураження нижніх дихальних шляхів – вологий кашель, часто – з домішками крові, аускультативно – жорстке дихання, різноманітні хрипи. При рентгенологічному дослідженні легенів виявляються дифузні, мультифокальні окремі інфільтрати, що здатні до швидкого злиття та поширення. Подальший перебіг захворювання супроводжується розвитком гострого дистрес-синдрому з дихальною недостатністю. У період розпалу хвороби можуть уражатися печінка, нирки (гостра ниркова недостатність реєструвалася у 30% хворих).

Найтяжче захворювання перебігає в дітей раннього віку й може супроводжуватися приєднанням до основних клінічних симптомів порушення свідомості та судом, що обумовлено розвитком енцефаліту.

Первинний клінічний діагноз пташиного грипу базується на клінічній, епідеміологічній і лабораторній діагностиці.

Парагрип. У клінічній картині парагрипу ураження верхніх дихальних шляхів переважають над проявами токсикозу. Для захворювання є характерним поступовий початок і млявий перебіг з максимальним напруженням клінічних симптомів на 3-4 добу хвороби. Симптоми загальної інтоксикації

виражені слабо, температура переважно субфебрильна тривалістю від 1 до 8 днів, іноді може сягати фебрильного рівня з досить вираженою інтоксикацією. Катаральний синдром, як правило, представлений ларингітом, однак, спостерігаються менш значні явища риніту з мізерними серозними/слизистими виділеннями та катарального фарингіту. Іноді у процес залучаються трахея та бронхи з розвитком відповідної симптоматики. Анатомічна будова гортані обумовлює можливість розвитку стенозуючого ларингіту (несправжнього крупу) переважно в дітей.

Риновірусна інфекція характеризується наявністю назофарингіту з надмірною носовою секрецією серозного або серозно-слизистого характеру на тлі мінімальних ознак токсикозу, що пов'язано з відсутністю вірусемії.

Аденовірусна інфекція характеризується підгострим початком з помірно вираженим інтоксикаційним синдромом (навіть за умови високої лихоманки самопочуття хворого залишається відносно задовільним) і поліморфізмом клінічних проявів, що зумовлений тропністю аденовірусів до клітин макрофагальної системи – лімфатичних вузлів, печінки, селезінки, епітелію слизових оболонок очей, дихального, травного та сечового трактів, нервових клітин. Поліморфізм клінічних проявів визначає різноманітність клінічних форм захворювання:

1. ГРВЗ (ринофарингіт, ринофаринготонзиліт, ринофарингобронхіт).
2. Фарингокон'юнктивальна гарячка.
3. Кон'юнктивіт, кератокон'юнктивіт.
4. Аденовірусна атипова пневмонія (визначається не всіма дослідниками).
5. Аденовірусна діарея (ентерит), переважно в дітей.
6. Аденовірусний геморагічний цистит (розвивається дуже рідко).
7. Ураження нервової системи.

Найчастіше аденовірусна інфекція маніфестує ураженням верхніх дихальних шляхів у вигляді затяжного (до 4 тижнів) риніту з рясним серозним/слизистим секретом, гранульозного фарингіту (симптомом "бруківки"), тонзиліту з помірною гіперемією та значним набряком слизових оболонок тканин ротоглотки, з можливою появою на мигдаликах нижніх фібринозних нашарувань внаслідок ексудації фібрину та некрозу епітеліальних клітин. Можливе залучення до запального процесу слизової оболонки трахеї та бронхів. Особливістю аденовірусного захворювання є поєднання катарального синдрому з ураженням інших органів, що багаті на лімфоїдну тканину – катаральним, фолікулярним або плівчастим, частіше одностороннім кон'юнктивітом, генералізованою лімфаденопатією, ентеритом, гепатолієнальним синдромом. Перебіг захворювання характеризується послідовною появою окремих клінічних симптомів, що свідчить про втягнення в патологічний процес нових органів і систем. Підставою для встановлення діагнозу слугує наявність хоча би 3-х синдромів органних уражень.

Респіраторно-синцитіальна інфекція (РС-інфекція). Клінічна картина РС-інфекції варіює залежно від віку хворого. У дітей молодшого віку вірус переважно уражає нижні відділи респіраторного тракту, перебігаючи у вигляді бронхіту та/або бронхіоліту. У дорослих і дітей старшого віку захворювання перебігає, як правило, легко, у вигляді риніту, трахеобронхіту, без підвищення температури тіла або з нетривалим субфебрилітетом.

Коронавірусна інфекція. Тяжкість перебігу коронавірусної інфекції корелює з віком хворого. У дітей до 3-річного віку захворювання характеризується гострим початком зі значним токсикозом, тяжким ураженням верхніх дихальних шляхів у вигляді назофарингіту, з можливим поширенням запального процесу на гортань і трахею (ларинготрахеїт). У 80% дітей молодшого віку хвороба ускладнюється розвитком стенозуючого ларингіту (несправжній круп).

У дітей старшого віку хвороба починається поступово, симптоми токсикозу відсутні, катаральний синдром характеризується ринітом зі слизистим секретом. Інколи спостерігаються симптоми гастроентериту.

На відміну від дітей, у дорослих хвороба характеризується помірним токсикозом, ринофарингітом з рясним слизистим секретом, іноді розвивається ларингіт.

«Нетипова пневмонія», «CAPC» або SARS (Severe Acute Respiratory Syndrome) – нове інфекційне захворювання, яке виникло в середині листопада 2002 року в Південному Китаї, провінції Гуандун і поширилося на території 29 держав світу. Уперше описане лікарем К. Урбані в Гонконзі. Офіційно повідомлено про 8422 випадки захворювання, серед яких понад 900 закінчилися смертю. Після 2004 року повідомлень про захворювання на «CAPC» не було.

Збудником хвороби є новий штам РНК-вмісного коронавірусу тварин, який став патогенним для людини внаслідок мутацій. Джерелом інфекції є хвора людина, не виключаються також деякі тварини. Шлях передачі – краплинний або повітряно-пиловий (вірус виділяється не лише з секретом дихальних шляхів, а й з сечею та калом). Хворіють переважно особи молодого й середнього віку, рідко – діти (значно легше), особи похилого віку. Не виключається штучне походження вірусу.

Інкубаційний період 2-10 днів, тяжкість захворювання варіює від мінімальних проявів до прогресивної дихальної недостатності з летальним кінцем. Початок гострий, із підвищенням температури тіла понад 38 °С. Виокремлюють 3 фази перебігу:

- період продрому триває 3-7 днів і характеризується лихоманкою, міалгіями, головним болем, слабо вираженим сухим кашлем, що не супроводжується нежиттю та чханням; при дослідженні крові – нормоцитоз або лейкопенія, абсолютна лімфопенія, висока активність КФК, помірне підвищення АЛАТ, АсАТ;
- через 3-7 днів кашель посилюється, з'являються задишка та відчуття нестачі повітря; у легенях, переважно в базальних відділах вислуховується крепітація; наростає гіпоксемія; частина хворих (близько 15%) на цьому етапі одужує;
- у 85% хворих із другого тижня хвороби спостерігається наростання клінічної симптоматики – стан прогресивно погіршується, відмічається новий пік гарячки, з'являється водяниста діарея, рентгенологічна картина характеризується негативною динамікою – прогресування респіраторних симптомів супроводжується появою нових вогнищ іншої локалізації; розвивається гострий респіраторний дистрес-синдром (ГРДС), що потребує проведення інтенсивної терапії (10-20% хворих); зміни в гемограмі аналогічні першій фазі, однак приєднується тромбоцитопенія.

Рентгенологічні зміни корелюють із тяжкістю перебігу та варіюють від нормального малюнку до поширеної багатофокусної інфільтрації легеневої тканини, переважно в периферійних відділах одно або двобічної локалізації.

Реовірусна інфекція. Тропізм реовірусів відображений в їх назві – respiratory enteric orphans. Захворювання зустрічається спорадично, супроводжується помірним токсикозом та ринофарингітом. З боку шлунково-кишкового тракту можливі ознаки гастроентериту з болем в животі, нудотою, блюванням, діареєю. Часто спостерігається збільшення печінки.

Ентеровірусні захворювання – група гострих інфекційних хвороб, із поліморфною клінічною симптоматикою, широким діапазоном тяжкості та високим ступенем контагіозності. Частина з них, що спричинені вірусами Коксаки та ЕСНО, можуть проявлятися, крім інших, й респіраторним синдромом: “літній грип”, гострий ринофарингіт/тонзиліт, “мала хвороба”. Переважно – літня захворюваність.

Клінічні ознаки ентеровірусних гострих респіраторних захворювань, які отримали назву “літній грип” значною мірою визначаються видом і серотипом вірусу. За умови інфікування вірусами Коксаки клініка захворювання характеризується ураженням верхніх дихальних шляхів переважно у вигляді ринофарингіту на тлі помірного токсикозу. Якщо ж хвороба обумовлена ЕСНО-вірусами, то розвивається трахеїт або трахеобронхіт зі значним токсикозом.

Гарячкові захворювання, так звані “мала хвороба”, Коксаки-гарячка або триденна гарячка, характеризуються катаральним запаленням та гіперплазією лімфоїдної тканини слизової оболонки глотки, кон'юнктивітом на тлі помірного токсикозу. Особливістю цієї форми є можливість ураження міокарду та нервової системи (серозний менінгіт).

Ускладнення ГРВЗ (див. додаток 1) умовно можна розділити на дві групи – специфічні, що зумовлені безпосередньою дією етіологічного фактору, та неспецифічні, що зумовлені дією інших етіологічних чинників (суперінфекцією або активацією хронічного вогнища інфекції в організмі).

Специфічна лабораторна діагностика ГРВЗ

Для верифікації діагнозу ГРВЗ необхідно застосовувати специфічні методи діагностики, які базуються на виділенні збудника чи його антигенів та/або виявленні специфічних противірусних антитіл. Особливої ваги набуває застосування експрес-діагностики ГРВЗ, зважаючи на появу засобів етіотропного лікування, які є найефективнішими в перші 2 доби захворювання. У цей термін застосовується реакція імунохроматографії, перевага якої полягає, насамперед, у швидкості (результат отримується через 15-20 хв після процедури, яка може проводитися безпосередньо біля ліжка хворого, не потрібен лабораторний персонал та спеціальне оснащення – Cito-test), реакція імунофлюоресценції (результат отримують через 2-3 години, проводиться в умовах лабораторії). При підозрі на грип метод імунохроматографії дозволяє швидко встановити тип і навіть підтип вірусу, яким уражений пацієнт. Метод дозволяє також швидко відібрати контингент для поглибленого серологічного та вірусологічного обстеження на грип.

Серологічні дослідження в парних сироватках крові є методом ретроспективної діагностики. Найбільш вагомими з них є реакція зв'язування комплементу (РЗК), реакція гальмування гемаглютинації (РГГА) та реакція непрямой гемаглютинації (РНГА). Доказовим є чотириразове наростання титру антитіл. Вірусологічне дослідження є найбільш тривалим трудомістким і дорогим методом, тому застосовується лише в епідеміологічній практиці та наукових дослідженнях.

Принципи лікування ГРВЗ:

1. Ліжковий режим, можливе лікування вдома за умови легкого/середнього перебігу.
2. Повноцінне харчування, дієта № 13.
3. За наявності інтоксикації – рясне пиття (морс, чай, фруктові соки, мінеральна вода). При необхідності – внутрішньовенна дезінтоксикаційна терапія кристалоїдними розчинами, реосорбілактом.
4. Аскорбінова кислота, рутин – у звичайних дозах.
5. Протигістамінні препарати II-III генерації.
6. Бронхо-секретолітичні засоби.
7. Особам із ХНЗЛ, цукровим діабетом, наявністю хронічних вогнищ інфекції – антибіотики для профілактики ускладнень (макроліди, фторхінолони, цефалоспорины, захищені пеніциліни).
8. Противірусні засоби.

Слід звернути увагу на застосування при лікуванні ГРВЗ жарознижувальних засобів, як монопрепаратів, так і комбінованих. До складу більшості комбінованих препаратів входить парацетамол (ацетомінофен), токсичність якого для печінки при одночасному вживанні алкоголю різко збільшується. Крім того надзвичайно обережним має бути їхнє застосування у хворих на хронічні гепатити та цирроз печінки.

Недоліки мають і такі широковживані лікарські засоби як ацетилсаліцилова кислота та анальгін. Вони можуть посилювати лейкопенію (анальгін) та кровоточивість (ацетилсаліцилова кислота), що також значно обмежує їхнє застосування уже з 2-го дня хвороби.

Можна рекомендувати нестероїдні протизапальні засоби 2-3 генерації, мефенамінову кислоту.

Противірусні засоби для лікування та профілактики ГРВЗ застосовуються при важкому та середньоважкому перебігові ГРВЗ, насамперед при грипі.

Амантадин та римантадин є специфічними противірусними засобами, які діють лише на вірус грипу А шляхом блокади так званих М2-каналів.

Щодо римантадину та амантадину можна зазначити, що поряд з вузьким спектром дії, вони недостатньо ефективні в лікуванні та профілактиці. У міжепідемічний період грипу їхнє масове застосування є малоефективним. При відносно невеликій вартості, їхніми недоліками є можливість серйозних побічних реакцій, а також стійкість вірусів грипу А до цих хіміопрепаратів, яка все частіше реєструється в багатьох країнах світу. Стійким до них є і віруси пташиного та свинячого грипу.

Осельтамівір та занамівір (інгібітори специфічної вірусної нейрамінідази) мають менше побічних реакцій, діють на віруси грипу А і В, рідше призводять до резистентності вірусу, однак висока вартість різко обмежує їхнє застосування.

Занамівір для осіб 12 років і старше застосовується в інгаляціях 2 рази на день по 5 мг. Слід враховувати, що занамівір може спричинювати загострення бронхіальної астми чи інших хронічних неспецифічних хвороб легенів.

Осельтамівір застосовують у дітей від 1 року життя та дорослих у вигляді суспензії. Осельтамівір також має досить вузький спектр дії (віруси грипу типів А і В, вірус пташиного грипу H5N1). За останніми даними, віруси свинячого грипу також є чутливими до осельтамівіру, хоча будь-які рандомізовані дані про ефективність відсутні. Суттєво звужує можливості його застосування з метою лікування та профілактики висока вартість препарату та відсутність впливу на інші збудники ГРВЗ.

Для лікування грипу може застосовуватися рибавірин. (вітчизняний рибарин) для дорослих від 18 років при відсутності протипоказань – вагітності, супутньої ниркової недостатності та гематологічної патології (у першу чергу гемолітичної анемії) по 200 мг 3-4 рази на добу під час їжі протягом 5-7 днів. Найефективнішими засобами в лікуванні та профілактиці ГРВЗ є препарати, провідним механізмом дії яких є стимуляція утворення інтерферону. Вони можуть застосовуватися для лікування та профілактики переважної більшості ГРВЗ, у тому числі й грипу. До них відносяться тилорон (аміксин ІС), кагоцел, арбідол (арбідол-ленс), бендазол (дибазол), амізон, мефенамінова кислота. Серед них тилорон та кагоцел є найпотужнішими стимуляторами утворення ендогенного інтерферону.

Тилорон застосовується як у дорослих, так і в дітей із 7 років. Він є ефективним не лише при грипі, спричиненому людськими типами вірусу, а й при інших ГРВЗ, у тому числі й пташиному грипі H5N1. Найефективнішим є застосування цього препарату в перші 3 доби від початку хвороби. Для лікування призначають по 1 таблетці (125 мг) на прийом двічі на день, у подальшому по 1 таблетці через день. Усього 3-6 таблеток на курс лікування, можливі інші варіанти застосування. Крім того, тилорон має й пряму противірусну дію.

Для профілактики препарат застосовується по 1 таблетці на тиждень протягом періоду епідемічного спалаху (1 місяць). Йому властивий так званий ефект післядії, при якому підвищений синтез інтерфе-

рону зберігається протягом 2 тижнів після закінчення прийому препарату. Вартість препарату суттєво менша, ніж осельтамівіру та занамівіру. Серйозні побічні ефекти не зареєстровано.

Кагоцел також є потужним стимулятором утворення ендогенного інтерферону, має пряму проти-вірусну дію, застосовується як для лікування, так і для профілактики у дорослих. Він застосовується в дитячій практиці з 6 років. Призначається дорослим по 2 таблетки двічі на день у перші 2 дні, далі по 1 таблетці 2 рази на день, усього до 18 таблеток на курс лікування. Може застосовуватися й для профілактики. Однак, за деякими даними, засіб містить до 3% госсиполу (негативний вплив на чоловічу репродуктивну сферу). Вартість препарату також суттєво менша, ніж осельтамівіру та занамівіру.

Арбідол має дещо слабшу інтерферонстимулюючу дію, відтак і клінічний та профілактичний ефект менший.

Амізон та мефенамінова кислота належать до групи нестероїдних протизапальних засобів, мають помірну інтерфероніндукуючу активність. Їх варто застосовувати під час лікування при необхідності зниження температури тіла.

Бендазол – найменш токсичний і найдешевший засіб. Застосовується лише з метою профілактики грипу по 20 мг на день у дітей шкільного віку. Засіб вимагає щоденного застосування, може зрідка спричинювати зниження артеріального тиску. Однак невідома його профілактична дія по відношенню до більшості збудників ГРВЗ не грипозної етіології, ефективність його для профілактики грипу також є помірною.

Доцільність застосування специфічного чи людського нативного імуноглобуліну на даний момент є дискусійною, зважаючи на його сумнівну ефективність з одного боку, досить високу вартість і потенційну небезпеку інфікування різноманітними патогенами, що можуть бути передані через кров, з іншого.

Препарати рекомбінантного альфа-інтерферону також можуть застосовуватися для лікування переважно важких форм грипу. Однак їхня ефективність стосовно грипу, спричиненого вірусом людського грипу, практично невідома, вони виявилися неефективними й при лікуванні пташиного грипу.

Специфічна профілактика грипу та інших ГРВЗ є важливою проблемою сьогодення з огляду на високу сезонну захворюваність. Вона має 2 основних компоненти, відношення між якими залежить від рівня захворюваності на грип та інші ГРВЗ: вакцинопрофілактика та хіміопрфілактика.

При загрозі розвитку епідемії (пандемії) грипу специфічна вакцинопрофілактика проводиться за 2-3 місяці до передбачуваного початку епідемії. Під час епідемії вона доповнюється хіміопрфілактикою протівірусними препаратами та індукторами інтерферону в осіб, які з певних причин не отримали щеплення проти грипу.

Іншим має бути підхід до профілактики грипу та інших ГРВЗ в міжепідемічний період під час сезонного підвищення захворюваності. Основне значення має хіміопрфілактика препаратами, що стимулюють утворення інтерферону. Її може доповнювати щеплення окремих груп ризику у випадку можливості розвитку обмеженого спалаху грипу. Однак для цього повинен проводитися серологічний та вірусологічний моніторинг поширення вірусів респіраторної групи.

Нині людство перебуває в міжепідемічному періоді грипу, коли є неможливим виникнення великих епідемій та пандемій. Останні роки переважно циркулювали принципово одні й ті ж серотипи вірусів грипу А – H1N1 та H3N2 та вірус грипу В. В останнього потенційні можливості спричинення епідемічних спалахів значно менші з огляду на стійкішу антигенну структуру порівняно з вірусом грипу А. Тривала циркуляція одних і тих же серотипів вірусу грипу А не дає змоги спричинювати епідемію внаслідок наявності популяційного імунітету. Зміна штаму H1N1 на сезон 2007-2008 року (Соломонові острови) не свідчить про можливість епідемії, оскільки його відмінність від штамів, що циркулювали раніше, незначна. В окремих регіонах можуть виникати обмежені спалахи грипу на тлі високої сезонної захворюваності на інші ГРВЗ.

Останнім часом відзначається спалах так званого «свинячого», або мексиканського, або каліфорнійського грипу А – H1N1, який спричинив підвищення захворюваності серед тварин і людей зі смертельними наслідками в Мексиці. Хвороба поширилася в США, Канаду, останніми днями випадки зареєстровано в багатьох країнах світу. Водночас, подібні штами циркулюють уже багато років. Тому ймовірність розвитку пандемії, пов'язаної саме з цим штамом, є помірною. Однак, цей штам може стати базовим для утворення нового пандемічного вірусу грипу, епідеміологічний нагляд за його поширенням дозволить визначити можливу швидкість поширення можливого пандемічного штаму, що вимагає суворого контролю за циркуляцією та змінами генотипу цього вірусу.

Вакцини підбираються за принципом найбільшої схожості зі штамми, які циркулюють у популяції. Це пояснюється тим, що існує частковий перехресний імунітет у межах підтипів одного серотипу. Зазвичай, вакцинація є найефективнішою в осіб середнього та молодого віку – у 60-90% вакцинованих утворюється захисний титр антитіл. У дітей та осіб похилого віку ефективність щеплення від грипу є суттєво меншою – захисний титр антитіл утворюється лише у 30-60%. Крім того, антитіла, що утворились,

можуть не співпадати повністю з антигенами циркулюючого штаму вірусу, тому, зазвичай, ефективність вакцини зменшується ще на 20-30%. Навіть особи, що мають захисний титр антитіл проти циркулюючих штамів, можуть захворіти на грип, але захворювання матиме легший перебіг. Таким чином, щеплення не дає повної гарантії захищеності від грипу. Але, вважається, що серед людей похилого віку щеплення дозволяє зменшити захворюваність на грип на 60%, а смертність – на 70-80%, тому не слід від нього відмовлятися. В умовах загрози пандемії грипу лише хіміопрофілактика разом із вакцинацією можуть стати провідним фактором стримування розвитку пандемії. Хоча створення вакцини проти чергового штаму грипу в сучасних умовах відбувається досить швидко, однак напрацювання необхідної її кількості та можливість масового застосування є проблематичним.

Отже, можна зробити висновок, що ГРВЗ, як найбільш поширена патологія, потребують від лікарів усіх спеціальностей вміння провести клінічну та лабораторну діагностику, обрати раціональну терапевтичну тактику залежно від етіології захворювання та характеру його перебігу, визначити доцільну профілактику з урахуванням індивідуальних особливостей організму та тенденцій епідемічної ситуації.

Додаток 1. Можливі ускладнення грипу та інших ГРВЗ

ГРВЗ Ускладнення	Грип	Пташиний грип	Парагрип	Аденовірусні захворювання	Риновірусна інфекція	RS- інфекція	Реовірусна інфекція	Коронавірусна Інфекція	SARS	Ентеровірусна інфекція
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
Специфічні										
Геморагічний токсичний набряк легень	+	?	-	-	-	-	-	-	+	-
Респіраторний дистрес синдром	-	+	-	-	-	-	-	-	+	-
Несправжній круп	+	?	+	+	-	+	-	+	-	-
Бронхіальна астма	+	?	-	-	+	+	-	-	?	-
Ателектази	-	-	-	+	-	+	-	-	+	-
Бронхоектатична хвороба	-	-	-	+	-	+	-	-	+	-
Гломерулонефрит	+	?	-	-	-	-	-	-	?	-
Менінгоенцефаліт	+	+	+	-	-	+	+	-	?	+
Арахноїдит	+	?	-	-	-	-	-	-	?	-
Синдром Гієна-Барре	+	?	-	-	-	-	-	-	?	+
Поліневрит	+	-	-	-	-	-	-	-	?	+
Синдром Рея	+	-	-	-	-	+	-	-	?	-
Синдром раптової смерті	+	-	-	-	-	+	-	-	?	-
Міокардит	+	-	+	-	-	+	+	+	+	+
Ендокардит	+	-	-	-	-	-	-	-	?	+
Перикардит	-	-	-	+	-	-	-	-	?	+
ГНН	-	+	-	-	-	-	-	-	+	+
Гепатит	-	-	-	+	-	-	-	-	+	+
Хвороба Педжета	-	-	-	-	-	+	-	-	?	-
Лейкоз	-	-	-	-	-	+	-	-	?	-
Зневоднення	-	-	-	-	-	-	+	-	+	+
Міозит	-	-	-	-	-	-	-	-	+	+
Тромбози	+	-	-	-	-	-	-	-	+	-

М.І. Дзедман

Національний
медичний університет
ім. О.О. Богомольця

УДК 616.24-008.4-036.11

ГОСТРА ДИХАЛЬНА НЕДОСТАТНІСТЬ

Резюме

У статті висвітлено питання етіопатогенезу, клініки, диференціальної діагностики та лікування гострої дихальної недостатності.

Ключові слова

Гостра дихальна недостатність, клініка, диференціальна діагностика, лікування.

Гостра дихальна недостатність (ГДН) є патологічним синдромом, за якого належний газовий склад артеріальної крові порушується зі швидкістю, що виключає можливість реалізації компенсаторних механізмів і зумовлює розвиток несумісних із життям розладів. ГДН майже завжди супроводжується порушеннями гемодинаміки. При цьому, зважаючи на конкретні обставини та індивідуальний стан організму прогресування патологічних змін, що призводять до зниження парціальної напруги кисню в артеріальній крові (PaO_2) нижче за 60 мм рт.ст. і/або підвищення парціальної напруги вуглекислого газу (PaCO_2) більше за 45 мм рт.ст. може відбуватись у досить широкому часовому діапазоні (від декількох хвилин до декількох днів). Проявами неповноцінності компенсаторних механізмів при ГДН є порушення кислотно-основного стану (КОС) крові та посилення роботи системи дихання у 10-20 разів. Оскільки ГДН може становити безпосередню загрозу життю хворого, вона вимагає здійснення інтенсивної (часто невідкладної) терапії.

Епідеміологія

Точні сукупні епідеміологічні дані про ГДН дотепер відсутні. Навіть частота виникнення гострого ушкодження легень і гострого респіраторного дистрес-синдрому дуже сильно варіює в різних країнах і становить від 1,5 до 78,9 випадків на 100 000 осіб на рік. Найбільш ймовірними причинами такого стану речей вважають різну інтерпретацію використаних в епідеміологічних дослідженнях критеріїв діагностики ГДН, розходження нозологічної структури госпіталізованих хворих, а також ретроспективний характер аналізу клінічного матеріалу.

Етіологія та патогенез

До захворювань, із якими може бути асоційована вентиляційна (гіперкапічна) ГДН відносять важкі загострення бронхіальної астми (БА) та хронічного обструктивного захворювання легень (ХОЗЛ), а також порушення центральної регуляції дихання, нервово-м'язові захворювання, хвороби грудної клітини та плеври. Альвеолярна гіповентиляція, що зумовлена первинним зменшенням ефективної легеневої вентиляції внаслідок порушень функції "дихальної помпи" або дихального центру, в першу чергу порушує виведення CO_2 . Виникають гіперкапія (підвищення $\text{PaCO}_2 \geq 45$ мм рт.ст.) та респіраторний ацидоз ($\text{pH} < 7,35$). При цьому рівень гіперкапнії прямо пропорційний ступеню зменшення альвеолярної вентиляції. Помірна гіпоксемія також є присутньою, але зазвичай добре піддається терапії киснем.

Основними патофізіологічними механізмами гіпоксемічної (паренхіматозної, легеневої) ГДН є зниження дифузії газів через альвеолокапілярну мембрану, порушення вентиляційно-перфузійних відносин і шунт прямого скидання венозної крові в артеріальну систему кровообігу. Найчастіше до гострої гіпоксемічної дихальної недостатності призводять масивна пневмонія, дифузні інтерстиціальні захворювання легень, ателектази тощо. Гіпоксемічна форма ГДН характеризується артеріальною гіпоксемією та респіраторним алкалозом ($\text{pH} > 7,45$), що розвиваються, головним чином, у результаті порушення регіонарного вентиляційно-перфузійного балансу, або внутрішньолегеневого шунтування крові. Особливостями патогенезу гіпоксичної та гіперкапічної форми ГДН є їх розвиток здебільшого на фоні виснаження та зриву компенсаторних механізмів за тривалого перебігу перерахованих вище хронічних захворювань.

ГДН при гострому респіраторному дистрес-синдромі (ГРДС) є компонентом поліорганної недостатності, що розвивається як неспецифічна реакція легень на дію найрізноманітніших пошкоджуючих факторів. Розвиток ГРДС найчастіше ймовірний при сепсисі (приблизно до 40% випадків), політравмі, опіках II- III ступеня (більше 28% поверхні тіла), жировій емболії, еклампсії, гострому деструктивному панкреатиті, передозуванні деяких наркотиків, тривалій екстракорпоральній перфузії, масивній гемотрансфузії (при переливанні більше 40-50% ОЦК протягом доби), тривалому (аміодарон) або дозозалежному (блеоміцин із перевищенням сумарної дози препарату більше 400 ОД) вживанні деяких лікарських засобів. Для таких форм ГРДС є характерним раптовий гострий початок і дуже важкий перебіг із розвитком рефрактерних форм ГДН. Основним патогенетичним механізмом розвитку самого ГРДС є вплив етіологічного фактора на клітини-мішені із наступною модуляцією процесу транскрипції генів, що відповідає за синтез медіаторів запалення. Посилене утворення в тканинах прозапальних цитокінів і надходження їх у кровотік супроводжується генералізованою неспецифічною запальною реакцією, запуском ДВС-синдрому, збільшенням проникності капілярів, посиленням катаболізму, гіпертермією, активацією системи компліменту та калікреїн-кінінової системи. Щодо легень, то посилений синтез і надходження великої кількості медіаторів запалення зумовлюють бронхоспазм, що в сукупності із ДВС-синдромом і тромбоемболоутворенням у мікросудинах легень призводять до виникнення легеневої гіпертензії, порушення вентиляційно-перфузійного відношення, збільшення функціонально "мертвого" простору, підвищення кількості венозної крові, що не оксигенується при проходженні через легеневі капіляри. Деградація сурфактанту (розвиток мікроателектазів), руйнування фібронектину (подальше збільшення проникності легневих капілярів, вихід води й білка в інтерстиціальний простір, нагромадження в ньому міжклітинної рідини) і еластину (зменшення розтяжності легень) зумовлюють порушення механічної гомогенності й легені втрачають еластичність. Гіпоксемія, збільшення фізіологічного "мертвого" простору, погіршення податливості легень і посилення опору дихальних шляхів вимагають збільшення енергетичних затрат для здійснення дихального акту та є основними патогенетичними механізмами розвитку ГДН при ГРДС. При цьому для ГДН при ГРДС на ранніх етапах, окрім гіпоксемії, характерною є гіпокапнія ($\text{PaCO}_2 < 35$ мм рт.ст.) і респіраторний алкалоз ($\text{pH} > 7,45$), що пов'язано із високою хвилинною вентиляцією. Однак, по мірі прогресування захворювання, внаслідок підвищення альвеолярного мертвого простору, високої

продукції CO_2 , втоми дихальних м'язів, різко зростає PaCO_2 і алкалоз змінюється ацидозом.

Причиною ГДН за життєзагрожуючої гострої обструкції верхніх дихальних шляхів є зумовлені вірусно-бактеріальним запаленням набряки та стенози, а також сторонні тіла, що спричиняють асфіксію. За такої ситуації різко припиняється поступлення кисню в кров і не виводиться вуглекислота. Причиною асфіксії може бути й сильне пригнічення активності дихального центру при структурних ушкодженнях ЦНС, а то й передозуванні лікарських препаратів (седативних, барбітуратів, наркотиків).

Таким чином, у патогенезі ГДН залежно від етіологічних чинників визначальними є зниження напруги кисню в артеріальній крові, розвиток гіпер- чи гіпокапнії, респіраторний ацидоз чи алкалоз, метаболічний ацидоз.

Класифікація

Розрізняють певні форми гострої дихальної недостатності. Для клінічної практики особливе значення мають часовий інтервал і патогенетичні механізми становлення ГДН. Виходячи із часового інтервалу виділяють ГДН, що розвивається протягом хвилин-годин-днів. За патогенетичною ознакою розрізняють ГДН асоційовану із гіпоксемією та алкалозом/ацидозом при ураженні легеневої паренхіми, або із гіперкапнією та ацидозом при вентиляційній недостатності. ГДН при гострому респіраторному дистрес синдромі хоча й відноситься до асоційованих із гіпоксемією, але в клінічному сенсі є особливою формою. Особливою формою ГДН є й безпосередньо життєзагрожуючі стани при гострій обструкції дихальних шляхів (набряк гортані, сторонній предмет, стенозуючий ларинготрахеїт, параліч голосових зв'язок тощо).

Клініка

Оскільки при ГДН адаптація організму до порушення газового складу артеріальної крові не встигає розвинути, то для неї, перш за все, властивими є клінічні прояви гіпоксії та гіперкапнії наростаючого характеру.

Клінічні прояви гіпоксемії:

- розлади дихання (диспное, тахіпное, гіперпное);
- тахі- або брадикардія;
- аритмії;
- артеріальна гіпер- або гіпотензія;
- ціаноз видимих слизових оболонок;
- легенева гіпертензія;
- правопшлункова серцева недостатність;
- головний біль і безсоння;
- зниження інтелектуальних функцій;
- порушення й негативізм;
- порушення координації рухів і судими;
- психічні розлади (делірій);
- порушення свідомості й кома;

- загальна слабкість;
- збільшення рівня гемоглобіну крові;
- підвищення гематокриту.

Клінічні прояви гіперкапнії:

- головний біль;
- занепокоєння;
- підвищена пітливість
- тремор кінцівок;
- міоклонічні судоми;
- набряк диску зорового нерва;
- сплутана мова;
- порушення свідомості (загальмованість, сон, кома);
- артеріальна гіпертензія й тахікардія;
- почервоніння шкірних покривів (багрово-синюшна);
- екзофтальм із гіперемією судин кон'юнктиви.

У цілому ж для клінічної картини ГДН звичайно характерним є сукупний клінічний прояв ознак фонового захворювання та темпів погіршення гіпоксії, гіпер- чи гіпокапнії, метаболічного ацидозу або респіраторного ацидозу чи алкалозу. Так, розвиток ГДН при ГРДС, як правило, спостерігається в перші 12-48 годин основного захворювання. Пацієнти в цей період часто скаржаться на диспное, дискомфорт у грудній клітині, сухий кашель, причому дані симптоми можуть на кілька годин випереджати розвиток дифузійних інфільтратів легенів за даними рентгенографії грудної клітки. Огляд хворого в цей період виявляє ціаноз, тахіпное, тахікардію та участь в акті дихання допоміжних м'язів. Хворий спочатку перезбуджений, а в подальшому при прогресуванні порушень газообміну – загальмований, можливий розвиток гіпоксемічної коми. Частою клінічною знахідкою у хворих із ГРДС також є гіпертермія й артеріальна гіпотензія. Характерними аускультативними ознаками ГРДС є дифузійна крепітація, тверде, а іноді й бронхіальне, "амфорическое" дихання. Хворі з ГРДС за розвитку в них ГДН практично завжди рефрактерні до терапії киснем, що відображає основний механізм порушення в них газообміну – розвиток внутрішньолегового шунта. Для ранніх етапів ГДН при ГРДС характерними є гіпоксемія (SaO_2 може бути нижче й 75%, гіпокапнія – $\text{PaCO}_2 < 35$ мм рт.ст.) і респіраторний алкалоз ($\text{pH} > 7,45$). За прогресування ГДН спостерігається наростання гіпоксемії, розвиток гіперкапнії, алкалоз змінюється ацидозом.

Лабораторні та інструментальні методи обстеження

Через особливості патогенезу ГДН клінічно значимо відмежувати її певні прояви досить важко. Тому, при встановленні діагнозу ГДН, обов'язковим є аналіз газового складу крові. Найважливішими показниками є PaO_2 , SaO_2 , PaCO_2 , pH і рівень бікарбонатів артеріальної крові. Обов'язковим критері-

єм ДН є гіпоксемія. Залежно від форми ДН можливий розвиток як гіперкапнії ($\text{PaCO}_2 > 45$ мм рт.ст.), так і гіпокапнії ($\text{PaCO}_2 < 35$ мм рт.ст.). Для ГДН характерним є розвиток респіраторного ацидозу ($\text{pH} < 7,35$) або алкалозу ($\text{pH} > 7,45$). Оскільки перевагу слід надавати динамічному дослідженню газового складу крові, то пульсоксиметрія як неінвазивний метод контролю є зручним у моніторингу рівня SaO_2 . Він дозволяє визначити адекватність транспорту кисню в тривалому динамічному дослідженні.

Доцільність і можливість здійснення стандартних лабораторних та інструментальних методів обстеження фонового захворювання, що викликало дихальну недостатність при ГДН визначається темпами її прогресування.

Диференціальна діагностика

При поєднанні гіпоксії із гіпокапнією на першій стадії розвитку ГДН хворі – бліді, збуджені, скаржаться на головний біль. Спостерігається підвищена вологість шкірних покривів, знижена температура тіла, ціаноз слизових оболонок і нігтьових лон. Артеріальний тиск підвищений (особливо діастолічний), тахікардія. Для другої стадії характерним є сплутаність свідомості, агресивність, рухові збудження (інколи судоми), виражений ціаноз, стійка артеріальна гіпертензія, неконтрольований сечовипуск та акт дефекації. На третій стадії у хворого – судоми, розширені зіниці, синюшність і мраморність шкіри, критичне зниження артеріального тиску, аритмічний пульс і без своєчасного надання ефективної допомоги настає смерть.

При поєднанні гіпоксії із гіперкапнією на першій стадії ГДН хворі – ейфоричні, скаржаться на безсоння, багато розмовляють, мова уривчаста. Шкіра гаряча, гіперемійована, рясне потовиділення. Артеріальна й венозна гіпертензія, стійка тахікардія, гіперсаливація та бронхіальна гіперсекреція. На другій стадії ці порушення прогресують, хворі недооцінюють важкості свого стану, збуджені, інколи навіть безпричинно веселі. Шкіра синюшно-багряна й вкрита рясним потом. Для третьої стадії характерною є ацидотична кома. Зіниці спочатку звужуються, а потім швидко розширюються, арефлексія, ціаноз. Артеріальний тиск понижений, пульс аритмічний і без своєчасного надання ефективної допомоги настає смерть.

Лікування

Усі методи лікування ГДН за їх спрямованістю розділяються на:

- ліквідацію причини, що призвела до розвитку ГДН;
- підтримку прохідності дихальних шляхів;
- нормалізацію транспорту кисню;
- максимально можливе зниження навантаження на апарат дихання.

Швидка та ефективна ліквідація причини, що призвела до розвитку ГДН є основою успіху лікування такої категорії пацієнтів. Залежно від причини може бути використаний дуже широкий спектр лікувальних заходів. Прикладом є, скажімо, видалення стороннього предмета чи трахеостомія при механічній обструкції верхніх дихальних шляхів, дренажування плевральної порожнини при розвитку пневмотораксу чи плевриту, тромболітична терапія при тромбоемболії легеневої артерії, антибіотикотерапія при інфекціях трахеобронхіального дерева, пневмоніях тощо. Трахеостомія звичайно показана й хворим із необхідністю здійснення респіраторної підтримки більше 10-14 діб. У низці випадків прохідність дихальних шляхів може бути забезпечена тільки за допомогою ендотрахеальної інтубації. Інтубація трахеї є найбільш ефективним способом захисту дихальних шляхів хворого від аспірації, дозволяє усунути механічну обструкцію верхніх дихальних шляхів та є способом зв'язку хворого з контуром респіратора при здійсненні респіраторної підтримки. Для підтримки прохідності дихальних шляхів може використовуватись й ефект створення позитивного тиску в дихальних шляхах як на вдиху, так і видиху при спонтанному диханні хворого (continuous positive airway pressure – CPAP), так і при проведенні респіраторної підтримки – позитивний тиск наприкінці видиху (positive end-expiratory pressure – PEEP). Важливе значення для забезпечення належної прохідності дихальних шляхів має застосування бронходилататорів і мукорегуляторів. Киснева

терапія є одним із основних методів терапії ГДН. Абсолютними показаннями для її здійснення є рівень $\text{PaO}_2 \leq 55$ мм рт.ст. і $\text{SaO}_2 \leq 88\%$. Метою кисневої терапії є їх корекція та досягнення значень $\text{PaO}_2 = 60-70$ мм рт.ст. і $\text{SaO}_2 = 90-93\%$. Поліпшення транспорту кисню може бути досягнуте за рахунок використання деяких лікарських середників (інгаляційний оксид азоту, препарати сурфактанту), певного положення хворого (прональна позиція, положення на здоровому боці), оптимізації серцевого викиду та гематокрита. Респіраторна підтримка (штучна вентиляція легенів) є одним із найбільш важливих методів лікування ГДН. Вона здатна забезпечувати ефективне зниження навантаження на апарат дихання та корекцію порушень оксигенації. Зниження навантаження на апарат дихання може бути досягнуто за допомогою інгаляції геліюксу (суміш гелію з киснем із вмістом гелію від 60 до 80%). Така суміш має значно нижчу щільність порівняно з повітрям або киснем, що дозволяє знизити опір потоку в дихальних шляхах й, відповідно, величину роботи та ризик стомлення дихальної мускулатури. Крім того, зниження опору потоку в дихальних шляхах призводить до зменшення перепадів внутрішньогрудного тиску і, таким чином, забезпечує корекцію гемодинамічних порушень. Важливим є підвищення комплайенсу легенів і грудної клітки, що забезпечується застосуванням діуретиків при набряку легень, евакуацією повітря та рідини із плевральної порожнини, розправлення ателектазів тощо.

Література

1. Адроге Горасио Дж. Дыхательная недостаточность. / Горасио Дж. Адроге, Мартин Дж. Тобин. – М.: «Медицина», 2003. – 511 с.
2. Левитэ Е.М. Дыхательная недостаточность. / Е.М. Левитэ. – МОЦ АРТ, 2009. – 160 с.
3. Руководство по клинической физиологии дыхания. / Под ред. Л.Л. Шика, Н.Н. Канаева. - Л.: Медицина, 1980. - 376 с.
4. Сливинський П. Дыхательная недостаточность. // В кн.: «Оценка функции легких при заболеваниях легких». – Варшава, 2008. – С. 206-229. / Перевод с польского языка монографии: Ocena czynności płuc w chorobach układu oddechowego/pod red.Janusza Kowalskiego, Antoniego Koziorowskiego, Leszka Radwana. – Wyd.1. – Warszawa:Wydawnictwo Medyczne Borgis, 2004. – 392 s.

ACUTE RESPIRATORY FAILURE

M.I. Dzeman

Summary

Present standpoint of acute respiratory failure etiopathogenesis, clinic, differential diagnosis and treatment are submitted in the article.

Keywords

Acute respiratory failure, clinic, differential diagnosis and treatment.

**В.І. Петренко
Г.В. Радиш**

**Національний медичний
університет імені
О.О.Богомольця**

УДК 616.24-002-06

СУЧАСНІ АСПЕКТИ ВИЯВЛЕННЯ ТА ДІАГНОСТИКИ ТУБЕРКУЛЬОЗУ: ЗНАЧЕННЯ ЗАГАЛЬНО-ЛІКАРНЯНОЇ МЕРЕЖІ

Резюме

Працівники первинної медико-санітарної допомоги відіграють важливу роль у боротьбі з туберкульозом, сприяючи вчасному виявленню хворих, адже несвоєчасне виявлення хворих із бактеріовиділенням є епідемічною небезпекою та сприяє розповсюдженню інфекції. Інтеграція первинної ланки охорони здоров'я та спеціалізованих протитуберкульозних закладів є запорукою зменшення тягаря туберкульозу в країні.

Ключові слова

Туберкульоз, методи виявлення, діагностика, загальна лікарська мережа, первинна медико-санітарна допомога.

Боротьба з туберкульозом (ТБ) є досі серйозною проблемою, особливо для країн східної Європи, Прибалтики та СНГ, як зазначають експерти ВООЗ [1]. Для ефективного запобігання туберкульозу необхідна добре налагоджена координація в системі охорони здоров'я, що включає поєднання визнаної міжнародної стратегії та заходів щодо укріплення й підтримання загального здоров'я, профілактики, виявлення й лікування захворювання, а також спільна участь працівників різних ланок і рівнів системи охорони здоров'я.

Хоча діагностику та лікування хворих на туберкульоз проводить спеціалізована протитуберкульозна служба, медпрацівники первинної медико-санітарної допомоги (ПМСД), з якими хворий контактує в першу чергу, беруть участь у своєчасному виявленні й направленні на лікування хворих на ТБ і, таким чином, можуть значною мірою сприяти зниженню наслідків від захворювання на туберкульоз.

Своєчасне та ефективне виявлення туберкульозу є особливо важливим, адже хворі, які не пройшли лікування, залишаються джерелом інфекції, у той час як вже через 2 тижні ефективної антимікобактеріальної терапії 80% хворих стають незаразними [20]. Згідно з рекомендованими ВООЗ, цілями в рамках стратегії «Зупинимо туберкульоз» для зменшення передачі *Mycobacterium tuberculosis* (мікобактерія туберкульозу, МБТ) щонайменше до 40% необхідно забезпечити експрес-діагностику 70% випадків із позитивним мазком мокротиння та ефективне лікування 85% з них [17].

Значення первинної медико-санітарної допомоги в боротьбі з туберкульозом. У багатьох країнах Європейського регіону, у тому числі й в

Україні, традиційна «вертикальна» система спеціалізованої протитуберкульозної служби часто недостатньо повно взаємодіє із закладами первинної ланки охорони здоров'я, хоча протитуберкульозна допомога та первинна медико-санітарна допомога є взаємозалежними.

Виявлення туберкульозу серед дорослих, дітей і підлітків є важливою складовою роботи установ загальної лікувальної мережі. Хоча повний спектр протитуберкульозної допомоги включає заходи, які виходять за рамки обов'язків фахівців ПМСД, інформація про ці заходи може бути корисною, оскільки вона підвищує загальний рівень знань про туберкульоз і формує цілісне поняття про забезпечення протитуберкульозної допомоги.

Роль працівників ПМСД у наданні протитуберкульозної допомоги є особливо важливою, оскільки при першому зверненні за медичною допомогою більшість хворих на туберкульоз потрапляють на прийом до загальної лікарської мережі. Це перша сходинка в контакт між хворим, його сім'єю, населенням у цілому та національною системою охорони здоров'я.

Виявлення туберкульозу в лікувально-профілактичних закладах загально-лікарняної мережі може бути активним і пасивним. Активний метод передбачає ініціативу з боку медичної служби та включає масові профілактичні огляди через флюорографію в дорослих і туберкуліодіагностику в дітей до 14 років.

Обов'язковій скринінговій флюорографії підлягають особи, які контактують із хворими на активний туберкульоз (фтизіатри, члени сімей хворих на туберкульоз) та особи, що знаходяться в місцях

Таблиця 1. Групи ризику захворюваності на туберкульоз

Дорослі	Діти
Контакти з хворими на ТБ	
Сімейні та побутові	Сімейні
Професійні	
Нозокоміальні	
Пенітенціарні, СІЗО	
Соціальні групи ризику	
Мігранти, біженці, переселенці	Діти із таких сімей
Алкоголіки, наркомани, безробітні	
Особи, які перебувають або звільнилися з пенітенціарних установ	
Особи без визначеного місця проживання	
Із малозабезпечених сімей (дохід нижче прожиткового мінімуму на члена сім'ї)	
Медичні групи ризику	
Пацієнти з професійними захворюваннями легень	Із ознаками підозрілими на туберкульоз (кашель, дефіцит маси тіла; втомлюваність; лихоманка; пітіння вночі),
	Пацієнти, що часто хворіють на ГРЗ (понад 4 рази на рік)
	Із віражем туберкулінових проб та наростаючими туберкуліновими реакціями
	Лімфаденопатія невстановленого ґенезу
Хворі на цукровий діабет, ВІЛ-інфіковані	
Хворі, які постійно приймають глюкокортиккоїди, цитостатики	

Таблиця 2. Декретовані контингенти населення

Види професійної діяльності:

- робота в організаціях харчової промисловості, молочних і роздаткових пунктах, базах і складах продовольчих товарів, де є контакт із харчовими продуктами в процесі їх виробництва, зберігання, реалізації, у тому числі робота по санітарній обробці й ремонту інвентарю, устаткування, а також робота, де є контакт з харчовими продуктами при транспортуванні їх на усіх видах транспорту;
- робота в організаціях громадського харчування, торгівлі, буфетах, харчоблоках, у тому числі й на транспорті;
- робота в освітніх організаціях;
- робота в дитячих і підліткових сезонних оздоровчих організаціях (табори відпочинку, трудові об'єднання школярів і учнів ПТУ);
- робота в дошкільних освітніх організаціях, будинках дитини, організаціях для дітей-сиріт і дітей, що залишилися без піклування батьків, освітніх організаціях інтернатного типу, оздоровчих освітніх організаціях тощо;
- робота в лікувально-профілактичних установах, організаціях, санаторіях, будинках відпочинку, пансіонатах, будинках-інтернатах тощо;
- робота в організаціях побутового обслуговування (бані, душові, перукарні);
- робота в басейнах, а також у водолікарнях;
- робота в готелях, гуртожитках, пасажирських вагонах (провідники);
- робота в організаціях медичної промисловості й аптечної мережі, пов'язана з виготовленням, фасуванням і реалізацією лікарських засобів;
- робота на водопровідних спорудах (підготовка води, обслуговування водопровідних мереж);
- робота в агропромисловому комплексі (переробка молока й виготовлення молочних продуктів).

позбавлення волі (двічі на рік), а також особи до 21 року в групах ризику захворюваності на туберкульоз і в декретованих контингентах (див. табл. 1, 2), особи із залишковими змінами після перенесеного туберкульозного процесу. Решта населення підлягає флюорографії 1 раз на 2 роки.

Пасивний метод виявлення туберкульозу або метод «за зверненням» відбувається при зверненні пацієнта за медичною допомогою з приводу розладів здоров'я (кашель, температура, біль у грудях, слабкість) і передбачає проведення подальшого обстеження з метою виключення туберкульозу.

Обов'язковий діагностичний мінімум при підозрі на туберкульоз в установах загальної лікувальної мережі (ЗЛМ) включає, окрім збору скарг та

анамнезу, проведення рентгенологічного обстеження органів грудної порожнини й трьохразове дослідження мокротиння на кислотостійкі бактерії (КСБ) або направлення в протитуберкульозний заклад (диспансер) для консультації фтизіатра та обстеження.

При виявленні рентгенологічних і клінічних ознак пневмонії лікарю первинної ланки охорони здоров'я рекомендовано провести неспецифічну антибіотикотерапію, уникаючи препаратів із протитуберкульозною дією (стрептоміцин, рифампіцин, фторхінолони).

Важливо пам'ятати, що попри свою зручність рентгенологічний метод не підтверджує туберкульозну етіологію будь-якої виявленої аномалії в легенях, а для діагностики туберкульозу у ВІЛ-

інфікованих є надзвичайно ненадійним. Практичний досвід і численні дослідження виявили відсутність чітких радіологічних ознак туберкульозу, які б не спостерігались при інших захворюваннях [13]. Таким чином, самостійне використання радіологічних методів може призводити до гіпердіагностики туберкульозу, тому потребує поєднання з лабораторною діагностикою.

Найширше для виявлення туберкульозу використовується мікроскопія мазку мокротиння чи іншого патологічного матеріалу. Проте, на сьогоднішній день цей швидкий (2 години) та дешевий метод має відому низку недоліків [4].

Так, для отримання позитивного результату аналізу необхідно аби в 1 мл матеріалу було щонайменше 5-10 тис. бактерій, що значно обмежує чутливість методу, особливо на початкових стадіях захворювання. Низька чутливість (35-70%) методу у ВІЛ-позитивних осіб, дітей і при позалегеновому ТБ призводить до помилкових негативних результатів. Також варіабельність результатів залежить від кваліфікації виконавця, якості обладнання та навантаження на лабораторію.

Методика потребує повторного дослідження, що затримує постановку діагнозу й часто призводить до того, що багато хворих не завершують діагностику. Бактеріоскопічне дослідження також не дозволяє визначити медикаментозну чутливість, що дуже важливо в умовах високої поширеності первинної резистентності. Для покращення якості методу, а саме для збільшення швидкості виконання та чутливості, існують сучасніші методики, наприклад, використання флуоресцентної мікроскопії.

Мікроскопія виявляє інфекційно найнебезпечніших хворих, які потребують негайного лікування, і тому є достатньо специфічним методом для країн з високим поширенням ТБ.

Виявлення латентного туберкульозу в лікувально-профілактичних закладах загальної лікарської мережі. Проведення щорічної туберкулінодіагностики (ТД) серед дитячого населення в лікувально-профілактичних установах ЗЛМ є необхідним не тільки для відбору контингентів для ревакцинації БЦЖ, але й для виявлення латентної туберкульозної інфекції (ЛТБІ), як групи ризику по захворюваності на туберкульоз.

ЛТБІ – інфікування МБТ за відсутніх клінічних, бактеріологічних або радіологічних ознак або симптомів активності процесу, стану, коли адаптивна імунна система хворого здатна контролювати мікроорганізм, але не здатна його усунути [5]. Діагностика ЛТБІ є важливою складовою ліквідації ТБ [1]. При ЛТБІ виникає безсимптомна інфекція, при якій неможливо виявити МБТ або відсутній стерилізуючий ефект імунної системи. Проте, хоча при ЛТБІ МБТ за визначенням не піддається виявленню, постановка діагнозу базується на виявленні імунної відповіді організму на інфекцію [7].

ТД використовується для діагностики ЛТБІ вже понад сто років, адже є дешевою і простою у виконанні. Проте метод не рекомендується для діагностики активного захворювання, оскільки має чутливість лише 70-85% та може супроводжуватися хибно негативними результатами у ВІЛ-інфікованих (50%) та хибно позитивними результатами при активному ТБ (25%). Крім того, вакцинація БЦЖ ускладнює інтерпретацію ТД [18].

Проблему виключення хибно позитивних результатів ТД вдалося вирішити з впровадженням препарату діаскінтест (Російський НДІ Московської Медичної Академії ім. І.М. Сеченова), який є рекомбінантним білком, що продукується генетично модифікованою культурою *Escherichia coli* BL21(DE3)/pCFP-ESAT, та містить два зв'язаних між собою антигени – CFP10 та ESAT6, які присутні у вірулентних штаммах мікобактерій, у тому числі *M.tuberculosis* та *M.bovis*. Ці антигени відсутні в штаммах БЦЖ *M.bovis*, що дозволяє значно підвищити специфічність методу ТД.

Діагностика туберкульозу в протитуберкульозних закладах. Метою протитуберкульозних закладів є подальша діагностика туберкульозу у виявлених осіб із підозрою на недугу.

«Золотим стандартом» діагностики активного туберкульозного процесу залишається культуральне дослідження. Серед культуральних методів важливе місце поряд зі стандартними (на щільних яєчних та агарових – Левенштейна-Йенсена та Мідлбрук 7Н10/7Н11, і рідких синтетичних середовищах – Мідлбрук 7Н9) зайняли автоматизовані методики: на щільних – DioTK (Salubris), на рідких поживних середовищах – Bactec 460 (Becton Dickinson), MGIT 960 (Becton Dickinson), MB/BacT (bioMérieux), SeptiChek-AFB (Becton Dickinson), ESP Culture II System (Trek Diagnostics) [3, 9].

Проте, попри свою більшу чутливість (10-100 бактерій на 1 мл матеріалу), що дозволяє виявити МБТ у 80% випадків зі специфічністю 98%, вирощування та виявлення МБТ триває 1-8 тижнів. Таким чином, навіть при використанні рідкої культури потрібно багато часу для того, щоб виявити ТБ і при позитивному результаті – визначити стійкість до препаратів першого ряду.

Головних недоліків традиційної прямої мікроскопії (чутливість і специфічність є доволі низькими) та культурального дослідження (надто повільно, щоб допомогти лікарю в прийнятті рішення) не має новий мікроскопічний метод виявлення медикаментозної чутливості (ММВМЧ, англ. MODS – Microscopic-Observation Drug Susceptibility assay).

Порівняно з ефективністю культурального дослідження в пацієнтів із та без ВІЛ-інфекції при підозрі на ТБ використання автоматизованого культурального методу ММВМЧ виявляє кращу чутливість (97,8% порівняно з 89% та 84% відповідно), дозволяє швидше отримати позитивний

результат (на 6 та 19 днів відповідно) та результати тесту медикаментозної чутливості, у тому числі тесту на штами мультирезистентного туберкульозу (МРТБ) (на 15 та 61 день відповідно) [8]. ММВМЧ є відносно простим у виконанні, його результат легко інтерпретувати, він дешевий, що робить його потенційно цікавим. Метод використовували для тестування дітей, пацієнтів із ВІЛ-інфекцією та при туберкульозному менінгіті [8].

Нещодавно з'явилися нові розробки – молекулярні методи виявлення туберкульозу на основі ампліфікації нуклеїнових кислот (ТАНК), які полягають у декодуванні геному МБТ [6, 11, 16]. Найпоширенішими методиками є полімеразно-ланцюгова реакція (ПЛР), транскрипційно опосередкована ампліфікація (ТОА) та ампліфікація із заміщенням ланцюгів (АЗЛ).

Ці методики є високоспецифічними (98-100%), високочутливими (10 бактерій на 1 мл матеріалу), швидкими (2,5-3,5 години) та дозволяють досліджувати будь-який біологічний матеріал (кров, лімфа, кістковий мозок, ліквор, сеча, бронхіальний аспірат і лаважна рідина) з низьким ризиком контамінації.

Останнім упровадженням молекулярної діагностики стала методика ПЛР у реальному часі на основі платформи Xpert MTB/RIF, яка базується на гібридизації ампліфікованих нуклеїнових кислот із подальшим флуоресцентним маркуванням ДНК-ділянок і моніторингом усередині ДНК-ампліфікаторів. Специфічність методу становить 100%, у той час як чутливість коливається в межах 71-98% і може залежати від нерівномірності розподілу бактерій у матеріалі. У вересні 2010 року Консультативна група ВООЗ зі стратегічних та технічних питань у сфері туберкульозу визнала цей метод тестом першого ряду для осіб із підозрою на МРТБ або ВІЛ-асоційований ТБ і тестом для подальшої оцінки в пацієнтів із негативним результатом мікроскопії [24].

Можливість швидко виявити МБТ дають також немоллекулярні індикаторні системи з використанням бактеріофагів – тест-система FastPlaque (Biotec Laboratories Ltd., Іпсвіч, Великобританія) – комерційна методика, що базується на здатності МБТ підтримувати ріст бактеріофагів (віруси, які інфікують МБТ), кількість яких залежить від кількості життєздатних МБТ і визначається за допомогою мікобактерій, що швидко ростуть (*M. smegmatis*). Тест дозволяє отримати результати протягом 48-72 годин і не потребує спеціального обладнання. Чутливість методу складає 75% підтверджених культурою випадків, 50-65% у негативному за мікроскопією мазка матеріалі та 70% випадків із клінічним діагнозом ТБ, специфічність – 98,7, 98,0 і 99,0% відповідно [9]. Удосконаленням методики стало використання мікобактеріофагів із генами-репортерами люциферази, яка базується на біolumінесценції, що дає змогу за

2-4 дні виявити резистентність до протитуберкульозних препаратів із чутливістю та специфічністю методу вище 95%.

Перспективи виявлення латентної туберкульозної інфекції. Альтернативою ТД став новий клас методів *ex vivo*, які визначають γ -інтерферон, що вивільнився з сенсibilізованих Т-клітин після стимуляції антигенами МБТ – тести виявлення цитокінів, а саме тест вивільнення γ -інтерферону (ТВГІ) [19].

ТВГІ порівняно з ТД є швидким у виконанні (48 годин), виявляє більшу специфічність (>93%) та чутливість (83-100%), кращу кореляцію з маркерами контакту з МБТ в умовах низької захворюваності, вищу прогностичну цінність прогресування до активного ТБ при негативному та позитивному результаті тесту, меншу перехресну реактивність внаслідок вакцинації БЦЖ [10, 15]. За рахунок використання специфічних білкових антигенів, які секретує МБТ, закодovаних у ділянці RD-1, який відсутній у штамі БЦЖ або у більшості НТМБ, ТВГІ теоретично є більш специфічним, ніж ТД [8, 12].

Використання ТВГІ на інших біологічних матеріалах, де сконцентровані специфічні Т-клітини, – дослідження промивних вод бронхоальвеолярного лаважу, плеврального випоту та ліквору показало високу специфічність порівняно з мікроскопією, культуральними та молекулярними методами [8].

Крім описаних вище переваг, ТВГІ має недоліки – високу вартість й обмеження у використанні при підозрі на активний туберкульоз.

Можливим підходом є визначення кількості так званих багатофункціональних CD4-Т-лімфоцитів. Якщо ці клітини фенотиповані відповідно до їхніх поверхневих клітинних маркерів і вироблення цитокіну, вони асоціюються зі стадіями захворювання при інших хронічних інфекціях, наприклад, при ВІЛ-інфекції. Було показано, що відносні зміни в кількості цих клітин пов'язані з мікобактеріальним навантаженням при активному ТБ, а їх застосування для диференціації ЛТБІ від активного процесу вивчається [8].

Також вивчається можливість використання генної експресії в якості діагностичного тесту та диференціації стадій захворювання: виявлено гени, які потенційно здатні вирізнити пацієнтів з активною формою ТБ, осіб із латентною інфекцією й тих, хто раніше отримував протитуберкульозне лікування (ген-393, ген-86) [8]. Альтернативним методом є вивчення генної експресії в клітинах, стимульованих специфічними антигенами МБТ, що дозволяє відрізнити осіб із латентною інфекцією від пацієнтів із активним ТБ. Аналогічно, визначення відношення між експресією рівнів IL-4 та його варіанту сплайсингу IL-4d2 виявило кореляцію зі ступенем захворювання, отже зміни в цьому відношенні можуть вказувати на зміни в кількості бактерій [8].

Висновки

Значення працівників первинної медико-санітарної допомоги в боротьби з туберкульозом важко переоцінити, адже саме вони забезпечують своєчасне виявлення хворих і направлення їх на лікування, таким чином сприяючи зменшенню смертності, поширеності інфекції, а також

попереджаючи виникнення хіміорезистентного туберкульозу. Упровадження та широке використання рекомендованої ВООЗ стратегії по боротьбі з туберкульозом у первинній ланці охорони здоров'я сприятиме не лише виліковуванню хворих на туберкульоз, але й зменшенню тягаря туберкульозу в країні й у світі загалом.

Література

1. Ахамед Н., Юрасова Е., Залескис Р., Гржемска М., Райшман Л.Б., Мангура Б.Т. Краткое руководство по туберкулезу для работников первичной медико-санитарной помощи. – Всемирная организация здравоохранения. Европейское региональное бюро. – 2004. – 61 с.
2. Барбова А.Ф. Порівняльний аналіз сучасних бактеріологічних і деяких генетичних методів діагностики туберкульозу, легеневої хвороби, ВІЛ-інфекції. – 2010. – №2(02). – С.24-28.
3. Журило О.А., Барбова А.І., Миронченко С.В., Пустовалова А.В. Сучасні методи бактеріологічної діагностики туберкульозу і визначення медикаментозної стійкості збудника до антимікобактеріальних препаратів // Укр. пульмонолог. журн. – 2009. – №1. – С.8-12.
4. Петренко В.І. Методи виявлення туберкульозу: минуле та сучасне. До 130-річчя від дня відкриття збудника туберкульозу Робертом Кохом // Туберкульоз, легеневої хвороби, ВІЛ-інфекція. – 2012. – №1(8). – С.18-26.
5. Петренко В.І., Тодоріко Л.Д., Варченко Ю.А., Негря Г.Ф., Радий Г.В. Латентна туберкульозна інфекція // Туберкульоз, легеневої хвороби, ВІЛ-інфекція. – 2011. – №2(5). – С.52-55.
6. Boehme C.C., Nabeta P., Hillemann D. et al. Rapid molecular detection of tuberculosis and rifampin resistance // N. Engl. J. Med. – 2010. – 363. – P.1005-1015.
7. Broekmans J.F., Migliori G.B., Rieder H.L. et al. European framework for tuberculosis control and elimination in countries with a low incidence. Recommendations of the World Health Organization (WHO), International Union Against Tuberculosis and Lung Disease (IUATLD) and Royal Netherlands Tuberculosis Association (KNCV) Working Group // Eur. Respir. J. – 2002. – 19. – P.765-775.
8. Centis R., D'Ambrosio L., Migliori G.B. Control and elimination of tuberculosis: do we only need new diagnostics? // ERS Buyers' guide. – 2011. – P.104-111.
9. Diagnostics for tuberculosis : global demand and market potential / TDR, FIND SA. // World Health Organization on behalf of the Special Programme for Research and Training in Tropical Diseases. – 2006. – 205 p.
10. Diel R., Goletti D., Ferrara G. et al. Interferon- γ release assays for the diagnosis of latent Mycobacterium tuberculosis infection: a systematic review and meta-analysis // Eur. Respir. J. – 2011. – 37. – P.88-99.
11. Dorman S.E. New diagnostic tests for tuberculosis: bench, bedside, and beyond // Clin. Infect. Dis. – 2010. – 50. – Suppl. 3. – P.173-177.
12. Mori T., Sakatani M., Yamagishi F. et al. Specific detection of tuberculosis infection: an interferon-gamma-based assay using new antigens // Am. J. Respir. Crit. Care Med. – 2004. – 170. – P.59-64.
13. Nyboe J. Results of the international study on x-ray classification // Bulletin of the International Union of Tuberculosis. – 1968. – №41. – P.115-124.
14. Onozaki I., Raviglion M. Stopping tuberculosis in the 21st century: goals and strategies // Respiriology. – 2010. – 15. – P.32-43.
15. Pai M., Zwerling A., Menzies D. Systematic review: T-cell-based assays for the diagnosis of latent tuberculosis infection: an update // Ann. Intern. Med. – 2008. – 149. – P.177-184.
16. Palomino J.C. Molecular detection, identification and drug resistance detection in Mycobacterium tuberculosis // FEMS Immunol. Med. Microbiol. – 2009. – 56. – P.103-111.
17. Raviglion M.C., Uplekar M. WHO's new Stop TB Strategy // Lancet. – 2006. – 367. – P.952-955.
18. Rieder H.L. Epidemiologic basis of tuberculosis control. International Union Against Tuberculosis and Lung Disease. – Paris, 1999.
19. Sester M., Sotgiu G., Lange C. et al. Interferon- γ release assays for the diagnosis of active tuberculosis: a systematic review and meta-analysis // Eur. Respir. J. – 2011. – 37. – P.100-111.
20. Styblo K., Meijer J., Sutherland I. The transmission of tubercle bacilli. Its trend in a human population. Tuberculosis Surveillance Research Unit Report No. 1 // Bull. Int. Union. Tuberc. – 1969. – 42. – P. 5-104.
21. Use of tuberculosis interferon-gamma release assays (IGRAs) in low- and middle-income countries: policy statement / World Health Organization. – 2011. – 62 p.
22. World Health Organisation. Commercial serodiagnostic tests for diagnosis of tuberculosis: Expert Group meeting report, 22 July 2010. WHO, Geneva, 2011. WHO/HTM/TB/2011.14
23. World Health Organisation. Commercial serodiagnostic tests for diagnosis of tuberculosis: policy statement. WHO, Geneva, 2011. WHO/HTM/TB/2011.5
24. World Health Organisation. Strategic and Technical Advisory Group For Tuberculosis (STAG-TB), Report of the Tenth Meeting, 27-29 Sept 2010, WHO, Geneva, 2010. WHO/HTM/TB/2010.18 P.28.

CURRENT ISSUES ON DIAGNOSIS AND EVALUATION OF TUBERCULOSIS: ROLE OF GENERAL MEDICAL NETWORK

V.I. Petrenko, H.V. Radysch

Summary

Workers of primary health care play an important role in the fight against tuberculosis, assisting timely tuberculosis case detection, as the late detection of the smear positive cases presents epidemic danger and enables spreading of infection in society. Integration of primary healthcare and specialized tuberculosis establishments is the guarantee of efficiency of measures on diminishing tuberculosis burden in the country.

Keywords

Tuberculosis, evaluation methods, diagnostics, general medical network, primary health care.

Л.В. Журавльова
О.М. Кривоносова

Харківський національний
медичний університет

УДК 616.24-002-07-085

КЛЮЧОВІ ПИТАННЯ ФАРМАКОТЕРАПІЇ ХВОРИХ НА НЕГОСПІТАЛЬНУ ПНЕВМОНІЮ

Резюме

У статті розглянуто зміни в клінічній картині сучасних хворих на негоспітальну пневмонію. Проведено детальний аналіз існуючих підходів до діагностики та лікування цього контингенту хворих. Зроблено висновок про те, що особливості лікарського менеджменту потребують чітких дій лікаря-інтерніста, який дозволить запобігти розвитку ускладнень.

Ключові слова

Негоспітальна пневмонія, діагностика, лікування.

Нині діагностика й лікування пацієнтів із захворюваннями органів дихання є значною проблемою сучасної охорони здоров'я. Це обумовлено їх широкою розповсюдженістю при наявності тенденції до сповільненої маніфестації. За останній час змінилася етіологія та симптоматика пневмоній, погляди на деякі ключові питання її діагностики, класифікації та лікування.

У США щорічно діагностується 3-4 млн випадків захворювання, із яких більше ніж 900 тисяч лікуються стаціонарно, причому в 60 тисяч хворих, що були госпіталізовані, ця патологія є безпосередньою причиною смерті [3]. У країнах Євросоюзу кількість хворих на негоспітальну пневмонію протягом року перевищує 4,2 млн. осіб [1].

Найбільше практичне значення має розподіл пневмонії на негоспітальну та нозокоміальну. Єдиним критерієм розподілу є те оточення, в якому розвинулась пневмонія.

Виділяють “малі” та “великі” критерії тяжкого перебігу пневмонії [4].

“Малі” критерії: частота дихання 30 на 1 хв і більше; порушення свідомості; SaO_2 менше 90% (за даними пульсоксиметрії), парціальна напруга кисню в артеріальній крові (PaO_2) нижче 60 мм рт. ст.; систолічний артеріальний тиск нижче 90 мм рт. ст.; двобічне або багаточасткове ураження легень, порожнини розпаду, плевральний випіт.

“Великі” критерії: потреба в проведенні штучної вентиляції легень; швидке прогресування вогнищево-інфільтративних змін в легенях – збільшення розмірів інфільтрації більше ніж на 50% протягом найближчих 2 діб; септичний шок або необхідність введення вазопресорних препаратів протягом 4 годин і більше; гостра ниркова недостатність (кількість сечі менше

80 мл за 4 години або рівень креатиніну в сироватці крові вище 0,18 ммоль/л, або концентрація азоту сечовини вище 7 ммоль/л (азот сечовини = сечовина (ммоль/л) / 2,14) за відсутності хронічної ниркової недостатності.

Про тяжкий перебіг пневмонії свідчить наявність у хворих не менше двох “малих” або одного “великого” критерію, кожен з яких достовірно підвищує ризик розвитку летального кінця. У таких випадках рекомендується невідкладна госпіталізація хворих у відділення анестезіології та інтенсивної терапії.

За сучасними уявленнями діагностика негоспітальної пневмонії ґрунтується на виявленні загальних (слабкість, адинамія, зниження апетиту, лихоманка) і локальних респіраторних (кашель, виділення мокротиння, задишка, біль у грудях) симптомів, а також фізикальних даних (притуплений або тупий перкуторний звук, ослаблене або жорстке бронхіальне дихання, фокус дзвінких дрібнопухирцевих хрипів та/або крепітації) [5]. Вираженість цих ознак залежить від стану пацієнта на початку захворювання, тяжкості перебігу захворювання, об'єму та локалізації ураження легеневої паренхіми, віку, наявності коморбідної патології. Весь цей симптомокомплекс не є специфічним для пневмонії, але достатній для встановлення попереднього клінічного діагнозу.

Однак близько у 20% хворих об'єктивні ознаки пневмонії можуть відрізнитись від типових або ж бути відсутніми. В осіб старших вікових груп або при неадекватній імунній відповіді в картині захворювання на передній план можуть вийти сплутаність свідомості, загострення чи декомпенсація супутніх захворювань, відсутність лихоманки [6].

Клінічний перебіг негоспітальної пневмонії за

останні роки помітно змінився. Вважається, що від 5% до 15% негоспітальних пневмоній викликаються *Chlamydia pneumoniae*, а в період епідемії цей показник може становити 25%, летальність при яких становить 9,8% [1].

Найважливішим діагностичним дослідженням хворих на пневмонію є рентгенографія органів грудної клітки, яку необхідно виконувати у двох проекціях (задньопередня та бокова) із метою підвищення інформативності цього методу обстеження [7]. Діагностика пневмонії практично завжди передбачає виявлення вогнищево-інфільтративних змін у легенях у поєднанні з відповідною симптоматикою інфекції нижніх дихальних шляхів. Цінність цього дослідження полягає ще й у можливості проведення диференціальної діагностики з іншими захворюваннями. Ступінь вираженості рентгенологічних змін (поширеність інфільтрації, наявність або відсутність плеврального випоту, порожнини розпаду) відповідає ступеню тяжкості перебігу захворювання й може бути критерієм при виборі антибактеріальної терапії. Проведення додаткових рентгенологічних досліджень (рентгенотомографії, комп'ютерної томографії — КТ) є доцільним для диференціальної діагностики при ураженнях верхніх часток легень, лімфатичних вузлів, середостіння, при зменшенні об'єму частки легені, у разі припущення абсцедування, а також за неефективності попередньої антибактеріальної терапії.

Мікробіологічне дослідження при пневмонії спрямоване на виявлення збудника захворювання в матеріалі, отриманому з вогнища інфекції. Матеріал для дослідження необхідно збирати до початку антибактеріальної терапії.

Стандартними методами дослідження є бактеріоскопія пофарбованих за Грамом мазків мокротиння та засів мокротиння, яке отримане при глибокому відкашлюванні [8]. Проведення цих досліджень є обов'язковим при лікуванні хворих із тяжким перебігом пневмонії й факультативним — при нетяжкому перебігу захворювання.

Перед початком мікробіологічного дослідження мокротиння необхідно провести бактеріоскопію мазків, пофарбованих за Грамом. За наявності в мазках менше 25 лейкоцитів та більше 10 епітеліальних клітин у полі зору (при дослідженні не менше 8-10 полів зору при малому збільшенні подальше дослідження є недоцільним, оскільки в такому випадку з високою вірогідністю можна стверджувати, що матеріал, який вивчають, є вмістом ротової порожнини. Виявлення у мазках значної кількості грамнегативних або грампозитивних мікроорганізмів із типовою морфологією (грампозитивні ланцетовидні диплококи — *Streptococcus pneumoniae*; скупчення грампозитивних коків у вигляді грон — *Staphylococcus aureus*, грамнегативні кокобацили — *Haemophilus influenzae*) може бути орієнтиром

у виборі препаратів для призначення емпіричної антибіотикотерапії. Діагностичну цінність результатів мікробіологічного дослідження мокротиння оцінюють як високу, якщо кількість виявленого в ньому потенційного збудника захворювання становить 10^6 колонієутворювальних одиниць (КУО)/мл або більше. Інтерпретацію результатів бактеріоскопії та засіву мокротиння слід проводити з урахуванням клінічних даних.

У пацієнтів із тяжким перебігом пневмонії обов'язковим є проведення також мікробіологічного дослідження крові (необхідно взяти 2 зразки венозної крові з різних вен із інтервалом 10 хв і більше) [9].

У разі тяжкого перебігу захворювання та неможливості отримати придатні для дослідження зразки мокротиння, за підозри на туберкульоз легень при відсутності продуктивного кашлю, за наявності «обструктивної пневмонії» на тлі бронхогенної карциноми, при аспірації чужорідного тіла в бронхи й т.п. слід застосувати інвазивні методи діагностики: фібробронхоскопію з міні-БАЛ або «захищеною» браш-біопсією слизової оболонки бронха, транстрахеальну аспірацію, трансторакальну біопсію та ін. Застосування інвазивних методів дослідження є доцільним у хворих, які перебувають на штучній вентиляції легень. Вимоги до транспортування та зберігання матеріалу, отриманого за допомогою інвазивного методу, такі самі як і для мокротиння. Первісну оцінку матеріалу проводять за даними аналізу мазка, пофарбованого за Грамом, однак мікробіологічне дослідження отриманого за допомогою інвазивного методу матеріалу слід проводити незалежно від його клітинного складу [10].

Слід відзначити, що, на думку більшості експертів, фібробронхоскопія не є рутинним діагностичним дослідженням у хворих на пневмонію і необхідність її проведення зумовлена клінічною доцільністю — для виключення локальної бронхіальної обструкції та отримання матеріалу з нижніх дихальних шляхів [10, 11].

Дані клінічного аналізу крові не дозволяють визначити потенційного збудника пневмонії. Однак лейкоцитоз вище $10\text{--}12 \times 10^9/\text{л}$ свідчить про високу ймовірність бактеріальної інфекції, а лейкопенія нижче 3-10% або лейкоцитоз вище $25 \times 10^9/\text{л}$ є несприятливими прогностичними ознаками. Біохімічні аналізи крові (функціональні тести печінки, нирок, глікемія тощо) не дають якої-небудь специфічної інформації, однак за наявності відхилень від нормальних значень свідчать про ураження ряду органів і систем, що має певне клінічне та прогностичне значення [9].

У пацієнтів з ознаками дихальної недостатності, що зумовлена поширеною пневмонією, розв'язком пневмонії на тлі хронічного обструктивного захворювання легень, необхідно визначати насиченість крові киснем або рівень газів артері-

альної крові. При цьому гіпоксемія при SaO_2 менше 90% або PaO_2 нижче 60 мм рт. ст. (при диханні кімнатним повітрям) є прогностично несприятливою ознакою та свідчить про необхідність лікування хворого в умовах стаціонару. Поширена практика дослідження газів у капілярній крові має відносну діагностичну цінність, погану відтворюваність і часто не відповідає реальному стану.

Серологічна діагностика негоспітальної пневмонії, що спричинена *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae* і *Legionella pneumoniae*, не розглядається як обов'язковий метод дослідження, оскільки, з урахуванням необхідності дворазового дослідження сироватки крові в гострий період захворювання та в період реконвалесценції – через декілька тижнів від початку захворювання, це переважно епідеміологічний, а не клінічний рівень діагностики.

Пропонують використовувати імунохроматографічний тест для визначення в сечі специфічного розчинного антигену *Legionella pneumoniae* (1-й серотип) при тяжкому перебігу пневмонії. Як перспективний додатковий метод розглядають також імунохроматографічний тест для визначення в сечі хворого антигену *Streptococcus pneumoniae*. В останні роки швидко розвивається новий метод діагностики інфекційних захворювань – полімеразна ланцюгова реакція (ПЛР). Цей метод може бути перспективним для виявлення таких збудників, як *Mycoplasma pneumoniae* і *Chlamydia pneumoniae*. Однак остаточне місце ПЛР у діагностиці негоспітальної пневмонії ще не визначено, тому вона не може бути рекомендована для впровадження в широку клінічну практику [5].

За наявності у хворого плеврального випоту та умов для безпечного проведення плевральної пункції (візуалізація на латерограмі рідини, яка вільно переміщується, із товщиною шару більше 1 см) слід проводити дослідження плеврального випоту із визначенням кількості лейкоцитів і лейкоцитарної формули, рН, активності лактатдегідрогенази, кількості білка, провести засів на виявлення аеробів, анаеробів і мікобактерій.

Діагноз негоспітальної пневмонії є визначенням за наявності у хворого рентгенологічно підтвердженої вогнищевої інфільтрації легеневої тканини та не менше 2 клінічних ознак із наведених нижче: гострий початок захворювання з температурою тіла вище 38 °C; кашель із виділенням мокротиння; фізикальні ознаки (притуплений або тупий перкуторний звук, ослаблене або жорстке бронхіальне дихання, фокус дзвінких дрібнопухирцевих хрипів та/або крепітації); лейкоцитоз (більше $10 \times 10^9/\text{л}$) та/або паличкоядерний зсув (більше 10%) [9].

За відсутності або неможливості отримання рентгенологічного підтвердження наявності вогнищевої інфільтрації в легенях діагноз негоспітальної пневмонії є неточним. Припущення про наявність негоспітальної пневмонії є мало-

ймовірним у хворих із лихоманкою, скаргами на кашель, задишку, виділення мокротиння та/або біль у грудях за відсутності фізикальних ознак і неможливості проведення рентгенологічного дослідження органів грудної клітини [10].

Відомо, що для об'єктивної оцінки тяжкості перебігу й прогнозу негоспітальної пневмонії доцільно застосовувати бальну оцінку факторів ризику летального кінця (за результатами дослідження the Pneumonia Patient Outcomes Research Team (PORT)), яка є найбільш поширеною та апробованою [9, 10].

За результатами численних клінічних рандомізованих досліджень, виділені 3 групи несприятливих прогностичних чинників ризику летального кінця у хворих на негоспітальну пневмонію [11]:

1. Основні: порушення свідомості; частота дихання 30 за 1 хв і більше; артеріальна гіпотензія (сistolічний артеріальний тиск нижче 90 мм рт. ст. та/або діастолічний артеріальний тиск 60 мм рт.ст. і нижче); азот сечовини вище 7 ммоль/л.

2. Додаткові: двобічне або багаточасткове ураження легень, порожнини розпаду, плевральний випіт (за даними рентгенологічного обстеження); гіпоксемія (SaO_2 менше 90% або PaO_2 нижче 60 мм рт.ст.).

3. Чинники, які були у хворого до початку захворювання: вік 50 років і старше; наявність супутнього захворювання (хронічне обструктивне захворювання легень, бронхоектатична хвороба, злоякісна пухлина, цукровий діабет, хронічна ниркова недостатність, застійна серцева недостатність, хронічне захворювання печінки, цереброваскулярне захворювання, алкоголізм, наркоманія).

Пацієнтів із наявністю одного з основних несприятливих прогностичних факторів слід госпіталізувати. Для пацієнтів, які мають прогностичні чинники інших груп, при вирішенні питання про місце (амбулаторно або в умовах стаціонару) та обсяг лікування (як хворих із нетяжким або тяжким перебігом пневмонії) слід виходити з позицій конкретної клінічної ситуації.

Наявність у пацієнтів двох або більше основних несприятливих прогностичних чинників свідчить про тяжкий перебіг захворювання та високий ризик летального кінця (23% – при 2-х чинниках, 33% – при 3-х), тому їх необхідно терміново госпіталізувати у відділення реанімації.

При розподілі хворих на пневмонію на групи враховують оцінки несприятливих прогностичних чинників (можливий летальний кінець або розвиток ускладнень захворювання), місце лікування хворого (в амбулаторних умовах, у відділенні загального профілю або у відділенні реанімації), наявність супутніх хронічних захворювань та інших модифікуючих чинників, що зумовлюють ймовірну наявність певних проблемних збудників пневмонії в дорослих. Останнє є найбільш актуальним для хворих, які потребують лікування у відділенні реанімації.

На сьогодні вважають можливим відмовитись від урахування віку хворого як однієї з класифікаційних ознак, оскільки вік пацієнта без супутніх захворювань мінімально позначається на етіології негоспітальної пневмонії. Однак, доцільно враховувати ряд модифікуючих чинників, які впливають на ризик появи окремих збудників негоспітальної пневмонії в дорослих: вік старше 65 років; терапія β -лактамами, яку проводили протягом останніх 3 місяців; алкоголізм, імунodefіцитні захворювання [12].

Появу грамнегативних ентеробактерій можуть зумовити: супутні серцево-судинні та бронхолегеневі захворювання; множинні супутні захворювання внутрішніх органів; антибактеріальна терапія, яку проводили з приводу інших захворювань; перебування в будинку для людей похилого віку.

Етіологічна значущість *Pseudomonas aeruginosa* значно зростає у разі: «структурних» захворювань легень (наприклад, бронхоектази, муковісцидоз); тривалого лікування системними глюкокортикоїдами (прийом преднізолону в дозі 10 мг/добу й вище); терапії антибіотиками широкого спектра дії більше 7 днів протягом останнього місяця; виснаження.

З урахуванням вищенаведених даних пропонується розподіляти всіх дорослих пацієнтів на чотири групи [10, 11].

До I групи відносять хворих на пневмонію з нетяжким перебігом, які не потребують госпіталізації, без супутньої патології та інших модифікуючих чинників. Найбільш часто збудниками в таких пацієнтів є *Streptococcus pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamidia pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* (як правило, у курців) та респіраторні віруси. У 30-50% пацієнтів збудника не визначають взагалі, тому проводити рутинну мікробіологічну діагностику недоцільно. До II групи відносять хворих на негоспітальну пневмонію з нетяжким перебігом, які не потребують госпіталізації, з наявністю супутньої патології (хронічне обструктивне захворювання легень, ниркова та серцева недостатність, цереброваскулярне захворювання, пухлина, цукровий діабет, хронічне захворювання печінки різної етіології, психічний розлад, алкоголізм) або інших модифікуючих чинників. Збудниками в цих хворих є *Streptococcus pneumoniae* (у тому числі антибіотикорезистентні штами), *Haemophilus influenzae*, *Staphylococcus aureus*. Слід враховувати й можливість грамнегативної інфекції: родини *Enterobacteriaceae* (*Escherichia coli*, *Klebsiella spp.*), особливо в людей похилого віку. Необхідно передбачити також ймовірність анаеробної інфекції за наявності пневмонії в осіб із несанованою порожниною рота, клініко-анамнестичними даними щодо неврологічних захворювань або порушеннями акту ковтання. Рутинна мікробіологічна діагностика в цих хворих також є малоінформативною й практично не впливає на вибір антибіотиків. Однак, у близь-

ко 20% хворих цієї групи можливе виникнення потреби в госпіталізації через неефективність амбулаторного лікування та/або загострення/декомпенсації супутніх захворювань. До III групи відносять хворих на пневмонію з нетяжким перебігом, які потребують госпіталізації в терапевтичне відділення за медичними (наявність несприятливих прогностичних чинників) показаннями. У пацієнтів цієї групи розвиток пневмонії може бути зумовлений *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, атипovими збудниками, грамнегативними ентеробактеріями.

У 10-40% хворих III групи нерідко виявляють «змішану» інфекцію (тобто поєднання типових бактеріальних та атипovих збудників). Така різниця в частоті виявлення збудників зумовлена особливостями мікробіологічних методів діагностики, які використовують різні дослідники. До IV групи відносять хворих із тяжким перебігом, які потребують госпіталізації у відділення реанімації та інтенсивної терапії. Спектр мікробної флори у таких пацієнтів включає *Streptococcus pneumoniae*, *Legionella spp.*, *Haemophilus influenzae*, грамнегативні ентеробактерії, *Staphylococcus aureus* та *Mycoplasma pneumoniae* (досить рідко). За наявності модифікуючих чинників збудником може бути *Pseudomonas aeruginosa*.

Відомо, що діагноз негоспітальної пневмонії — безумовне показання для застосування антибіотиків, які є основою лікування в таких хворих [11]. Антибактеріальне лікування необхідно починати одразу після встановлення діагнозу, особливо в тих пацієнтів, які потребують госпіталізації. Абсолютно неприйнятним є зволікання з терміновим призначенням антибіотиків пацієнтам із тяжким перебігом захворювання через відсутність результатів бактеріоскопії та посіву мокротиння, оскільки затримка введення першої дози антибіотика на 4 години й більше зумовлює значне підвищення ризику смерті таких хворих.

Із практичних міркувань розрізняють **емпіричну антибіотикотерапію** (якщо не визначено етіологію захворювання) та **антибіотикотерапію хворих зі встановленою етіологією**.

Оскільки на даний час не існує ефективних методів етіологічної експрес-діагностики пневмонії, у реальних умовах початкова етіотропна антибіотикотерапія практично завжди є емпіричною.

Антибіотики, які призначають для емпіричного лікування хворих на негоспітальну пневмонію, поділяють на препарати першого ряду (препарати вибору та альтернативні препарати) і другого ряду [13]. Після встановлення діагнозу розпочинають лікування препаратами вибору, а за неможливості їх призначення — альтернативними препаратами. У випадку неефективності препаратів першого ряду через 48-72 годин лікування призначають препарати другого ряду, в якості яких, за певних обставин, можуть бути використані альтернативні препарати.

Емпірична антибактеріальна терапія в амбулаторних умовах хворих на пневмонію I групи адекватний клінічний ефект дає при пероральному прийомі антибактеріального препарату (монотерапія!) [11, 14]. Як засіб вибору рекомендують амоксицилін (призначати ампіцилін всередину недоцільно через його низьку біодоступність) або макролід (азитроміцин, кларитроміцин, мідекаміцин, спіраміцин). *In vitro* амоксицилін не перекриває весь спектр потенційних патогенів, проте, за даними контрольованих клінічних досліджень, не виявлено достовірних відмінностей в ефективності лікування із застосуванням антибіотиків цих груп, а також окремих представників класу макролідних антибіотиків. За неможливості прийому хворим препарату вибору, призначають альтернативний препарат – респіраторний фторхінолон III-IV покоління.

У випадку неефективності амоксициліну через 48-72 годин лікування в якості препарату другого ряду призначають макролід або доксициклін. Це зумовлено їх високою активністю у відношенні до атипових збудників, які можуть бути найбільш ймовірною причиною невдалого лікування цим амінопеніциліном.

У випадку неефективності стартової антибіотикотерапії макролідом, препаратом другого ряду може бути амоксицилін або ж фторхінолон III-IV покоління [14].

У хворих II групи виражений клінічний ефект також можливий у разі перорального прийому антибіотика. Однак, оскільки збільшується ймовірність етіологічної ролі грамнегативних мікроорганізмів (у тому числі тих, що мають деякі механізми розвитку резистентності до антибіотиків), як засіб вибору рекомендують захищений амінопеніцилін (амоксицилін/клавуланова кислота) або цефалоспорин II покоління (цефуроксиму аксетил).

Альтернативною терапією може бути застосування фторхінолону III-IV покоління. За неможливості перорального прийому препарату або низького комплаєнсу призначають парентеральний антибіотик III покоління (краще цефтриаксон внутрішньом'язово, який можна застосувати 1 раз на добу).

У хворих II групи відсутність ефекту при лікуванні препаратами вибору може бути пов'язана з тим, що етіопатогенами пневмонії є атипові збудники. Тому на другому етапі антибіотикотерапії слід додати макролід до β-лактаму або ж замість такої комбінованої терапії призначити монотерапію фторхінолоном III-IV покоління.

Основними критеріями ефективності слід вважати зменшення вираженості інтоксикації та зниження температури тіла хворого, відсутність ознак дихальної недостатності. Якщо на початку лікування в пацієнта були відсутні ці прояви захворювання, слід орієнтуватися на його загальний стан та показники загального клінічного аналізу

крові (кількість лейкоцитів, ШОЕ). За наявності позитивної динаміки наведених показників продовжують призначену антибактеріальну терапію. Якщо в пацієнта зберігаються висока лихоманка та інтоксикація або симптоматика прогресує, то лікування слід вважати неефективним, антибактеріальний засіб замінити на антибіотик другого ряду й повторно визначити доцільність госпіталізації [11].

У пацієнтів із нетяжким перебігом негоспітальної пневмонії антибактеріальна терапія може бути завершена після нормалізації температури тіла протягом 3-5 днів. У таких випадках тривалість лікування складає, як правило, 7-10 днів. У разі отримання клінічних або епідеміологічних даних, які свідчать про мікоплазменну або хламідійну етіологію пневмонії, тривалість антибактеріальної терапії складає в середньому 10-14 днів. Якщо позитивного ефекту лікування досягнуто, у ці терміни заміна антибіотика є недоцільною.

Критерії достатності антибактеріальної терапії хворих на негоспітальну пневмонію: температура тіла нижче 37,5 °С, відсутність симптомів інтоксикації; відсутність ознак дихальної недостатності (частота дихання менше 20 за 1 хв); відсутність гнійного мокротиння; кількість лейкоцитів у крові менше $10 \times 10^9/\text{л}$, нейтрофільних гранулоцитів – менше 80%, юних форм – менше 6%; відсутність негативної динаміки за даними рентгенологічного дослідження [14].

Рентгенологічна динаміка відбувається більш повільно, ніж клінічна, тому дані контрольованого рентгенологічного дослідження легень не можуть бути беззаперечним критерієм для визначення тривалості антибактеріальної терапії. Однак у випадку тривалої наявності клінічної, лабораторної та рентгенологічної симптоматики пневмонії потрібно проводити диференціальну діагностику з такими захворюваннями, як емпієма плеври, рак легень, туберкульоз, застійна серцева недостатність тощо.

Емпірична антибактеріальна терапія в умовах стаціонару: госпіталізованим у терапевтичне відділення хворим на негоспітальну пневмонію III групи необхідно проводити комбіновану антибіотикотерапію з парентеральним використанням амінопеніциліну, переважно захищеного (амоксицилін/клавуланова кислота, ампіцилін/сульбактам), або цефалоспорину II-III покоління (цефуроксим, цефотаксим, цефтриаксон) у поєднанні з макролідом [15]. За відсутності порушень усмоктування в травному тракті макролід приймається перорально. За неможливості прийому хворим препарату вибору слід призначити фторхінолон III-IV покоління (монотерапія). У хворих цієї групи відсутність ефекту при лікуванні препаратами вибору може бути пов'язана з тим, що етіопатогенами пневмонії є грамнегативні ентеробактерії, які продукують β-лактамази розширеного спектру дії – інактиватори цих груп антибіотиків. У зв'язку з цим, на другому етапі антибіотикотерапії слід продовжити фторхі-

нолом III-IV покоління або ж карбапенемом.

Хворим IV групи слід невідкладно призначити антибактеріальну терапію, оскільки затримка призначення антибіотика навіть на 4 години достовірно підвищує ризик смерті таких пацієнтів. Для лікування хворих цієї групи, які не мають чинників ризику інфікування *Pseudomonas aeruginosa*, рекомендують внутрішньовенно вводити захищений амінопеніцилін (амоксацилін/клавуланова кислота, ампіцилін/сульбактам) або цефалоспорин III покоління (цефотаксим, цефтриаксон) у поєднанні із макролідом. В якості альтернативної терапії пропонують комбінацію фторхінолону III-IV покоління з β -лактамом. При легіонельозній пневмонії ефективним є поєднання макроліду з рифампіцином, а в якості альтернативної терапії рекомендують призначати фторхінолон III-IV покоління.

Для лікування хворих IV групи з наявністю чинників ризику інфікування *P. aeruginosa* необхідно призначати внутрішньовенно: антипсевдомонадний цефалоспорин III-IV покоління (цефтазидим, цефоперазон, цефепім) у поєднанні з аміноглікозидом і левофлоксацином або ципрофлоксацином. В якості альтернативної терапії пропонують цефалоспорин, активний у відношенні до синьогнійної палички (цефтазидим, цефоперазон, цефепім), у поєднанні з аміноглікозидом і макролідом [11, 15].

За неефективності антибактеріальної терапії необхідно додатково обстежити хворого для уточнення діагнозу або виявлення можливих ускладнень пневмонії. У хворих на негоспітальну пневмонію з тяжким перебігом і невстановленою етіологією тривалість антибіотикотерапії складає 10 днів. У цей термін звичайно відзначають зникнення лейкоцитозу. У разі отримання клінічних або епідеміологічних даних, які свідчать про мікоплазмену або хламідійну етіологію захворювання, тривалість антибактеріальної терапії складає, в середньому, 10-14 днів. При лікуванні хворих на пневмонію стафілокової етіології або такої, що зумовлена грамнегативними ентеробактеріями рекомендують проведення більш тривалої антибактеріальної терапії – від 14 до 21 днів, а

за наявності даних про легіонельозну етіологію захворювання – 21 день.

Продовження антибактеріальної терапії та перебування хворого в стаціонарі при збереженні окремих клініко-рентгенологічних або лабораторних ознак захворювання є не завжди доцільним. У більшості випадків ці симптоми пневмонії зникають самостійно або під впливом симптоматичного лікування. Тривалий субфебрилітет не є ознакою бактеріальної інфекції, а, ймовірно, проявом постінфекційної астеної хворого. Рентгенологічна динаміка відбувається більш повільно, ніж клінічна, тому дані контрольної рентгенографії легень не можуть бути беззаперечним критерієм для визначення тривалості антибактеріальної терапії. Лише в кожного 4-го пацієнта старшого віку за наявності супутніх захворювань та ускладненого перебігу негоспітальної пневмонії (вторинна бактеріємія), повне розсмоктування пневмонічної інфільтрації відзначається впродовж одного місяця.

У пацієнтів із ранньою (адекватною) клінічною «відповіддю» на призначену антибактеріальну терапію можлива заміна парентерального введення антибіотиків на пероральний прийом із подальшою випискою зі стаціонару.

Сучасний етап розвитку лікарського менеджменту хворих на негоспітальну пневмонію характеризується екобіологічними змінами взаємодії макро- та мікроорганізмів.

Значну роль відіграють імунodefіцитні стани, порушення пейзажу бронхопальмонарного дерева, шкідливі звички, забрудненість повітря. Діагностичні можливості з урахуванням клінічної картини пневмонії у великої частини хворих є запорукою швидкого та остаточного одужання. Таким чином, негоспітальна пневмонія, що має швидкозростаючу розповсюдженість, постійні зміни спектра збудників, потребує чітких дій лікаря-інтерніста. Це дозволить значно поліпшити наслідки та запобігти розвитку ускладнень дихальної, серцево-судинної та інших систем організму.

Література

1. Островський М.М. Особливості метаболізму оксиду азоту у хворих негоспітальною пневмонією на тлі ішемічної хвороби серця в залежності від верифікації *Chlamydophila pneumoniae* / М.М. Островський, О.І. Варунків // Укр. пульмонолог. журн. – 2010. – №3. – С. 27-29.
2. Феценко Ю.І. Негоспітальна пневмонія у дорослих (етіологія, патогенез, класифікація, діагностика, антибактеріальна терапія) [Матеріали III з'їзду фтизіатрів і пульмонологів України] / Ю.І. Феценко, О.Я. Дзюблик, О.О. Мухін // Укр. пульмонолог. журн. – 2003. – №2. – С. 18-31.
3. Рациональная диагностика и фармакотерапия заболеваний внутренних органов / Под ред. О.Я. Бабака // Справочник врача «Семейный врач, терапевт». - К.: ТОВ «Доктор-Медиа», 2009. – 586 с.

4. Наказ МОЗ України № 128 від 19.03.2007 "Про затвердження клінічних протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю "Пульмонологія".
5. Сергиенко Д.В. Негоспитальная пневмония, вызванная различными возбудителями: некоторые особенности диагностики и лечения // Рациональная фармакотерапия. – №3. – 2010. – С. 19-25.
6. Миленкович Б. Современные принципы диагностики и лечения негоспитальной пневмонии // Внутренняя медицина. – №2 (2). – 2007. – С. 13-21.
7. Палеев Н.Р. Болезни органов дыхания: Руководство для врачей / Н.Р. Палеев. – М.: Медицина, 2000. – 726 с.
8. Сильвестров В.П. Пневмония: исторические аспекты и современность // Тер. Архив. – 2003. – № 9. – С. 63-69.
9. Внебольничная пневмония у взрослых: практические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике. Пособие для врачей / А.Г. Чучалин и соавт. – 2010. – С. 25.
10. Пульмонология. Клинические рекомендации / под ред. А.Г. Чучалина. – М., «ГЭОТАР-Медиа», 2008. – 280 с.
11. Методичні рекомендації МОЗ України. Негоспітальна та нозокоміальна пневмонія у дорослих осіб: етіологія, патогенез, класифікація, діагностика, антибактеріальна терапія. – Київ, 2007.
12. Guidelines for the management of adult lower respiratory tract infections / M. Woodhead, F. Blasi, S. Ewig et al. // Eur. Respir. J. – 2005. – № 26. – P. 1138-1180.
13. Рєгєда М.С. Пневмонії. – Львів: Сполом, 2005. – 138 с.
14. Фещенко Ю.І., Дзюблик О.Я. Антибактеріальна терапія хворих на негоспітальну пневмонію в амбулаторних умовах // Укр. пульмонолог. журн. – 2006. – №1. – С. 5-8.
15. Фещенко Ю.І., Дзюблик О.Я. Антибактеріальна терапія хворих на негоспітальну пневмонію в стаціонарних умовах // Укр. пульмонолог. журн. – 2006. – №2. – С. 5-8.

THE KEY ISSUES OF PHARMACOTHERAPY OF PATIENTS WITH COMMUNITY-ACQUIRED PNEUMONIA

L.V. Zhuravlyova, E.M. Krivonosova

Summary

The article deals with changes in the clinical picture of patients with community-acquired pneumonia. It is made the detailed analysis of the existing approaches to the diagnosis and treatment of these patients. It is concluded that the peculiarities of medical management require precise actions of doctor-internist that can prevent the development of complications of the disease.

Keywords

Community-acquired pneumonia, diagnosis, treatment.

**Із Протоколу лікування дітей
з інфекціями сечової системи
й тубулоінтерстиційним
нефритом (Затверджено
наказом МОЗ України від
03.11.2008 № 627)**

ЛІКУВАННЯ ІНФЕКЦІЙ СЕЧОВОЇ СИСТЕМИ

5.1. Лікування циститу

5.1.1. Лікування циститу (категорії А, В)

Перший епізод циститу в дітей: протимікробна терапія протягом 5 діб (препарати першого вибору – фурамаг, сульфаме-таксозол/триметоприм (бісептол), фурагин, фурадонін, можлива профілактична терапія в дівчаток 1-3 місяці (одним із перелічених препаратів, але не тим, яким проводилось лікування або фітопрепаратом, наприклад, канефроном Н). Гострий цистит слід лікувати негайно для того, щоб уникнути можливих ускладнень. Парентеральне введення препаратів є невиправданим.

При рецидиві циститу: консультація гінеколога або уролога, мікційна цистограма, уретроцистоскопія, визначення збудників (*Ig Ureapl. Urealiticum, Chlamid. Trachomatis, Mycoplasma Genitalium, Hominis i Trichom. Vaginalis.*) Лікування протягом 7 діб, потім профілактичне лікування. Препарати першого вибору: перелічені вище уроантисептики або цефуроксим, цефіксим (цефікс), цефтібутен, цефподоксим. Для вагітних підлітків препаратами вибору є цефіксим, нітрофурантоїн, триметоприм – протягом 7 діб, фосфоміцин – протягом 3 діб, азитроміцин – одноразово з можливим поєднанням із фітотерапією (Канефрон Н).

Супроводжувальна терапія (при хронічному циститі): інстиляції за показаннями (після цистоскопії та уточнення ендоскопічних змін сечового міхура й діагностики внутрішньоклітинних збудників): димексид (3-15%) + антисептик, наприклад, ципрофлоксацин, левофлоксацин, гатифлоксацин (бігафлон), 50% декасан, діоксидин, водний розчин 0,02% хлоргексидину, ектирицид, метронідазол або 2% протаргол під контролем індивідуальної переносності препарату. Препарати першого вибору в лікуванні *Ureapl. Urealiticum* – рокситроміцин (кситроцин), кларитроміцин протягом 7-10 діб, *Chlamid. Trachomatis* – азитроміцин, левофлоксацин протягом 7 діб, *Mycoplasma Genitalium (Hominis)* – кситроцин, кларитроміцин, моксифлоксацин протягом 7 діб, *Trichom. Vaginalis* – орнідазол або наксоджин протягом 5-7 діб.

5.1.2. Лікування безсимптомної бактеріурії:

– вагітні – фосфоміцин 3 г одноразово протягом 1-3 днів, азитроміцин – одноразово, амоксицилін/клавуланат (при коковій флорі) або нітрофурантоїн протягом 7 днів;

– незакінчена інфекція або персистенція – згідно з антибіотикограмою із врахуванням необхідності інстиляцій сечового міхура.

5.1.3. Лікування ІСС без визначення топіки: протягом 7 днів цефалоспориної 2-3 генерації, наприклад, цефіксим (цефікс), цефподоксим, цефтібутен. Обструкція та дисфункція сечового міхура повинні бути діагностовані (виключені) спеціалістом. За наявності енурезу показано призначення антидіуретичного гормону (наприклад, мінірину) (А).

5.2. Лікування пієлонефриту

5.2.1. Антибактеріальна терапія (категорія А).

Основна терапія. Стартова емпірична терапія триває 10-14 діб. За відсутності результатів посіву сечі та антибіотикограми слід пам'ятати, що препарат емпіричної терапії повинен:

- діяти на збудника, що найчастіше зустрічається;
- не бути нефротоксичним;
- мати переважно бактерицидний ефект;
- створювати терапевтичні концентрації в нирковій паренхімі та сечі.

Препаратами першого ряду є

- цефалоспориної переважно III покоління (цефуроксим, цефтріаксон (бажано з сульбактамом), цефотаксим, цефтазидим, цефоперазон, цефіксим, цефтібутен); антибактеріальні препарати першого вибору для ступінчастої терапії однієї групи: цефотаксим (наприклад, клафоран), цефтріаксон, цефоперазон (наприклад, цефобід), цефтазидим (наприклад, фор-тум) 3-4 дні, а потім цефуроксим або цефексим (наприклад, цефікс) 7-10 діб (за наявності вагітності – усього 14 діб);
- «захиснені пеніциліни» (амоксицилін/клавулат, амоксицилін/сульбактам, наприклад, сульбактомакс);
- фторхінолони* 2-4 покоління (левофлоксацин, ципрофлоксацин, моксифлоксацин, гатифлоксацин) – *не рекомендується призначення дітям до 18 років через можливий вплив на формування кістково-хрящової системи, але застосовуються як препарати другого ряду при ускладненому пієлонефриті (ПН), виділенні *P.aeruginosa*, полірезистентних грампозитивних збудників, а також за життєвими показаннями.

Антибактеріальна терапія проводиться ступінчастим методом у стаціонарі (парентерально із переходом на прийом препаратів, можливо в межах однієї групи, *per os* після нормалізації температури), через рот – при амбулаторному лікуванні (із 2 місяця життя).

Застосовуються вікові дози з відповідною корекцією за наявності порушення функції нирок.

При збереженні інтоксикації, гіпертермії, сечового синдрому понад 3 доби проводять заміну препарату (бажано з урахуванням чутливості). До альтернативних препаратів відносять:

- цефалоспориної IV покоління (цефпіром, цефепім, цефокситин);
- комбіновані препарати: цефтріаксон/сульбактам (сульбактомакс), цефоперазон/сульбактам;
- аміноглікозиди (нетроміцин, амікацин, гентаміцин, тобраміцин).

Окрім того, виділяють антибактеріальні препарати резерву: карбапенеми (наприклад, іміпенем, меропенем), уейдопеніциліни (тикарцилін/клавулат, піперацилін/тазобактам), глікопептиди (наприклад, ванкомицин, таргоцид). При супутній урогенітальній інфекції використовуються відповідні препарати – орнідазол (наприклад, тіберал), нітроїмідазоли (наприклад, наксоджин), макроліди (рокситроміцин, азитроміцин, джозаміцин, кларитроміцин).

Комбінована антибактеріальна терапія призначається:

- при септичному перебігу захворювання;
- для розширення діапазону антимікробної дії, особливо за відсутності можливості визначення збудника;
- ПН, викликаному резистентними мікробними асоціаціями або урогенітальними інфекціями;
- полірезистентності збудника.

Для вагітних підлітків препаратами вибору є цефалоспорины 2-3 генерації, захищені амінопеніциліни, макроліди, аміноглікози (до 7 діб). Тривалість лікування – 14 діб (ПН розглядається як ускладнений процес).

Профілактична терапія (категорії А, В).

Застосовується як амбулаторний етап лікування (після прийому терапевтичних доз антибактеріальних препаратів) дітям молодшого віку, що вже мали епізод пієлонефриту, за наявності ризику розвитку рубців, при інфікованій сечокам'яній хворобі, при ризику рецидивів ІСС, хронічних ІСС, за наявності вроджених вад сечовивідної системи, супутній урогенітальній інфекції, нейрогенному сечовому міхурі, цукровому діабеті, тривалій іммобілізації. Препаратами вибору є фурамаг, сульфаметаксозол/триметоприм (бісептол), фурагін, фурадонін або канефрон Н. Крім останнього, усі перелічені препарати використовують однократно на ніч в 1/3-1/4 від добової дози протягом 3-6 місяців кожний із загальною тривалістю прийому до 2 років. Вагітним профілактичне лікування призначається канефроном Н, фурадоніном або цефалексином. Після трансплантації нирки показана профілактика бісептолом 1-2 мг/кг 6 місяців.

5.2.2. Посиндромна терапія (категорія В).

Лікування дегідратації здійснюється шляхом водного навантаження, дезінтоксикація виконується застосуванням дезінтоксикаційних препаратів (реосорбілакт, ксилат, ліпін). При відмові від перорального прийому рідини, ознаках дегідратації, значному інтоксикаційному синдромі проводиться інфузійне введення 5% розчину глюкози або фізіологічного розчину натрію хлориду.

При гіпертермії застосовуються жарознижувачі: парацетамол, німесулід (обережно, згідно з інструкцією).

У випадках больового синдрому призначаються антиспастичні препарати.

За необхідності – про-, пре- й симбіотики (йогурт, біоспорин, біфі-форм, фруктоза, лактоза, екстралакт, біфілакт-екстра, симбітер 1,2), а також антигістамінні та протигрибкові препарати.

Фітотерапія рекомендована фітоніринговими препаратами, наприклад, канефроном Н.

Інгібітори АПФ або блокатори рецепторів до ангіотензину II (БРА) призначаються при хронічному ПН для гальмування склеротичного процесу та антипротеїнуричної дії, використовуються еналаприл, лізиноприл, фозиноприл, моексиприл, спіраприл, ірбесартан, кандесартан, валсартан, епросартан, телмісартан.

5.2.3. Додаткові умови.

Режим фізичного навантаження. У періоді гіпертермії – ліжковий режим до зменшення симптомів інтоксикації, надалі – кімнатний режим, поступове включення лікувальної фізкультури.

У період ремісії – загальний режим за віком, з обмеженням тривалого ортостатичного навантаження, уникати переохолодження.

5.2.4. Дієтотерапія. Лікувальне харчування: стіл 5, при порушенні функції нирок – стіл 7а, 7. Обмеження солі – за наявності порушення функції нирок та/чи артеріальної гіпертензії. Обмеження м'яса – при порушенні функції нирок.

5.2.5. Вживання рідини. Рекомендовано водне навантаження з розрахунку 25-50 мл/кг/добу (достатність питного режиму оцінюється за величиною діурезу – 1,5-2 л) під контролем своєчасного опорожнення сечового міхура (не рідше 1 разу на 2-3 години). Прийом рідини може обмежуватись при порушенні функції нирок, артеріальній гіпертензії, обструктивних уropатіях. Питний режим включає чай, лужну мінеральну воду, чисту воду, компоти (із сухофруктів), молочні продукти, фітотерапію. При лужній реакції сечі показано збільшення кислих валентностей – морси, напої з журавлини, брусниці тощо.

5.2.6. Лікування вакцинами. При лікуванні осумкованих, відокремлених від оточуючих тканин, вогнищ бактеріовиділення застосовують аутовакцину (10-14 днів) разом із призначенням антибактеріальних препаратів за антибіотикограмою (до 10 діб), 2 курси. Окрім того, використовуються й офіційні вакцини (наприклад, урвакс, рибомуніл, бронхомунал) згідно з інструкцією.

Таким чином, для прикладу, лікування ПН у стаціонарі за схемою «3+» може бути таким:

1. Антибактеріальна терапія ступінчаста (наприклад, цефалоспорины II-III покоління (цефтріаксон/сульбактам (сульбакто-макс) 100 мг/кг/добу за 2 введення в/в 3 дні, потім цефікс 8 мг/кг/добу через рот 7 діб).
 2. Регідратація через рот і дезінтоксикація внутрішньовенно (реосорбілакт 5 мл/кг/добу за 2 введення).
 3. Жарознижувачі та протизапальні (за потребою): парацетамол 3-4 дні й німесулід – до 10 діб (дітям, старше 12 років).
«+» – запобігання рецидиву: профілактичне лікування фурамагом 25 мг на ніч протягом 3-6 місяців.
- Амбулаторно** (неважкий перебіг, не має дегідратації та гіпертермії): за схемою «2+»
1. Наприклад, цефікс один раз на добу протягом 10 діб або амоксицилін/клавуланат у суспензії двічі на добу протягом 10 діб через рот.
 2. Жарознижувачі та протизапальні (за потребою): парацетамол 3-4 дні та німесулід – до 10 діб (дітям старше 12 років).
«+» – запобігання рецидиву: профілактичне лікування фурамагом 25 мг на ніч протягом 3-6 місяців.

5.3. Інші ситуації.

Додаток 3. Фітотерапія.

Фітопрепарати, що застосовуються при мікробному запаленні сечових шляхів: канефрон Н, цистенал, уролесан, фітолізін, цистон.

Офіційні фітосуміші та лікувальні чаї, що застосовуються при мікробному запаленні сечових шляхів, не мають доказової бази, тому їх застосування є сумнівним. Очевидно, що перевагу слід віддавати фітоніринговим препаратам (канефрон Н).

Фітокомпоненти, які є ефективними при мікробному запаленні сечових шляхів: ортосифон, овес, березове листя та бруньки, буквиця лікарська, бузина (корінь, квіти), плоди глоду, грицики, кукурудзяні стовпчики, насіння льону, медунка лікарська, подорожник, спориш, ягоди та листя суніці, волошка, петрушка городня (насіння, коріння), брусниця, бурда, золотушник, лаванда колоскова, мучниця звичайна, шишки хмелю, ягоди ялівцю, листя чорної смородини.

Є.Х. Заремба
О.М. Голик
О.В. Заремба-Федчишин

Львівський національний
медичний університет
ім. Данила Галицького

УДК 616-035.1

КЛІНІЧНА ЕФЕКТИВНІСТЬ ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ НА АРТЕРІАЛЬНУ ГІПЕРТЕНЗІЮ: ФОКУС НА ПОКРАЩАННЯ ПРОГНОЗУ

Резюме

У статті наведено результати комплексного клініко-лабораторного дослідження 42 пацієнтів з артеріальною гіпертензією 1 та 2 ступеня. Виявлено додаткові чинники ризику в цієї групи хворих, такі як дисліпідемія, підвищення чинників запалення (С-реактивного протеїну, фібриногену). Встановлено, що комплексне лікування із застосуванням гіпотензивної терапії та гіполіпідемічних засобів у вигляді фіксованих комбінацій призводить до нормалізації виявлених порушень. Так, у хворих на артеріальну гіпертензію достовірно знизився рівень загального холестерину та холестерину ліпопротеїдів низької щільності. Достовірно зниження рівня С-реактивного протеїну та загального фібриногену, що спостерігалось після лікування, пов'язане з плейотропними ефектами статинотерапії та з впливом гіпотензивних засобів.

Ключові слова

Артеріальна гіпертензія, чинники ризику, дисліпідемія, гіпотензивне лікування, амлодипін, аторвастатин.

Основною метою лікування артеріальної гіпертензії (АГ) на сучасному етапі є максимальне зниження ризику розвитку серцево-судинних ускладнень і смерті [1, 7, 11]. Досягнення цієї цілі вимагає не лише зниження артеріального тиску (АТ) до цільових рівнів, але й корекції модифікованих чинників ризику, зокрема порушення ліпідного спектра крові. Результати багатьох популяційних досліджень свідчать про широку поширеність дисліпідемій серед хворих на АГ, що значно підвищує ризик коронарної та серцево-судинної смертності [3, 5, 8].

Вирішення проблеми лікування АГ та її ускладнень утруднюється через відсутність бажання лікуватися в частини хворих. Ефективність застосування комплексної терапії з використанням комбінації окремих засобів доведено у великих багатоцентрових дослідженнях [6, 8]. Важливим є безпека застосування, низька частота розвитку побічних ефектів, що особливо важливо для осіб похилого та старечого віку з характерною їм поліморбідністю.

Гіпотензивну терапію доцільно починати з найменшої дози гіпотензивного засобу (для зменшення ризику розвитку побічних ефектів). При неможливості досягнення повноцінного гіпотензивного ефекту для найбільш ефективного зниження АТ і покращання переносимості лікування проводять комбіновану терапію низькими та середніми дозами [6, 8]. Комбінована антигіпертензивна терапія має ряд переваг. При раціональ-

ному застосуванні декількох препаратів відбувається не сумація їх ефективності, а потенціювання дії [4, 9]. Це обумовлено тим, що різні класи антигіпертензивних лікарських засобів діють на різні ланки патогенезу АГ і доповнюють ефективність один одного. Раціональна комбінована терапія призводить до компенсації контррегуляторних механізмів, які включаються на початковому етапі призначення антигіпертензивних середників [8, 10]. Використання комбінації лікарських засобів у малих дозах мінімізує частоту побічних ефектів. Адекватний контроль за рівнем АТ при застосуванні декількох антигіпертензивних препаратів позитивно впливає на прогноз АГ [1, 5]. Доцільно комбінувати гіпотензивні середники з лікарськими засобами, що впливають на інші патогенетичні механізми та чинники ризику, зокрема гіполіпідемічними засобами [2, 7].

Мета дослідження – вивчення ефективності фіксованої низькодозованої комбінації S-амлодипіну та аторвастатину в лікуванні хворих на АГ різного ступеня.

Матеріали та методи

В основі дослідження лежить аналіз результатів комплексного клінічного та лабораторного обстеження 42 хворих на АГ I та II стадій 1 і 2 ступенів, які перебували на стаціонарному лікуванні в кардіологічному відділенні комунальної міської клінічної лікарні швидкої медичної допомоги міста Львова. Середня тривалість захворювання ста-

Таблиця 1. Показники ліпідного спектра крові у хворих на АГ у процесі лікування (M±s)

Показник	I група (n=22)		Δ, %	II група (n=20)		Δ, %
	перед лікуванням	після лікування		перед лікуванням	після лікування	
ЗХС, ммоль/л	6,28±0,85	5,84±0,62	7,0	6,46±0,93	5,07±0,44*	21,52
ХС ЛПВЩ, ммоль/л	0,98±0,26	1,07±0,18	8,41	1,01±0,24	1,2±0,14*	16,53
ХС ЛПНЩ, ммоль/л	3,81±0,98	3,32±0,65	12,86	3,95±0,98	3,06±0,63*	22,53
ХС ЛПДНЩ, ммоль/л	1,02±0,54	0,75±0,33	26,47	1,12±0,48	0,79±0,31*	29,46
ТГ, ммоль/л	2,25±0,95	1,84±0,52	18,22	2,22±0,92	1,69±0,72*	23,87

Примітки: 1. * - $p < 0,05$ – достовірність різниці між досліджуваними показниками перед і після лікування; 2. Δ- відсоток зміни показника порівняно з даними перед лікуванням

новила 12,4±3,5 років. Серед пацієнтів з АГ було 20 чоловіків (47%) та 22 жінки (53%), середній вік – 56,6±4,5. Переважали хворі віком від 30 до 59 років як серед чоловіків, так і серед жінок. Рандомізацію хворих на АГ проводили в порядку поступлення в стаціонар. В обстеження не включали хворих із вторинною АГ, онкологічними, інфекційними та бронхолегеневими захворюваннями, патологією ендокринної системи (зокрема цукровим діабетом), інфарктом міокарда та нестабільною стенокардією, гострим порушенням мозкового кровообігу, встановленими в анамнезі серцево-судинними захворюваннями (інфаркт міокарда, інсульт), хворих із важкою серцевою недостатністю (СН) – III-IV ФК за NYHA, важкими порушеннями ритму та провідності, нирковою та печінковою недостатністю.

Хворі були розподілені на дві групи залежно від тактики лікування. Групи були максимально репрезентативними за віком і статтю. Контрольна (I група хворих, 22 особи) отримувала гіпотензивну терапію S-амлодипіном 2,5 мг (Семлопін®). Основна (II група пацієнтів, 20 осіб) отримувала гіпотензивну терапію – фіксовану комбінацію S-амлодипіну та аторвастатину в дозі 2,5 мг і 10 мг (Амлостат®) відповідно. При недосягненні належного гіпотензивного ефекту через 2 тижні лікування хворим обох груп додатково призначали лізиноприл у дозі 10 мг. У багаточисельних дослідженнях (ALLHAT, TROPHY, STOP-2, HYVET, HOT-Study, APHAT та ін.) показано, що лізиноприл за ефективністю не поступається іншим гіпотензивним середникам [7].

Усім хворим проводили загальноклінічне обстеження, моніторування АТ, дослідження ліпідного спектра крові – загального холестерину (ЗХС), холестерину ліпопротеїдів низької щільності (ХС ЛПНЩ), ХС ліпопротеїдів дуже низької щільності (ХС ЛПДНЩ), ХС ліпопротеїдів високої щільності (ХС ЛПВЩ), тригліцеридів (ТГ), визначення рівня С-реактивного протеїну (СРП) та рівня загального фібриногену в плазмі крові. Рівень фібриногену є високодостовірним показником, який суттєво впливає на перебіг та ускладнення серцево-судинних захворювань (ССЗ).

Обстеження пацієнтів проводили перед лікуванням і через 4 тижні після проведеної терапії.

Клінічну ефективність оцінювали через 2 тижні проведеного лікування. Статистичну обробку отриманих результатів здійснювали на персональному комп'ютері з використанням програми Microsoft Office Excel 2007 і «Statistica 6.0». Кількісні ознаки в роботі наведені у вигляді M±s, де M – середнє значення, s – стандартне відхилення.

Отримані результати та їх обговорення. Додаткового застосування лізиноприлу потребували 10 хворих I групи та 8 пацієнтів II групи. У пацієнтів обох груп спостерігали порушення ліпідного обміну, що проявилось достовірним підвищенням рівня ЗХС, ХС ЛПНЩ, ЛПДНЩ та ТГ у порівнянні з нормальними показниками (табл. 1).

У частини хворих спостерігалось підвищення показників ХС ЛПДНЩ та ТГ. Згідно з класифікацією D. Fredrickson [2], цей вид дисліпідемій класифікується як IV клас і має доведену помірну атерогенність. Виявлено знижений показник ХС ЛПВЩ. Поєднання підвищеного рівня ХС ЛПДНЩ та ТГ і зниження кількості ХС ЛПВЩ характеризується високою атерогенністю, потребує підвищеної уваги та корекції. Достовірне підвищення ХС ЛПНЩ (3,88±0,97; $p < 0,01$) у пацієнтів обох груп, поряд із підвищенням ЗХС, вказує на наявність дисліпідемії IIб класу за класифікацією D. Fredrickson і свідчить про високу атерогенність цієї дисліпідемії. Достовірне зниження вмісту антиатерогенного ХС ЛПВЩ значно підвищує ризик розвитку атеросклеротичних ускладнень.

Після лікування відмічено різнонаправлені зміни виявлених порушених показників. Так, у пацієнтів II групи (основної) спостерігалось достовірне зниження ЗХС (5,07±0,44 проти 6,46±0,93; $p < 0,01$), тоді як у I групі зниження показника було недостовірним. Зниження рівня ХС ЛПНЩ спостерігалось в обох групах хворих (із 3,81±0,98 до 3,32±0,65 ($p > 0,05$) у I групі та з 3,95±0,98 до 3,06±0,63 – у II групі; $p < 0,01$) (табл. 1). Проте, у II групі додатковий прийом аторвастатину у вигляді фіксованої комбінації з амлодипіном сприяв достовірно швидшій нормалізації порушених показників ЗХС (у I групі знизився на 7,0% порівняно з 21,52% у II групі; рівень ХС ЛПНЩ у I групі знизився на 12,86% порівняно з 22,53% у II групі, $p < 0,01$). Аналогічна ситуація відбувалася з рівнем показників ТГ: у I групі зниження показника було недостовірним і скла-

Таблиця 2. Показники СРП та загального фібриногену в досліджуваних групах хворих у процесі лікування (M±s)

Показник	I група (n=22)		Δ, %	II група (n=20)		Δ, %
	перед лікуванням	після лікування		перед лікуванням	після лікування	
СРП, мг/л	5,46±0,7	4,4±0,67	19,41	5,77±0,66	3,56±0,45*	38,3
фібриноген, г/л	3,9±0,3	3,6±0,4*	7,69	3,8±0,4	3,4±0,7*	10,53

Примітки: 1. * - $p < 0,05$ – достовірність різниці між показниками перед і після лікування; 2. Δ - відсоток зміни показника порівняно з даними перед лікуванням

ло 18,22%, тоді як у II групі показник достовірно знизився на 23,87% ($p < 0,01$). Рівень ХС ЛПВЩ після лікування підвищився на 16,53% у II групі ($p < 0,01$), порівняно з 8,41% у I групі.

У хворих обох груп спостерігали достовірне підвищення рівня загального фібриногену (табл. 2). Це в першу чергу вказує на збільшення активності коагуляційного гомеостазу у хворих на АГ 1 та 2 ступеня. Проте, підвищення показника загального фібриногену, поряд із достовірним підвищенням СРП, слід розцінювати як чинники запалення, що, у свою чергу, є додатковим предиктором розвитку серцево-судинних ускладнень і вимагає підвищеної уваги та терапевтичної корекції (табл. 2).

Проведене лікування призвело до достовірної нормалізації даних показників в обох досліджуваних групах. Проте, у II групі хворих, які в комплексному лікуванні використовували аторвастатин покращання показників було більш вираженим. Рівень СРП знизився на 19,41% у I групі порівняно з 38,3% у II групі, загальний фібриноген зменшився на 7,69% у I групі порівняно з 10,5% у II групі ($p < 0,05$). Це підтверджує плейотропні ефекти застосованих препаратів, зокрема інгібітора АПФ лізиноприлу та гіполіпідемічного середника аторвастатину, їх здатність гальмувати процеси ате-

рогенезу за рахунок корекції ендотеліальної дисфункції, активації антиоксидантних механізмів, позитивного впливу на ліпідний обмін.

Висновки

1. У пацієнтів з АГ I та II ступеня виявлена атерогенна дисліпідемія, що на початкових етапах носить субклінічний характер, проте вимагає медикаментозної корекції. Застосування низьких доз ліпідознижуючих препаратів у комплексі з гіпотензивною терапією достовірно зменшують прояви дисліпідемії та покращують показники ліпідного спектра крові.

2. Підвищення рівня СРП і загального фібриногену, як прозапальних маркерів у плазмі крові хворих на АГ I та II ступеня, свідчить про наявність додаткових предикторів розвитку серцево-судинних ускладнень. Достовірне зниження рівня цих показників під впливом комплексного лікування із застосуванням низьких доз статинів підтверджують доцільність застосування цих засобів у цих хворих.

3. Використання фіксованої низькодозованої комбінації S-амлодипіну та аторвастатину (Амлостат®) зменшує ризик серцево-судинних ускладнень при АГ завдяки доведеній клінічній ефективності та досягнутій прихильності до лікування цієї групи хворих.

Література

1. Адзерихо И.Э. Артериальная гипертензия: упруго-эластические свойства крупных артериальных сосудов и эффективность антигипертензивной терапии / И.Э. Адзерихо // Медиц. новости. - 2010. - №10. - С.24-30.
2. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза / Рекомендации ВНОК. - М: 2009. - 80 с.
3. Карташова А. Субклинический атеросклероз. Что мы можем сделать на данном этапе / А. Карташова // Medicine review. - №3(03). - 2009. - С. 22-26.
4. Кремец К.Г. Эндотелиальная дисфункция и ее роль в патогенезе атеросклероза / К.Г. Кремец // Прак. ангиология. - 2009. - №34. - С. 45-49.
5. Кухарчук В.В. Дислипидемии и сердечно-сосудистые заболевания (часть I) / В.В. Кухарчук // Consilium Medicum. - 2010. - №1. - С. 20-24. *

CLINICAL EFFICACY IN PATIENTS WITH ARTERIAL HYPERTENSION: FOCUS ON IMPROVING FORECAST

Y.H. Zaremba, O.M. Holyk, O.V. Zaremba-Fedchychn

Summary

The paper presents the results of a comprehensive clinical and laboratory study of 42 patients with arterial hypertension of 1 and 2 degrees. The presence of additional risk factors in this group of patients, such as dyslipidemia, increased inflammatory factors (C-reactive protein, fibrinogen) has been discovered. It has been studied that combined treatment with the use of antihypertensive therapy and hypolipidemic drugs in the form of fixed combinations leads to normalization of violations found. Thus, in hypertensive patients, the total cholesterol and low density lipoprotein cholesterol has significantly decreased. Positive reduction in C-reactive protein and fibrinogen general observed under the influence of the treatment due to the pleiotropic effects of statin therapy and the influence of hypotensive drugs.

Keywords

Arterial hypertension, risk factors, dyslipidemia, hypotensive treatment, amlodipine, atorvastatin.

* Повний перелік літератури знаходиться в редакції

В.Е. Чешук
Г.А. Вакуленко
А.Н. Ключов
И.Б. Щепотин

Национальный медицинский
университет им. А.А. Богомольца
Киевский городской
клинический онкоцентр

УДК 618.19-006.6-053.9
-085.28-085.849.114

ЗНАЧЕНИЕ АДЬЮВАНТНОЙ ХИМИОЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ (РМЖ) В ВОЗРАСТЕ ПОСЛЕ 70 ЛЕТ С T2N1M0 СТАДИЕЙ

Резюме

В статье приведен анализ результатов лечения 151 пациентки с T2N1M0 стадией рака молочной железы в возрасте после 70 лет. Больные были поделены на 4 группы в зависимости от послеоперационного лечения: 1 – только гормонотерапия; 2 – химиотерапия и гормонотерапия; 3 – лучевая терапия и гормонотерапия; 4 – химиотерапия, лучевая и гормонотерапия. В результате 5-летнего периода наблюдения отмечено незначительную тенденцию к увеличению выживаемости в группах, в которых применили послеоперационную химиолучевую терапию. Осложнения и побочные явления от химиолучевой терапии не увеличивали смертности от сопутствующей патологии.

Ключевые слова

Рак молочной железы, лучевая терапия, химиотерапия.

Сегодня назначение адъювантной химиотерапии (АХТ) и лучевой терапии (ЛТ) у пациенток, страдающих РМЖ с метастазами в лимфатических узлах является общепринятым стандартом [1-4]. Однако остается открытым вопрос о соблюдении этого стандарта у пациенток в возрасте после 70 лет. Во всех рекомендациях указывают на необходимость индивидуализированного подхода с учетом сопутствующей патологии. Кроме анализа рецепторного статуса опухоли и определения варианта опухоли (люминальный, базальный, и HER-2/neu положительный) для выбора вида химиотерапии, альтернативного использования гормонотерапии и подключения таргетной терапии [5,6] важно обращать внимание на исполнительный статус пациентки (ИК-индекс Карновского, ECOG статус) и нарушения со стороны сердечно-сосудистой, дыхательной, мочевыделительной систем и др. [7-9]. Декомпенсация функционирования ряда органов и систем у пациенток пожилого возраста затрудняют проведение адъювантной химиолучевой терапии в ряде случаев.

В последних стандартах NCCN, ESMO нет указания на возрастные ограничения по поводу проведения адъювантной химиотерапии. Хотя предыдущие версии стандартов отмечали необходимость ограниченного назначения химио-

терапии в пожилом возрасте пациенток (после 70 лет). Конечно, возраст в каждом конкретном случае имеет относительное значение, определяющим фактором есть риск развития сердечно-сосудистых осложнений, нарушения мозгового кровообращения, тромбоэмболических осложнений, нарушения функции печени и почек. Как всегда идеальным является правило «золотой середины», когда вред исключается, а польза сохраняется.

Целью данного ретроспективного исследования было сравнить результаты лечения больных с T2N1M0 стадией в возрасте после 70 лет, с и без адъювантной химиотерапией и лучевой терапией.

Материалы и методы

Проведен анализ результатов лечения 151 пациентки с T2N1M0 стадией РМЖ в возрасте после 70 лет по материалам статистического отдела КГКОЦ за период с 2001 по 2005 год. Пациентки были распределены на четыре группы.

Первую группу (22 человека) составили пациентки, которым провели только хирургическое лечение. В эту группу вошли больные, которым из-за сопутствующей патологии, воздержались от назначения лучевой и химиотерапии.

Вторая группа (4) состояла из пациенток, которым хирургическое лечение комбинировали с послеопе-

рациональной химиотерапией. Лучевую терапию не назначали из-за различных послеоперационных осложнений (сером, краевые некрозы) на фоне сахарного диабета. В этой группе было 12 больных.

В третьей группе (81) были пациентки, которым мы провели хирургическое лечение с послеоперационной лучевой терапией. В этой группе проведение химиотерапии было нежелательным из-за наличия у больных сахарного диабета, хронического нарушения мозгового кровообращения, хронических заболеваний сердечно-сосудистой системы, печени и почек в стадии субкомпенсации.

Четвертую группу (44) формировали пациентки, которым были проведены все виды лечения в соответствии со стандартами, несмотря на возраст. Пациенткам проводили хирургическое лечение, химиотерапию и лучевую терапию.

Хирургическое лечение включало проведение стандартных методов оперативных вмешательств: секторальной резекции молочной железы с подмышечной лимфаденектомией, мастэктомии. Распределение по виду оперативного вмешательства не принималось во внимание, так как во всех случаях резекция была проведена в радикальном объеме и распределение в группах было равномерным с учетом вида операции.

Тоже относилось и к гормонотерапии. Последняя проводилась всем пациенткам, у которых была выявлена гормональная чувствительность – положительные рецепторы эстрогена и прогестерона в клетках опухоли. Основным и единственным видом гормонотерапии было назначение тамоксифена на 5 лет в дозе 20 мг в сутки.

Результаты

Результаты лечения пациенток при проведении описательной статистики представлены в табл. 1 и 2.

Как видно из представленных в табл. 1 результатов, наибольшая выживаемость была в группе 2, но малое количество наблюдений не позволяет их учитывать для сравнения. В других группах, где было примерно сопоставимое количество пациенток, сравнительный анализ показал, что в первой группе, где было проведено только хирургическое лечение с гормонотерапией выживаемость была самая низкая 36,36% в сравнении с 3 и 4 группами где в дополнение к хирургическому лечению применили лучевую и химиотерапию.

При рассмотрении причины смертности – от продолжения болезни или от неонкологических причин (например, сердечно-сосудистых болезней) было выявлено, что общая и онкологическая смертность была соответственно наивысшей в 1-й группе, причем от сопутствующей патологии погибли 27,27%, почти половина всех умерших больных в этой группе (63, 64). Видимо, по составу эту группу составляли пациентки с наиболее декомпенсированными состояниями функции органов и систем. Для сравнения 5-ти летней выживаемости в зависимости от вида лечения было применено критерии хи-квадрат Пирсона с поправкой Йетса. Результаты сравнения указаны в табл. 3.

Учитывая тот факт, что у нас проведено 6 сравнений, то для того чтобы избежать эффекта множественных сравнений уровень значимости для каждого сравнения (в соответствии с методологией, предложенной Бонферрони) нужно уменьшить в 6 раз и он соответственно будет составлять $0,05/6 = 0,0083$. Это означает, что статистически значимых различий между видами лечения, выявлено не было.

Заключение

Полученные результаты могут только указывать на невыраженную тенденцию к увеличению

Таблица 1. Результаты анализа методами описательной статистики выживаемости пациенток в зависимости от вида лечения

Группы	Группа 1		Группа 2		Группа 3		Группа 4	
	N	%	N	%	n	%	N	%
Живы в течение 10-летнего периода наблюдения	8	36,36	4	80,00	38	46,91	20	45,45
Умерли	14	63,64	1	20,00	43	53,09	24	54,55
Всего	22	100	5	100	81	100	44	100

Таблица 2. Результаты анализа методами описательной статистики 10-летней выживаемости пациенток в зависимости от вида лечения и погибших не от прогрессии основного заболевания

Группы	Группа 1		Группа 2		Группа 3		Группа 4	
	N	%	N	%	n	%	N	%
Живы 10 лет	8	36,36	4	80,00	38	46,91	20	45,45
Умерли	14	63,64	1	20,00	43	53,09	24	54,55
В том числе на фоне не онкологических причин	6	27,27	0	0	12	14,81	7	15,9
Всего	22	100	5	100	81	100	44	100

Таблиця 3. Результати спареного сравнения по виду лечения с использованием критерия хи-квадрат Пирсона с поправкой Йетса

Види лечения, которые сравниваются		Результаты сравнения	
Терапия 1	Терапия 2	χ^2 Пирсона с поправкой Йетса	p-значение
Хирургия и гормонотерапия	Хирургия, гормонотерапия и химиотерапия	0,011	0,916
	Хирургия, гормонотерапия и лучевая терапия	0,010	0,980
	Хирургия, гормонотерапия, химиотерапия и лучевая терапия	0,025	0,875
Хирургия, гормонотерапия и химиотерапия	Хирургия, гормонотерапия и лучевая терапия	0,001	0,974
	Хирургия, гормонотерапия, химиотерапия и лучевая терапия	0,020	0,877
Хирургия, гормонотерапия и лучевая терапия	Хирургия, гормонотерапия, химиотерапия и лучевая терапия	0,019	0,891

выживаемости при применении всего комплекса методов лечения – хирургии с лучевой терапией, химиотерапии и гормонотерапии. Отсюда вывод, что возраст не является помехой для проведения

всего комплекса специальных методов лечения РМЖ, ограничивать их применение может наличие выраженной сопутствующей патологии.

Литература

1. Goldhirsch A. et al. Thresholds for therapies: highlights of the St Gallen International Expert Consensus on the primary therapy of early breast cancer 2009.// *Ann. Oncol.* 20, 1319-1329 (2009).
2. A. Goldhirsch J.N. Ingle R.D. Gelber A S. Coates B. Thuillier J. H. J. Senn. Thresholds for therapies: highlights of the St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2009// *Annals of Oncology*.-doi:10.1093/annonc/mdp322
3. S. Aebi1, T. Davidson, G. Gruber, F. Cardoso. Primary breast cancer: ESMO Clinical Practice. Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up// *Annals of Oncology* 22 (Supplement 6): vi12–vi24, 2011.:10.1093/annonc/ mdr371.
4. Breast Cancer. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology, Version 1. 2012.
5. Oakman C., Santarpia L. & Di Leo, A. Breast assessment tools and optimizing adjuvant therapy.// *Nat. Rev. Clin. Oncol.* 7, 725–732 (2010).
6. Berry D.A. et al. Estrogen-receptor status and outcomes of modern chemotherapy for patients with node-positive breast cancer.// *JAMA*- 295, 1658–1667 (2006).
7. Mook S. et al. The 70-gene prognosis-signature predicts disease outcome in breast cancer patients with 1–3 positive lymph nodes in an independent validation study.// *Breast Cancer Res. Treat.* 116, 295–302 (2009).
8. Saghathian M. et al. Combining genomic profiling (70 Gene-Mammprint) with nodal status allows to classify patients with primary breast cancer and positive lymph nodes (1-9) into very distinct prognostic subgroups that could help tailor treatment strategies.// *Cancer Res.* 69 (Suppl. 3), a102 (2009).
9. Philippe L. Bedard; Fatima Cardoso Can Some Patients Avoid Adjuvant Chemotherapy for Early-stage Breast Cancer?// *Nat Rev Clin Onc.* 2011;8(5).

VALUE ADJUVANT CHEMORADIATION THERAPY IN THE COMPLEX TREATMENT OF PATIENTS WITH BREAST CANCER AFTER THE AGE OF 70 YEARS WITH T2N1M0 STAGE

V.E. Tsheschuk, G.A. Vakulenko, A.N. Klusov, I.B. Tshopotin

Summary

The role of adjuvant chemotherapy and radiotherapy in combine treatment of older (after 70 years old) patients with T2N1M0 stage breast cancer.

Authors has assessed the results of treatment 151 elderly patients with T2N1M0 stage breast cancer. These patients were divided on four groups. In the first group was hormoneotherapy after surgery, in the second group was chemotherapy and hormoneotherapy, in the third group – hormoneotherapy and radiotherapy after surgery and in the fourth group was chemotherapy, radiotherapy and hormoneotherapy after surgery. It has been observed that 5 year survival was insignificantly higher in the fourth group of patients. The adverse events and adverse reactions after chemotherapy and radiotherapy did not impact on common mortality.

Keywords

Breast cancer, chemotherapy, radiotherapy.

Н.Б. Губергриц
Н.В. Беляева

Донецкий национальный
медицинский университет

УДК 616.153.915-008.61-085.355-036.8

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЛИПОВОЙ КИСЛОТЫ В ЛЕЧЕНИИ ЛИПИДНОГО ДИСТРЕСС-СИНДРОМА

Резюме

В статье изложены современные представления о липидном дистресс-синдроме, его патогенезе, органах-мишенях. Проанализированы терапевтические возможности препарата липоевой кислоты – Диалипона. Авторы представили также результаты собственного исследования эффективности Диалипона у больных с липидным дистресс-синдромом, включающим неалкогольный стеатогепатит, стеатопанкреатит, атеросклероз, ожирение.

Ключевые слова

Липидный дистресс-синдром, неалкогольная жировая болезнь печени и поджелудочной железы, дислипотеинемия, органы-мишени, Диалипон®.

Липидный дистресс-синдром (ЛДС) — системная патологическая реакция организма на основе нарушений липидного обмена в виде патобиохимических и патоморфологических процессов, выходящих за рамки органа-мишени, способствующая возникновению новых или прогрессированию имеющихся заболеваний [17, 18].

Понятие «стресс» определил физиолог Ганс Селие. Стресс — это общая реакция организма на различные внешние раздражители, сопровождающаяся выбросом в кровь биологически активных веществ. В зависимости от реакции организма различают эустресс — нормальный физиологический ответ, направленный на сохранение жизни, и патологическую реакцию на раздражители — дистресс, сопровождающийся не только гиперергическим поступлением в плазму крови избыточного количества биологически активных веществ, но и появлением новых патологических компонентов, способствующих возникновению или прогрессированию патологических состояний (заболеваний) [18, 4, 15]. При дистресс-синдроме в системный дисметаболический процесс вовлекается весь организм. Тяжесть состояния пациента обусловлена общими нарушениями и нарушениями функций конкретных органов-мишеней. Органами-мишенями при ЛДС являются артерии, печень, поджелудочная железа (ПЖ), желчный пузырь, внепеченочные желчные пути, кишечник, матка, ЛОР-органы, кожа. Соответственно, при ЛДС развиваются атеросклероз, неалкогольная жировая болезнь печени и ПЖ, холестероз

желчного пузыря, билиарных сфинктеров (сфинктера Одди), липоматоз илеоцекального клапана, миома матки, ангиогенные кохлео-вестибулярные расстройства, ксантомы и ксантелазмы [17, 18, 25, 4, 15, 26, 23].

ЛДС формируется на фоне нарушений липидного метаболизма — гипер- и/или дислипотеинемии. Липидный состав крови всегда изменен на фоне микробиологических нарушений в кишечнике. Микроорганизмы пищеварительного тракта вмешиваются в холестериновый метаболизм, воздействуя непосредственно на ферментные системы клеток хозяина, участвующие в рециркуляции желчных кислот и синтезирующие эндогенный холестерин. Усиленное размножение бактерий в тонкой кишке приводит к повышенной деконъюгации связанных желчных кислот и образованию их токсичных эндогенных солей, нарушающих микроциркуляцию в стенке кишки и увеличивающих всасывание практически всего пула желчных кислот с последующим их поступлением в печень. Уменьшается синтез желчных кислот в гепатоцитах, повышается содержание холестерина в плазме крови в связи с отсутствием потребностей для его использования в синтезе желчных кислот. Нарушается природный механизм холестеринового гомеостаза — энтерогепатическая циркуляция желчных кислот, формируется дислипотеинемия. При нарушении энтерогепатической циркуляции желчных кислот и синдроме избыточного бактериального роста в тонкой кишке в печень с кровью поступает повы-

шенное количество эндотоксина грамотрицательной микрофлоры. В результате происходит депрессия ретикулоэндотелиальной системы печени, активизация ряда цитокиновых каскадов, перекисного окисления липидов, подавление антиоксидантной защиты организма. Создаются дисметаболические условия для реализации холестериновой агрессии в органах-мишенях и формирования ЛДС [17, 18, 25, 4, 15, 19].

Лечение ЛДС должно включать ряд направлений (рис. 1). Как видно из алгоритма, приведенного на рис. 1 лечение ЛДС включает хирургическую блокаду энтерогепатической циркуляции желчных кислот. Обычно применяют операцию парциального илеошунтирования [24, 22].



Рисунок 1. Алгоритм лечения ЛДС (по В.А. Петухову, 2003 [3] с изменениями и дополнениями Н.Б. Губергриц)

Консервативная блокада подразумевает применение вазелин-пектиновой эмульсии ФИШант-С. В тонкой кишке под воздействием температуры тела эмульсия распадается на вазелиновое масло и пектин. Вазелиновое масло, образуя слой на слизистой подвздошной кишки, временно блокирует обратное всасывание желчных кислот (на 24-26 часов), прерывая их энтерогепатическую циркуляцию. Эффект ФИШант-С по эффективности сходен с илеошунтированием и статинами [12, 18, 22]. Для коррекции кишечного дисбиоза, мальассимиляции нутриентов в алгоритм лечения введены Дуфалак и Креон [19]. При абдоминальной боли показан Дуспаталин.

Так как одним из наиболее выраженных поражений органов-мишеней является неалкогольная жировая болезнь печени и ПЖ, то больным показаны гепатопротекторы, обладающие способностью уменьшать выраженность жировой дистрофии органов и имеющие антиоксидантные свойства. Учитывая, что при ЛДС развивается липидная инфильтрация целого ряда органов-мишеней (см. выше), оптимальным является назначение препарата, который способен оптимизировать липидный, углеводный, энергетический обмен не только в печени и ПЖ, но во всем

организме. Таким препаратом является Диалипон® (α-липоевая кислота).

α-липоевая кислота или 1,2-дителиолан-3-пентановая кислота — это дителиоловое соединение естественного происхождения, которое синтезируется из октановой кислоты ферментами в митохондриях. α-липоевая кислота существует в виде право- и левовращающей формы. Однако, только правовращающая изоформа является важным кофактором в биологических системах [1].

Бактериолог I.C. Gunsalus открыл липоевую (тиоктовую) кислоту в 1948 г. При исследовании аэробных бактерий было отмечено прекращение их роста в отсутствие пируват-оксидантного фактора (липоевой кислоты). L. Reed выделил липоевую кислоту в кристаллическом виде из экстракта говяжьей печени в 1951 г. D.J. O’Kane et al. в 1952 г. расшифровали химическую формулу α-липоевой кислоты. Первое сообщение о терапевтическом применении липоевой кислоты сделал С. Rauch на международном симпозиуме в Токио в 1955г. — отмечена эффективность в лечении заболеваний печени, печеночной комы, интоксикаций, в т.ч. алкогольной [8, 27, 11].

Биосинтез липоевой кислоты de novo обеспечивает потребности организма в ней как в коферменте, биосинтез может осуществляться бактериями, растениями, высшими организмами, основным источником среди продуктов питания являются постное мясо, сердце, почки, печень и, в меньшей степени, фрукты и овощи [1].

Фармакокинетика липоевой кислоты имеет ряд особенностей. Период полувыведения — 30 мин., общий клиренс в плазме — 10-15 мл/мин./кг. После 30-минутной инфузии 600 мг α-липоевой кислоты ее содержание в плазме составляет приблизительно 20 мкг/мл; при пероральном приеме она быстро и почти полностью абсорбируется из желудочно-кишечного тракта. 93-97% α-липоевой кислоты выводится почками в виде метаболитов. Биотрансформация происходит в печени путем окислительного сокращения боковой цепи и/или путем S-метилования соответствующих тиолов. α-липоевая кислота несовместима с растворами глюкозы, Рингера, с комплексами ионов металлов; с молекулами глюкозы образует труднорастворимые комплексные соединения [13].

α-липоевая кислота действует как коэнзим в мультиэнзимных комплексах митохондрий [13, 3].

Реакционная способность липоевой кислоты преимущественно обусловлено ее дителиоловым кольцом. Окисленная и восстановленная (дигидролипоевая кислота — ДГЛК) формы образуют мощную окислительно-восстановительную пару. Доказано, что обе формы способны связывать активные радикалы кислорода [1, 3].

Механизм антиоксидантного действия липое-

вой и дигидролипоевой кислоты состоит в следующем [8, 13, 3]:

- восстановленная форма ДГЛК служит донором электронов для восстановления других антиоксидантов (витамина С, витамина Е и глутатиона);
- в условиях массивного окисления мембран ДГЛК осуществляет рецикл витамина Е при его истощении;

- α -липоевая кислота повышает интра- и экстрацеллюлярный уровни глутатиона в Т-клеточных культурах, эритроцитах человека, глиальных клетках и лимфоцитах периферической крови;

- α -липоевая кислота через восстановление в ДГЛК обеспечивает постоянное уменьшение содержания внеклеточного цистеина и повышение внутриклеточного цистеина, являющегося составной частью глутатиона;

- дигидролипоат вызывает также снижение внутриклеточной концентрации Fe^{2+} , предотвращая его участие в перекисном окислении липидов;

- α -липоевая кислота и ДГЛК захватывают свободные радикалы: эффективно нейтрализуют пероксильный и гидроксильный радикалы, а также радикал кислорода;

- α -липоевая кислота образует комплексы с марганцем, цинком, кадмием, свинцом, кобальтом, никелем и железом; выводит из тканей ртуть, медь и мышьяк [30, 27];

- α -липоевая кислота обладает положительным липотропным действием, облегчая перенос ацетата и жирных кислот из цитозоля в матрикс митохондрий для последующего окисления за счет повышения выработки КоА;

- сдвигает спектр липидов крови в сторону ненасыщенных жирных кислот, предотвращая развитие атеросклероза; мобилизует жир из жирового депо с последующей его утилизацией в энергетическом обмене [13, 1, 3].

Липоевая кислота принимает прямое участие в углеводном обмене, а именно, в аэробном метаболизме продукта гликолиза – пирувата; является коферментом в окислительном декарбоксилировании пировиноградной и α -кетоглутаровой кислот в цикле Кребса, облегчая превращение молочной кислоты в пировиноградную с последующим декарбоксилированием последней; способствует ликвидации метаболического ацидоза; регулирует синтез глюкозы в печени; усиливает взаимодействие инсулина и рецепторов, повышает активность глюкозных транспортеров и внутриклеточный транспорт глюкозы; тормозит процессы глюконеогенеза и кетогенеза [13, 1, 3].

Препараты липоевой кислоты, в частности, Диалипон® обладают выраженным нейропротекторным эффектом: уменьшают перекисное окисление липидов в периферических нервах и улучшают эндоневральный кровоток, что приводит к увеличению скорости проведения нервно-

го импульса, нормализации уровня глутатиона в нервах. Липоевая кислота стимулирует рост аксонов и их разветвлений, а также новых нервных волокон. Обладая положительным липотропным действием, липоевая кислота облегчает перенос ацетата и жирных кислот из цитозоля в матрикс митохондрий для последующего окисления за счет повышения выработки КоА [13, 1, 27, 11].

Для клинической практики очень важны энергетические свойства липоевой кислоты. Она способствует стимуляции захвата и утилизации глюкозы в мышечной ткани независимо от действия инсулина; увеличивает содержание макроэргических соединений в скелетных мышцах; корригирует нарушенный метаболизм железа и меди [1, 3].

Иммуотропное действие липоевой кислоты состоит в том, что она способствует нормализации клеточного иммунитета, увеличивая недостаточное содержание всех субпопуляций Т-лимфоцитов; снижает повышенное содержание интерлейкина-1 и тумор-некротизирующего фактора α ; регулирует активность естественных киллеров [1, 3].

Препараты липоевой кислоты нашли широкое применение в гастроэнтерологии и, особенно, в гепатологии. Это обусловлено тем, что липоевая кислота участвует в энергообеспечении клетки и предотвращает развитие кетоацидоза, оказывает липотропное, радиопротекторное и антиоксидантное действие, подавляет синтез NO гепатоцитами, связывает металлы [3, 27, 11].

Д.В. Дмитриев с соавт. (2009) продемонстрировали эффективность Диалипона в лечении токсического гепатита у детей. Было показано, что при включении препарата в комплексную терапию, достоверно более выражено снижаются АЛТ, АСТ, общий и прямой билирубин, уменьшаются клинические проявления [16].

Липоевая кислота оказалась эффективной и при алкогольном поражении печени. Обычно при этой патологии используют низкие дозы α -липоевой кислоты (до 300 мг/сут.), но даже при таких дозах она эффективна на всех стадиях алкогольной болезни печени. Доказана безопасность более высоких доз (до 1200 мг/сут.). По данным Ю.А. Кравчука с соавт. (2004), лечение 61 пациента с алкогольным гепатитом α -липоевой кислотой в дозе 600 мг/сут. способствовало снижению выраженности жировой дистрофии печени и индекса гистологической активности [10]. Показано, что α -липоевая кислота и препараты эссенциальных фосфолипидов обладают синергизмом при алкогольных поражениях печени [6].

Липоевая кислота эффективна и при вирусных гепатитах, в частности, при хроническом вирусном гепатите С [21, 5]. Применение тройной антиоксидантной схемы (α -липоевая кислота, силимарин, селен) представляет собой недорогой и

безопасный метод лечения неответчиков при гепатите С, способствует торможению фиброза, прогрессирования цирроза печени, снижает риск гепатоцеллюлярной карциномы [29]. Применение α -липоевой кислоты считают терапией 1-й линии при хронических гепатитах В и С в случае противопоказаний или неэффективности противовирусной терапии [31].

Опыт лечения липоевой кислотой неалкогольной жировой болезни печени опубликован С.Д. Подымовой (2005) [20]. Она показала, что α -липоевая кислота *per os* в дозе 300 мг 3 раза в день способствует уменьшению выраженности и исчезновению астенического, диспептического синдромов у подавляющей части больных. У половины больных уменьшаются размеры печени. Отмечена положительная динамика лабораторных показателей со снижением ферментов цитолиза и холестаза, холестерина у большинства больных: активность АЛТ снизилась в среднем в 1,68 раза; АСТ — в 1,60 раза. Автор считает, что, по-видимому, у больных со значительной давностью заболевания для снижения ферментов цитолиза и холестаза до нормы требуется предварительное внутривенное введение α -липоевой кислоты. Побочных эффектов и осложнений при применении препарата не отмечено.

α -липоевая кислота эффективна и при тяжелых заболеваниях печени, в частности, при циррозах. Она, снижая содержание аммиака в крови, уменьшает проявления печеночной энцефалопатии у больных с гипераммониемией, обусловленной портокавальными анастомозами. Положительный терапевтический эффект у больных с циррозом печени отмечен на 4–11-й день приема липоевой кислоты в дозе 600 мг/сут. Благодаря липофильным свойствам она может легко проникать через гематоэнцефалический барьер и нейтрализовать продукты перекисного окисления липидов в центральной нервной системе [7].

В экспериментах на животных было показано, что α -липоевая кислота и ДГЛК предотвращают гибель нейронов при экспериментальной ишемии печени и последующей реперфузии (это объясняется тем, что α -липоевая кислота значительно повышает концентрацию глутатиона в нервной ткани, тем самым защищая нейроны от токсичных перекисей) [7, 3].

Липоевую кислоту применяют также при лечении холецистита. Одной из ведущих причин осложнений холецистита является функциональные нарушения со стороны печени, особенно у больных с длительным анамнезом, частыми обострениями. Применение α -липоевой кислоты в комплексной предоперационной подготовке и в послеоперационный период способствует более быстрой и выраженной нормализации активности ЛДГ и малеатдегидрогеназы в крови боль-

ных. Предоперационная подготовка с включением липоевой кислоты создает благоприятный фон для раннего оперативного вмешательства, а применение препарата после операции является одной из мер профилактики латентной печеночной недостаточности [3].

α -липоевая кислота показана при панкреатогенном сахарном диабете (повреждение и гибель островковых клеток опосредованы действием провоспалительных цитокинов и оксида азота, поэтому липоевую кислоту целесообразно включать в терапию). При профилактическом введении α -липоевой кислоты значительно снижается продукция оксида азота β -клетками ПЖ. Кроме того, α -липоевая кислота показана при лечении хронического панкреатита на фоне жировой дистрофии ПЖ [2, 3].

Благодаря своему универсальному метаболическому действию липоевая кислота применяется в эндокринологии, неврологии, гастроэнтерологии, гинекологии, акушерстве, венерологии и т.д.

Диалипон® имеет преимущества перед другими препаратами липоевой кислоты:

- лучший профиль безопасности — в качестве стабилизатора используется меглюминовая соль в отличие от этилендиаминовой;
- в качестве дополнительного компонента (растворителя/консерванта) используется полиэтиленгликоль в отличие от пропиленгликоля и бензилового спирта;
- высокое качество — итальянская субстанция, сертификат GMP;
- наиболее приемлемая для пациентов стоимость;
- доказанная эффективность;
- удобство применения — различные формы выпуска и варианты дозировок.

Использование меглюминовой соли в составе препарата Диалипон® имеет принципиальное значение, т.к. этилендиамин токсичен. В частности, через 3–12 мес. после начала работы с этилендиамином у 34% работающих отмечались трудно поддающиеся лечению дерматиты, аллергические риниты и ринофарингиты, приступы бронхиальной астмы (впервые выявленные), головные боли, головокружение, повышенная утомляемость, ослабление памяти и внимания, тремор рук. Описаны многократные случаи смертельного отравления этилендиамином [14].

Побочные реакции при лечении Диалипоном развиваются редко и сводятся к аллергическим проявлениям или к явлениям гипогликемии при быстром введении препарата.

Мы провели собственное исследование.

Цель исследования: оценить эффективность Диалипона в лечении больных с ЛДС при сочетании неалкогольной жировой болезни печени и атеросклероза.

Материалы и методы

Были обследованы 62 больных ЛДС, проявлениями которого были неалкогольный стеатогепатит с минимальной активностью, неалкогольная жировая болезнь ПЖ (хронический стеатопанкреатит), атеросклероз аорты и ее крупных ветвей, а также ожирение I-III степени. Все больные находились на лечении в гастроэнтерологическом отделении клиники кафедры внутренней медицины им. проф. А.Я. Губергрица Донецкого национального медицинского университета.

Среди обследованных больных было значительно больше женщин (82,3%). Чаще возраст больных был 60-65 лет. Вообще возраст обследованных больных колебался в интервале от 52 до 68 лет.

Обследованы 30 здоровых, пол и возраст которых были сопоставимы с теми же показателями обследованных больных. Так, среди здоровых было 24 (80,0%) женщины и 6 (20,0%) мужчин в возрасте от 58 до 65 лет (контрольная группа).

У всех больных были детально выявлены жалобы, анамнез, проведено объективное, лабораторное и инструментальное обследование.

Всем больным проводили общий анализ крови, биохимическое исследование крови (общий белок, протеинограмма, аминотрансферазы — АЛТ, АСТ, билирубин общий и фракции, щелочная фосфатаза — ЩФ, гамма-глутамилтранспептидаза — ГГТП, холестерин, липопротеиды, глюкоза), общий анализ мочи, копроскопию.

Внешнесекреторная функция ПЖ оценивалась с помощью определения уровней α -амилазы крови и мочи, панкреатической изоамилазы (Р-изоамилазы) крови и мочи; активности липазы крови; содержания панкреатической эластазы-1 в кале.

Активность α -амилазы и Р-изоамилазы в биологических жидкостях исследовалась на биохимическом анализаторе Vitalab Flexor-2000 (Нидерланды) с использованием наборов фирмы Lachema (Чехия).

Показатели липазы крови определялись кинетическим калориметрическим методом с помощью наборов Sentinell (Италия) на том же биохимическом анализаторе.

Фекальная панкреатическая эластаза-1 определялась с использованием тестовых наборов Schebo на иммуноферментном анализаторе Sanofi (Франция).

Остальные биохимические тесты проводились общепринятыми методами, для их оценки использовали общепринятые нормы.

УЗИ органов брюшной полости и забрюшинного пространства проводили с помощью аппарата ALOKA-SSD-630. Кроме субъективной оценки сонографической картины ПЖ вычисляли показатель однородности (N) ее ткани, гистографический коэффициент (K_{gst}), учитывали показатель L ультразвуковой гистограммы в области голов-

ки ПЖ [9]. При гистографии печени учитывали только показатели L. Показатели ультразвуковой гистограммы ПЖ у здоровых были следующими: L — $17,3 \pm 0,5$, N — $15,2 \pm 0,05\%$, K_{gst} — $122,4 \pm 12,3$; L в области правой доли печени — $21,6 \pm 0,8$.

Показатели, отражающие состояние внешне-секреторной функции ПЖ, проводились дважды. Ультразвуковая гистография ПЖ также проводилась дважды. Первое исследование выполняли при поступлении больного в клинику (на 2-3 день пребывания больного в стационаре), а второе — после окончания лечения.

Статистическая обработка полученных данных выполнена на компьютере с использованием стандартных пакетов программ Microsoft Excel. Вычислялись: средняя величина (M), ее ошибка (m). Вероятность полученных данных оценивалась с помощью критерия Стьюдента, который обеспечивал возможность (p) не менее чем 95%.

Больные в зависимости от применявшегося лечения были разделены на 2 группы. Больные основной группы — 32 пациента (51,6%) получали препараты базисного лечебного комплекса, который традиционно применяют для лечения соответствующих заболеваний. Кроме того, больным основной группы назначали Диалипон® по 600 мг в/в капельно на физрастворе 1 раз в день в течение 10 дней, а затем по 600 мг 3 раза в день *per os* в течение месяца. Больные группы сравнения — 30 пациентов (48,4%) получали только базисную терапию. В качестве гепатопротектора назначали препарат силимарина.

Результаты

Позитивная динамика болевого синдрома под влиянием лечения была более выражена у больных основной группы. Оказалось, что боли исчезли у 7 (21,8%) больных, уменьшились у 21 (65,6%) больного, остались прежними у 2 (6,3%) больных и усилились у 2 (6,3%) больных. Среди больных группы сравнения боли исчезли у 4 (13,3%) больных, уменьшились у 15 (50,0%) больных, остались прежними у 7 (23,4%) больных и усилились у 4 (13,3%) больных. Т. е., боли исчезали под влиянием основного варианта лечения в 1,6 раза чаще, а уменьшались — в 1,3 раза чаще, чем под влиянием только традиционной терапии хронического панкреатита. В то же время, боли оставались прежними среди больных основной группы в 3,7 раза, а усиливались — в 2,1 раза реже, чем у больных группы сравнения.

Диспептические явления исчезли у 6 (18,8%), уменьшились у 19 (59,4%), остались прежними у 5 (15,6%) и усилились у 2 (6,2%) больных основной группы. Соответствующие показатели среди больных группы сравнения составили соответственно 4 (13,3%), 14 (46,7%), 8 (26,7%) и 4 (13,3%). Т. е., включение Диалипона в комплексную терапию

ЛДС было более эффективным и в отношении влияния на диспептический синдром.

Пальпаторная болезненность исчезла или уменьшилась у 24 (75,0%) больных основной группы и у 16 (53,3%) больных группы сравнения, что также подтверждает целесообразность использования Диалипона при лечении ЛДС.

Улучшение показателей копроскопии было сходным и одинаково выраженным у больных обеих групп. Такой отчетливый и сходный при обоих вариантах терапии результат мы связываем с тем, что пациенты обеих групп получали базисные средства, важнейшим компонентом которых являлись ферментные препараты и, в частности, Креон. Это и способствовало практически ликвидации мальдигестии у всех больных, у которых при поступлении в клинику выявляли стеаторею (у 4 пациентов), амилорею (у 3 пациентов) и креаторею (у 4 пациентов).

При анализе динамики показателей фекальной панкреатической эластазы-1 было выявлено, что у пациентов основной группы по результатам эластазного теста внешнесекреторная функция ПЖ улучшалась под влиянием лечения более отчетливо, чем у больных группы сравнения. Так, если до лечения нормальное содержание эластазы-1 в кале определялось у 8 (25,0%) больных основной группы и у 8 (26,7%) больных группы сравнения, то после лечения эти показатели составили соответственно 12 (37,5%) и 10 (33,3%) больных. После лечения частота встречаемости легкой панкреатической недостаточности составила 37,5% (12 больных) в основной группе и 36,7% (11 больных) в группе сравнения. Частота встречаемости умеренной панкреатической недостаточности составила соответственно 18,7% (6 больных) и 23,3% (7 больных), а частота встречаемости тяжелой панкреатической недостаточности осталась такой же, как и до лечения. В частности, в основную группу вошли 2 больных с показателями фекальной панкреатической эластазы-1 менее 100 мкг/г, что составило 6,3% от всех обследованных пациентов этой группы. После лечения у обоих этих больных результаты эластазного теста остались низкими, т. е. сохранялась тяжелая внешнесекреторная недостаточность ПЖ. Аналогичная ситуация отмечена и в группе сравнения. В нее также вошли 2 больных с выраженной панкреатической недостаточностью (6,7% случаев от всех больных группы сравнения). После лечения практически такие же низкие показатели сохранились у обоих больных этой группы (рис. 2).

Следовательно, лечение способствовало учащению встречаемости нормальных показателей фекального эластазного теста при использовании обоих вариантов лечения. Однако, в основной группе частота нормальных показателей фекальной панкреатической эластазы-1 после лечения

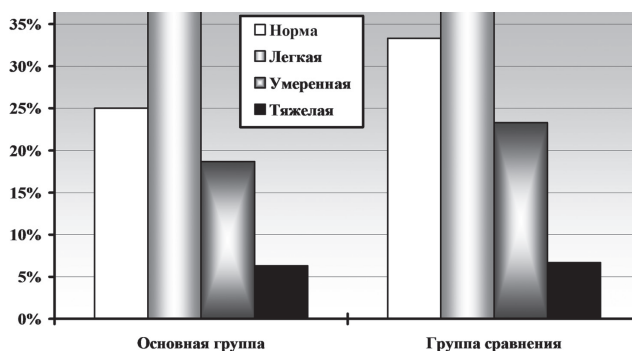


Рисунок 2. Частота различной степени внешнесекреторной недостаточности ПЖ по результатам исследования фекальной панкреатической эластазы-1 после лечения у больных двух групп

была выше, чем в группе сравнения на 4,2%. Хотя, на первый взгляд, разница не очень значительна, но в основной группе после лечения стало на 4 пациента с нормальными показателями фекальной эластазы-1 больше, чем до лечения, т. е. в 1,5 раза больше. В группе сравнения больных с нормальными данными эластазного теста после лечения стало только на 2 больше, т. е. частота встречаемости нормальной внешнесекреторной функции ПЖ увеличилась только в 1,2 раза. После лечения частота легкой панкреатической недостаточности по данным изучения фекальной панкреатической эластазы-1 в основной группе составила 37,5% (12 больных) и в группе сравнения — 36,7% (11 больных). Уменьшение частоты встречаемости легкой недостаточности ПЖ под влиянием лечения произошло в обеих группах за счет того, что у 4 больных основной группы и у 2 больных группы сравнения удалось достичь нормализации данных эластазного теста, т. е. частота такой нормализации в основной группе наблюдалась в 2 раза чаще, чем в группе сравнения. Умеренная панкреатическая недостаточность встречалась отчетливо реже после лечения с использованием Диалипона — в 18,7% случаев (у 6 больных основной группы). В группе сравнения после лечения умеренная недостаточность ПЖ встречалась в 23,3% случаев (у 7 больных). Т. е. при наличии исходно умеренного снижения внешнесекреторной функции ПЖ динамика этой функции была выражена меньше по сравнению с динамикой легкой панкреатической недостаточности. По нашим данным, динамика от умеренной до легкой панкреатической недостаточности под влиянием терапии наблюдалась у 3 больных основной группы и только у 1 больного группы сравнения. В результате частота умеренного снижения внешней секреции ПЖ после лечения среди больных группы сравнения была в 1,2 раза выше, чем в основной группе. В итоге, нормальные показатели эластазного теста и легкое их сни-

жение после лечения выявлялись у 75,0% больных основной группы и реже – у 70,0% больных группы сравнения. Частота умеренной и тяжелой панкреатической недостаточности после лечения, напротив, была выше в группе сравнения – у 30,0%, а в основной группе – у 25,0% больных. Следует отметить, что по данным литературы результаты исследования фекальной панкреатической эластазы-1 довольно инертны [2] и все же нам удалось достичь их улучшения, особенно в основной группе. Мы объясняем такую положительную динамику эффективным лечением стеатопанкреатита, что и способствовало улучшению функционального состояния ПЖ.

Динамика результатов беззондовых методов исследования внешнесекреторной функции ПЖ под влиянием лечения представлена в табл. 1. У больных обеих групп достоверного снижения активности α -амилазы крови и мочи, Р-изоамилазы крови, липазы крови в процессе лечения не наступало, т. к. и при поступлении в клинику эти показатели не были существенно повышены.

Преимущества основного варианта лечения были выявлены в отношении динамики активности Р-изоамилазы мочи (табл. 1). Причем, в обеих группах показатель достоверно уменьшился. Однако, в основной группе была достигнута активность этого фермента существенно более низкая, чем в группе сравнения.

После лечения среди больных основной группы только у 1 (3,1%) пациента сохранилось увеличение головки ПЖ, тогда как среди больных группы сравнения было 3 (10,0%) таких пациента, т. е. в 3,2 раза больше.

Неоднородная структура ПЖ после лечения определялась у 28 (87,5%) больных основной группы и у 29 (96,7%) больных группы сравнения.

Повышение экзогенности ткани ПЖ сохранилось после лечения у всех больных, которые имели этот симптом при поступлении в клинику. Понижение экзогенности ПЖ после проведенной терапии выявлено у 2 (6,2%) больных основной группы и у 3 (10,0%) больных группы сравнения. Нормальная экзогенность ПЖ стала выявляться чаще, чем до лечения, причем в основной груп-

пе после проведенной терапии этот признак имел место у 5 (15,6%) больных основной группы и у 4 (13,3%) больных группы сравнения.

Нечеткость контуров ПЖ и их неровность выявлялись соответственно у 17 (53,1%) и 18 (56,3%) больных основной группы. В группе сравнения эти симптомы после лечения встречались несколько чаще: соответственно у 19 (63,3%) и 21 (70,0%) больных.

Кальцинаты и кальцификаты ПЖ, ее псевдокисты, расширение вирсунгова протока сохранялись и после лечения у всех больных, которые имели их при поступлении в клинику. Частота этих сонографических симптомов распределялась равномерно среди больных обеих групп.

При анализе показателей ультразвуковой гистогграфии ПЖ оказалось, что показатель L после лечения достоверно ниже в основной группе – $19,8 \pm 0,6$. В группе сравнения динамика показателя L не была достоверной. Мы считаем очень важной существенную динамику показателя L в основной группе, т. к. исходное повышение этого индекса свидетельствовало об избыточном количестве жира в ткани ПЖ. Показатель N достоверно повысился в обеих группах, причем существенной разницы между результатами после лечения в зависимости от варианта терапии выявлено не было. K_{gst} существенно увеличился у больных обеих групп, но было достигнуто достоверное различие между этим показателем после лечения в зависимости от того, включали ли в терапию Диалипон®. Так, в основной группе после лечения K_{gst} составил $98,6 \pm 5,9$, а в группе сравнения – $69,2 \pm 5,3$ ($p < 0,05$). Показатель L в области правой доли печени у больных основной группы достоверно снизился до $23,4 \pm 1,1$ ($p < 0,05$), а у больных группы сравнения практически не изменился ($25,7 \pm 0,7$). Мы расцениваем такие результаты гистогграфии печени как уменьшение количества жира в ней под влиянием лечения Диалипоном при отсутствии существенной динамики в этом отношении при назначении только базисной терапии.

Лечение больных основной группы имело преимущества не только в отношении коррекции функционального состояния ПЖ, но и отно-

Таблица 1. Влияние лечения на результаты беззондовых методов исследования внешнесекреторной функции ПЖ

Показатели	Основная группа (n = 32)		Группа сравнения (n = 30)		Контрольная группа (n=30)
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения	
α -амилаза крови, мккат/л	$2,39 \pm 0,41$	$1,97 \pm 0,47$	$4,42 \pm 0,37$	$2,03 \pm 0,44$	$1,16 \pm 0,45$
Р-изоамилаза крови, мккат/л	$1,38 \pm 0,21$	$1,07 \pm 0,14$	$1,35 \pm 0,19$	$1,14 \pm 0,18$	$0,71 \pm 0,12$
α -амилаза мочи, мккат/л	$6,24 \pm 0,76$	$5,53 \pm 0,68$	$6,31 \pm 0,69$	$5,69 \pm 0,71$	$5,08 \pm 0,68$
Р-изоамилаза мочи, мккат/л	$6,15 \pm 0,37$	$3,04 \pm 0,34^{**}$	$6,13 \pm 0,41$	$4,49 \pm 0,33^*$	$3,09 \pm 0,42$
Липаза крови, Ед/л	$41,0 \pm 8,0$	$34,0 \pm 7,0$	$42,0 \pm 7,0$	$36,0 \pm 6,0$	$24,0 \pm 8,0$

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

** — разница показателей двух групп достоверна ($p < 0,05$)

Таблица 2. Динамика функционального состояния печени у обследованных больных под влиянием лечения

Показатели	Основная группа (n=32)		Группа сравнения (n=30)	
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
Общий белок, г/л	58,2±4,9	62,6±6,4	57,4±5,2	61,3±5,8
Альбумины, %	46,1±1,5	53,1±1,6*	47,5±1,3	49,6±2,1
Глобулины, %:				
α ₁	2,4±0,6	2,6±0,3	2,2±0,5	2,4±0,6
α ₂	7,5±0,5	8,1±0,6	6,9±0,6	7,5±0,4
β	12,1±1,4	14,3±1,6	12,3±1,1	13,6±1,8
γ	31,8±1,3	22,9±1,7*	31,4±1,9	27,1±1,4
Общий билирубин, мкмоль/л	31,2±2,2	16,8±2,7*	30,4±2,8	19,4±2,3*
Прямой билирубин, мкмоль/л	7,4±0,2	3,1±0,4*	7,3±0,4	3,6±0,3*
АЛТ, Ед/л	82,7±2,4	38,3±2,7*	81,2±2,7	41,4±2,3*
АСТ, Ед/л	78,4±2,3	34,2±2,6*	75,8±2,9	36,5±2,8*
ЩФ, Ед/л	273,7±8,4	244,6±8,1	265,1±9,7	247,2±7,4
ГГТП, Ед/л	82,3±3,9	58,3±3,7*	82,9±3,5	70,5±2,9

Примечание: * — разница между показателями до и после лечения достоверна

Таблица 3. Результаты влияния лечения на липидный профиль крови у обследованных больных

Показатели	Основная группа (n=32)		Группа сравнения (n=30)	
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
Общие липиды, г/л	9,7±0,7	6,1±0,7*	9,6±1,1	7,8±0,5
Общий холестерин, ммоль/л	11,8±1,1	5,3±1,4*	12,4±1,2	8,4±1,7
Триглицериды, ммоль/л	2,87±0,17	1,68±0,23*	2,81±0,28	2,47±0,19
α-холестерин, ммоль/л	1,06±0,13	1,76±0,11*	1,09±0,09	1,71±0,07*
ЛПНП, %	54,9±1,3	47,6±1,5*	53,2±1,1	49,4±1,6
ЛПОНП, %	33,9±1,4	27,1±1,3*	34,2±1,3	32,6±1,6
ЛПВП, %	16,4±0,9	20,3±1,7	16,1±0,7	18,3±1,9
Индекс атерогенности	7,45±0,63	4,35±0,74*	7,41±0,82	7,08±0,69

Примечание: * — разница между показателями до и после лечения достоверна

сительно функционального состояния печени. Так, достоверное снижение АЛТ, АСТ достигнуто под влиянием обоих вариантов лечения. Однако, существенное уменьшение показателей ГГТП наблюдалось только у больных основной группы (табл. 2). Активность ЩФ крови достоверно не изменялась у больных обеих групп. Возможно, это объясняется сохранением холестаза в результате папиллостеноза, который нередко является одним из компонентов ЛДС при наличии в желчном пузыре билиарного сладжа. В то же время, показатели общего и прямого билирубина крови нормализовались под влиянием обоих вариантов лечения, уровень общего белка крови сохранялся нормальным. Показатели альбуминов и γ-глобулинов крови достоверно улучшились только у больных основной группы (табл. 2). У больных, которые в дополнение к базисной терапии получали Диалипон®, после лечения по сравнению с первым обследованием выявлено достоверное снижение показателей общих липидов, общего холестерина, триглицеридов, липопротеидов низкой плотности (ЛПНП), липопротеидов очень низкой плотности (ЛПОНП) крови, а также

существенное повышение уровня α-холестерина крови. Единственный показатель липидограммы, который не изменился достоверно у больных основной группы, – липопротеиды высокой плотности (ЛПВП), хотя и появилась незначительная направленность к увеличению. Индекс атерогенности в основной группе под влиянием терапии снизился достоверно (табл. 3).

В группе сравнения достоверной динамики удалось достичь только в отношении увеличения содержания α-холестерина крови (табл. 3). При этом стоит учесть, что больные придерживались диеты, не принимали алкоголь. Следовательно, базисная терапия недостаточно эффективна в отношении влияния на липидный спектр крови.

Выводы

Лечение ЛДС с использованием Диалипона имеет существенные преимущества по сравнению с общепринятой терапией относительно влияния на клинические проявления сочетанной патологии, на функциональное состояние и структурные изменения ПЖ, печени, липидный профиль крови.

Література

1. Альфа-липоевая кислота как пищевая добавка: молекулярные механизмы действия и терапевтический потенциал / K.P. Shay, R.F. Moreau, E.J. Smith et al. // *Therapia*. – 2010. – № 4. – С. 40-50.
2. Губергриц Н.Б. Метаболическая панкреатология / Н.Б. Губергриц, А.Н. Казюлин // *Донецк : Лебедь*, 2011. – 464 с.
3. Дегтярева И.И. Применение липоевой кислоты (берлитиона) в гепатологии: метод. рекомендации / И.И. Дегтярева, М.Н. Козачок, М.Н. Селюк // *Укр. воен.-мед. акад.* – К., 2003. – 12 с.
4. Долженко М.Н. Липидный дистресс-синдром или Новое – это хорошо забытое старое? / М.Н. Долженко // *Мистецтво лікування*. – 2006. – № 7. – С. 28-31.
5. Застосування препарату «Берлітiон» при хронiчному вiрусному гепатитi С: iнформ. Лист про нововведення в системi охорони здоров'я / А.Д. Вовк та iн. // *Укрмедпатентiнформ МОЗ України*. – К., 1986. – № 119. – 4 с.
6. Звягинцева Т.Д. Альфа-липоевая кислота и эссенциальные фосфолипиды: синергизм при алкогольных поражениях печени / Т.Д. Звягинцева, А.И. Чернобай // *Харьков. мед. акад. последиплом. обр.* – Харьков, [б.г.] – 11 с.
7. Карлович Т.И. Альфа-липоевая кислота в гепатологии / Т.И. Карлович, Л.Ю. Ильченко // *Трудный пациент*. – 2008. – № 11. – С. 12-14.
8. Карлович Т.И. Альфа-липоевая кислота в гепатологии / Т.И. Карлович, Л.Ю. Ильченко // *Здоров'я України*. – 2009. – № 21/1. – С. 28-29.
9. Клинико-патогенетическая оценка информативности и современные возможности оптимизации ультразвуковой диагностики хронического рецидивирующего панкреатита / Н.Б. Губергриц, Н.Е. Баринаева, В.В. Беляев и др. // *Мед. визуализация*. – 2002. – № 1. – С. 48-58.
10. Лабораторно-инструментальные и патоморфологические параллели при алкогольном гепатите на фоне комплексной терапии с использованием тиоктовой (α-липоевой) кислоты / Ю.А. Кравчук, С.Н. Мехтиев, Ю.П. Успенский и др. // *Клин. мед.* – 2004. – № 82. – С. 55-57.
11. Лечение тиоктовой кислотой. Тиогама: научный обзор. – М.: Медпрактика, 2002. – 19 с.
12. Липидный дистресс-синдром Савельева: результаты многоцентрового плацебо-контролируемого исследования / В.А. Петухов, А.И. Крюков, Н.А. Петухова и др. // *Трудный пациент*. – 2004. – № 4. – С. 3-10.
13. Метаболизм α-липоевой кислоты в печени при различных формах патологии / Д. Бустаманте, Д. Лодж, Л. Маркоччи и др. // *Международ. мед. журн.* – 2001. – № 2. – С. 133-141.
14. Методы определения токсичности и опасности химических веществ / под ред. И.В. Саноцкого // *М.: Медицина*, 1970. – 343 с.
15. Ойоткинова О.Ш. Липидный дистресс-синдром: миф или реальность? / О.Ш. Ойоткинова // *Мед. вестник*. – 2011. – № 1-2. – С. 542-543.
16. Опыт применения Диалипона в терапии токсических гепатитов у детей / Д.В. Дмитриев, А.А. Фомин, Л.И. Остапенко и др. // *Сімейна медицина*. – 2009. – № 2. – С. 58-60.
17. Петухов В.А. Липидный дистресс-синдром: метод. рекомендации / В.А. Петухов / *Федерал. агентство по здравоохранению и соц. развитию, Рос. гос. мед. ун-т*; под ред. В.С. Савельева. – М.: МАКС Пресс, 2006. – 268 с.
18. Петухов В.А. Липидный дистресс-синдром: диагностика и принципы лечения / В.А. Петухов. – М.: ВЕДИ, 2003. – 88 с.
19. Петухов В.А. Нарушение функций печени и дисбиоз при жировом гепатозе и липидном дистресс-синдроме и их лечение препаратом «Дуфалак» (лактозула) / В.А. Петухов, А.В. Каралкин // *Рос. гастроэнтерол. журн.* – 2001. – № 2. – С. 93-102.
20. Подымова С.Д. Болезни печени / С.Д. Подымова // *М.: Медицина*, 2005. – 768 с.
21. Рябоконь Е.В. Применение препарата α-липоевой кислоты (берлитион) в комплексной патогенетической терапии больных хроническим гепатитом С / Е.В. Рябоконь, Д.П. Ипатова // *Запорож. гос. мед. ун-т*, [б. г.] – 4 с.
22. Савельев В.С. Блокада энтерогепатической циркуляции желчных кислот в лечении хронического постнекротического липогенного панкреатита / В.С. Савельев, В.А. Петухов // *Анналы хир.* – 2000. – № 2. – С. 24-29.
23. Савельев В.С. Внепеченочные билиарные дисфункции при липидном дистресс-синдроме: этиопатогенез, диагностика и принципы лечения / В.С. Савельев, В.А. Петухов // *Рус. мед. журн.* – 2002. – № 9. – С. 56-62.
24. Савельев В.С. Липидный дистресс-синдром в хирургии / В.С. Савельев, Е.Г. Яблоков, В.А. Петухов // *Бюл. эксперим. биологии и медицины*. – 1999. – Т. 127, № 6. – С. 604-611.
25. Савельев В.С. Нарушения функций печени при липидном дистресс-синдроме / В.С. Савельев, В.А. Петухов // *Гастроэнтерология СПб.* – 2003. – № 2-3. – С. 132.
26. Савельев В.С. Холестероз желчного пузыря / В.С. Савельев, В.А. Петухов, Б.В. Болдин // *М.: ВЕДИ*, 2002. – 192 с.
27. Терапия альфа-липоевой кислотой. Тиогама: научный обзор. – М.: Медпрактика, 2000. – 20 с.
28. Activation of aldose reductase in rat lens and metal-ion chelation by aldose reductase inhibitors and lipoic acid / P. Ou, J. Zadeh, H.J. Tritschler, S. Wolff // *Free Rad. Res.* – 1996. – Vol. 25. – P. 337-346.
29. Berkson B.M. A conservative triple antioxidant approach to the treatment of hepatitis C. Combination of alpha-lipoic acid (thioctic acid), silymarin and selenium – three case histories / B.M. Berkson // *Medizinische Klinik*. – 1999. – Vol. 94, Suppl. 3. – P. 84-89.
30. Effects of lipoic acid on biliary excretion of glutathione and metals / Z. Gregus, A.F. Stein, F. Varga, C.D. Klaassen // *Toxicol. Appl. Pharmacol.* – 1992. – Vol. 114. – P. 88-96.
31. Treatment of chronic hepatitis C virus infection via antioxidants / A. Melhem, M. Stern, O. Shibolet et al. // *Clin Gastroenterol.* – 2005. – Vol. 39. – P. 737-742.

THE EFFECTIVENESS OF LIPOIC ACID IN THE TREATMENT OF LIPID DISTRESS SYNDROME

N.B. Gubergrits, N.V. Belyaeva

Summary

The current understanding of lipid distress syndrome, its pathogenesis, target organs are described in the article. Therapeutic potential of the lipoic acid drug Dialipon® are also analyzed. The authors have presented the results of their own research on the effectiveness of Dialipon® in patients with lipid distress syndrome, which includes nonalcoholic steatohepatitis, steatopancreatitis, atherosclerosis, obesity.

Keywords

Lipid distress syndrome, nonalcoholic fatty liver and pancreas disease, dislipoproteinemia, target organs, Dialipon®.

**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 ТА КЛІНІКО-ДІАГНОСТИЧНІ АСПЕКТИ*

Резюме

В статті представлений аналіз результатів скринингового дослідження на наявність папіломовірусної генітальної інфекції (ПВГІ) серед жінок, жительниць г. Києва, які в період 2007–2010 гг. зверталися в дерматовенерологічні установи для обстеження на інфекції, передавані статевим шляхом. Наявність ПВГІ було діагностовано у 969 (13,9%) з 6972 обстежених жінок. У більшості інфікованих вірусом папіломи людини (ВПЧ) жінок виявлено комбіноване микст-інфікування з іншими збудителями уrogenітальних інфекцій.

Аналіз результатів проведених досліджень вказує на те, що при розробці тактики лікування ПВГІ повинні індивідуалізовано враховуватися особливості етіопатогенезу та характер перебігу захворювання, а також наявність супутніх микст-урогенітальних інфекцій та імунологічних порушень в організмі хворих.

Ключевые слова

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

Значення молекулярно-біологічного методу в діагностиці та визначенні прогнозу перебігу папіломовірусної генітальної інфекції

На сучасному етапі доведено, що динаміка перебігу папіломовірусної генітальної інфекції залежить від інфікованості різними типами вірусу папіломи людини, які поділяються, згідно з ризиком, на високоонкогенні та низькоонкогенні. Встановлено також, що при інфекції, обумовленій ВПЛ низького онкогенного ризику, може відбуватися самовільна елімінація вірусу. Разом із тим, при інфікуванні ВПЛ високого онкогенного ризику можлива персистенція або прогресування інфекційного процесу з розвитком цервікальної інтраепітеліальної неоплазії та пухлинної трансформації [16].

Клініко-візуальний метод діагностики є найбільш простим для діагностики папіломовірусної генітальної інфекції. При огляді вульви, промежини, перианальної ділянки, шийки матки та піхви з використанням тесту з розчином Люголя та 3–5% оцтової кислоти діагностується більшість клінічних і субклінічних форм інфекції. Разом із тим, візуальний метод не дозволяє визначати характер і прогноз перебігу патологічного процесу.

Кольпоскопія є достатньо інформативним методом діагностики захворювань шийки матки. При її проведенні виявляються типові екзофітні

кондиломи. Кольпоскопічно вони мають характерний вигляд із пальцеподібним випинанням і петлею судини в кожній із них. Складними для діагностики є виявлення кольпоскопічних ознак, притаманних субклінічній формі папіломовірусної інфекції, що обумовлено можливістю уражень ВПЛ слизових оболонок шийки матки й піхви в поєднанні з іншими доброякісними або злоякісними новоутвореннями епітелію. У зв'язку з цим, діагностувати внутрішньоепітеліальні (ендофітні) кондиломи методом кольпоскопії є можливим тільки при наявності виразного ороговіння або при поєднанні екзофітних та ендофітних кондилом. Крім того, згідно з даними ряду дослідників, кольпоскопічні дослідження можуть давати до 50% хибнопозитивних результатів [15].

На теперішній час в лабораторній діагностиці папіломовірусної генітальної інфекції застосовуються виключно ДНК-методи. Існує три основні категорії лабораторних методів визначення ДНК ВПЛ: неампліфікаційні, ампліфікаційні, сигнальні ампліфікаційні.

Серед ампліфікаційних методів найбільш розповсюдженим є метод полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР). Цей метод має велике діагностичне значення й дозволяє ідентифікувати окремі види ВПЛ. Крім цього, метод ПЛР має суттєву прогностичну значимість, зокрема, якщо на тлі папіломовірусної інфекції спостерігається дисплазія епітелію

* Продовження. Початок див. у №1, 2012

шийки матки, є високий канцерогенний ризик.

Серед обстежених нами 107 жінок, інфікованих вірусом папіломи людини, клінічні прояви ураження були виявлені в 48 пацієнток, субклінічна форма – у 33 пацієнток, латентна інфекція – у 26 жінок.

Аналіз результатів обстеження вказує на достатньо високий відсоток латентної (24%) та субклінічної інфекції (31%), що ускладнює діагностику папіломавірусної генітальної інфекції та сприяє недооцінці ролі ВПЛ у структурі інфекцій, які передаються переважно статевим шляхом.

Методом ПЛР нами було проведено ідентифікацію типів вірусу папіломи людини в жінок, що хворі на клінічну, субклінічну та латентну форми перебігу інфекції.

Виявлено домінування ВПЛ високого онкогенного ризику в структурі субклінічної та латентної форми перебігу папіломавірусної генітальної інфекції.

Крім цього, нами було проведено порівняння особливостей перебігу папіломавірусної генітальної інфекції в обстежених хворих жінок із урахуванням інфікованості типами ВПЛ низького (типи 6,11) та високого (типи 16,18,31,33,35) онкогенного ризику.

Аналіз результатів проведеного порівняння вказує на те, що клінічна форма перебігу папіломавірусної інфекції при інфікуванні ВПЛ низького онкогенного ризику спостерігалась у 27 (73%) пацієнток, а при інфікуванні ВПЛ високого онкогенного ризику – у 21 (30%) жінки. 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.

Установлено переважне виявлення в структурі субклінічної та латентної форми перебігу папіломавірусної генітальної інфекції типів ВПЛ високого онкогенного ризику свідчить про високу спроможність субклінічної та латентної інфекції в розвитку передракових і ракових захворювань.

Показники стану імунітету організму хворих на різні форми перебігу папіломавірусної генітальної інфекції з урахуванням інфікованості ВПЛ низького та високого ризику онкогенності

Оцінка функціонального стану імунної системи організму хворих на інфекційні, онкологічні, алергічні й аутоімунні захворювання має важливе значення для імунодіагностики, зокрема для ідентифікації порушеної ланки імунітету, а також для визначення прогнозу й характеру їх перебігу та розроблення раціональної тактики лікування.

У захисті організму від вірусних інфекцій приймають участь різні типи імунної відповіді. Інфікування організму вірусами спричиняє активацію клітинної та гуморальної ланок імунітету. Відповідна активація антигенпредставляючих клітин, Т- та В-лімфоцитів, а також продукція цими клітинами цитокінів сприяє формуванню специфічної антивірусної імунної відповіді [1].

Доведено, що при вірусних інфекціях зміни імунологічної реактивності організму характеризуються вторинними імунодефіцитами. При цьому, виникають порушення гомеостазу, регуляції проліферації та дозрівання імунних клітин, синтезу імунорегуляторних молекул, а також пригнічення функціональної активності макрофагів і неспецифічних кілерів [3].

Оцінка стану системи імунітету організму в обстежених жінок, що хворі на різні форми перебігу ПВГІ з урахуванням інфікованості ВПЛ низького та високого ризику онкогенності, проводилась згідно з низкою показників, зокрема, з показниками: ІФН-статусу (продукція ІФН- α та ІФН- β *in vitro* у відповідь на адекватну індукцію, рівень сироваткового інтерферону – ІФН); функціональної активності клітин фагоцититарної системи (моноцити, нейтрофіли периферійної крові); змін клітинного імунітету (визначення субпопуляцій лімфоцитів і фенотипічних маркерів, які характеризують зміну функціонального стану клітин); змін гуморального імунітету (вміст імуноглобулінів основних класів – IgG, IgA, IgM і циркулюючих імунних комплексів (ЦІК) у сироватці крові); рівня продукції ФНП.

Дослідження стану та продукції системи інтерферону

На теперішній час встановлено, що система ІФН є найважливішим компонентом природної противірусної резистентності організму людини. До складу системи ІФН входять білки двох типів – ІФН- α , - β (I тип) та ІФН- γ (II тип). Системі ІФН притаманна противірусна, імуномодуюча та антибактеріальна дія. Зокрема, ІФН володіють прямою антипроліферативною й цитотоксичною дією на інфіковані вірусами клітини та пригнічують реплікацію вірусів, у тому числі вірусу папіломи людини в клітинних культурах [3].

Згідно з результатами досліджень окремих авторів [3], було встановлено, що первинні та вторинні порушення системи ІФН є чинниками ризику розвитку інфекційних захворювань людини. При дослідженні інтерференової активності в організмі хворих на деякі вірусні інфекції було встановлено прямий кореляційний зв'язок між порушенням продукції ІФН і зміною показників імунітету.

Разом із тим, на сучасному етапі залишається недостатньо вивченою система ІФН в організмі

хворих на ПВГІ, зокрема, з урахуванням форм перебігу та інфікованості ВПЛ низького та високого ризику онкогенності. Нез'ясованим є також взаємозв'язок між станом системи ІФН і клітинним і гуморальним імунітетом при різних формах перебігу ПВГІ, а також з урахуванням інфікованості різними типами ВПЛ.

Враховуючи наведене вище, однією з задач нашого дослідження було визначення в жінок, що хворі на папіломавірусну інфекцію, показників ІФН статусу, зокрема, спроможності лейкоцитів периферійної крові до синтезу ІФН- γ та ІФН- α *in vitro* у відповідь на адекватну індукцію і вміст ІФН у циркулюючій крові. Паралельно з цим, у відповідних хворих досліджувались показники клітинного та гуморального імунітету, продукція лейкоцитарного фактору некрозу пухлин (ФНП) та активність клітин фагоцитарної системи.

Імунологічні дослідження були проведені в обстежених жінок, що хворі на клінічну, субклінічну та латентну форми перебігу папіломавірусної інфекції, а також з урахуванням інфікованості ВПЛ різного ступеня онкогенності. До контрольної групи спостереження було залучено 10 практично здорових жінок у віці від 21 до 34 років.

Згідно з результатами проведених досліджень, було встановлено високу здатність лейкоцитів периферійної крові практично здорових жінок до продукції ІФН- γ *in vitro* у відповідь на дію фітогемаглютиніну (ФГА), відповідні титри коливались від 90 до 310 ОД/мл.

Разом із тим, у більшості обстежених хворих на папіломавірусну генітальну інфекцію реєструвалось зниження інтенсивності продукції ІФН- γ . Зокрема, відповідне зниження продукції ІФН- γ було встановлено в 63% обстежених жінок, що хворі на клінічну форму перебігу інфекції, а також у 78% пацієнток, в яких було діагностовано латентну форму перебігу захворювання, та в 100% хворих на субклінічну форму інфекції.

У всіх обстежених жінок, що хворі на різні форми перебігу ПВГІ, було також проведено дослідження рівня зниження інтенсивності продукції ІФН- γ залежно від інфікованості ВПЛ низького та високого ризику онкогенності.

Згідно з результатами проведених досліджень, у хворих на клінічну, субклінічну та латентну форми перебігу папіломавірусної інфекції, які були інфіковані ВПЛ низького ризику онкогенності, рівень γ -інтерфероногенної активності лейкоцитів коливався від 40 до 60 ОД/мл. Більш суттєве зниження продукції ІФН- γ встановлено в групі хворих, які були інфіковані ВПЛ високого ризику онкогенності, зокрема, відповідний показник у пацієнтів із різними формами перебігу інфекції коливався від 10 до 40 ОД/мл. При цьому, в пацієнток цієї групи з діагностованою субклінічною та латентною

формами перебігу інфекції реєструвалось найбільш інтенсивне зниження γ -інтерфероногенної активності лейкоцитів. Середні показники логарифмічних значень титрів ІФН- γ у хворих на клінічну, латентну та субклінічну форми перебігу папіломавірусної інфекції зменшувались відповідно до $6,4 \pm 0,8$; $6,2 \pm 0,5$; $5,4 \pm 0,4$ ($P < 0,05$), порівняно з $7,6 \pm 0,6$ у практично здорових жінок.

Дослідження показників клітинного й гуморального імунітету

Доведено, що ІФН- γ продукується переважно Т-лімфоцитами, зокрема CD4+-клітинами, у відповідь на мітогенну активність у присутності допоміжних клітин – моноцитів та В-лімфоцитів. Крім цього, можливими клітинами – продуцентами ІФН- γ є В-лімфоцити при їх тривалому культивуванні з мітогенами та О-клітини периферійної крові, які володіють цитотоксичною дією, а також клітини, які при стимуляції малими дозами мітогенів не утворюють розеток із еритроцитами барана. Згідно з літературними даними, при низькій вірусній інфекції відбувається зменшення чисельності лімфоцитів і пригнічення їх функціональної активності, що є наслідком порушення бластної трансформації та продукції цими клітинами ІФН [3].

При дослідженні показників клітинного імунітету в частини обстежених жінок, які хворі на папіломавірусну генітальну інфекцію, було встановлено, що пригнічення здатності лейкоцитів до продукції ІФН- γ у відповідь на ФГА супроводжувалось зміною в периферійній крові відносної та абсолютної кількості Т-хелперів (CD4+-клітин), активних Т-клітин (CD3+DR+-клітин), Т-супресорів (CD8+-клітин), а також CD19+ В-лімфоцитів та В-клітин, які експресували активаційні антигени DR+.

Згідно з результатами проведених досліджень, було встановлено, що у 37% обстежених жінок, що хворі на клінічну форму перебігу, а також у 22% з латентною формою перебігу папіломавірусної інфекції, в яких продукція ІФН- γ не була порушена, кількість CD3+, CD4+ та CD3+DR+Т-клітин відповідала рівню відповідних показників у пацієнтів групи контролю. Питома вага CD19+ та CD3-DR+ В-лімфоцитів у крові цих пацієнток також було в межах норми. Крім того, у відповідних хворих величина індексу відношення CD4/CD8 не змінювалась порівняно з відповідними показниками у групі контролю (табл. 3).

Разом із тим, при аналізі показників клітинного імунітету в групі жінок, що хворі на клінічну форму перебігу інфекції, в яких здатність лейкоцитів до продукції ІФН- γ була порушеною, реєструвалась тенденція до зниження чисельності CD3+DR+-клітин. При цьому відмінність була недостовірною порівняно з показниками в групі контролю. Питома вага CD8+Т-лімфоцитів крові у цих хворих була

на рівні показників контрольної групи. Разом із тим, величина індексу відношення CD4/CD8 знижувалась із $1,7 \pm 0,19$ ум. од. у групі контролю до $1,3 \pm 0,2$ ум. од.

У групах обстежених жінок, що хворі на латентну форму перебігу папіломавірусної інфекції, лейкоцити яких продукували ІФН- γ у знижених титрах, порівняно з контролем, питома вага CD4+ у крові зменшувалась до $679,8 \pm 129,4$ кл/мкл порівняно з $838,9 \pm 123,1$ і $814,7 \pm 97,4$ кл/мкл відповідно у контрольній групі та у хворих на латентну форму перебігу інфекції, в яких γ -інтерфероногенна активність лейкоцитів була на рівні показників у групі контролю. Питома вага клітин із фенотипом CD3+DR+ у крові жінок, що хворі на латентну форму перебігу інфекції зі зниженою γ -інтерфероногенною активністю лейкоцитів, також знижувалась і становила $66,3 \pm 8,7$ ($P < 0,05$) кл/мкл порівняно з $130,7 \pm 10,8$ кл/мкл у групі контролю та $119,2 \pm 27,2$ кл/мкл у хворих на латентну форму перебігу захворювання, в яких інтенсивність синтезу ІФН- γ знаходилась на рівні показників контролю. Чисельність CD8+-клітин у крові хворих на латентну форму перебігу інфекції зі зниженою здатністю лейкоцитів до продукції ІФН- γ , була наближеною до показників у групі контролю, проте величина індексу відношення CD4/CD8 зменшувалась до $1,2 \pm 0,3$ ум. од. порівняно з $1,7 \pm 0,1$ ум. од. в групі контролю (табл. 3).

У крові обстежених жінок, що хворі на субклінічну форму перебігу ПВГІ, в яких було виявлене найбільш суттєве пригнічення здатності лейкоцитів до продукції ІФН- γ , рівень CD4+-клітин зменшувався до $724,3 \pm 98,5$ ($P < 0,05$) порівняно з $838,9 \pm 123,1$ кл/мкл у групі контролю. Кількість CD3+DR+ Т-лімфоцитів у пацієнток цієї групи спостереження також суттєво зменшувалась і ста-

новила $60,4 \pm 21,4$ ($P < 0,05$) кл/мкл порівняно з $130,7 \pm 10,8$ кл/мкл у групі контролю. Потрібно також відзначити, що зниження інтенсивності синтезу лейкоцитарного ІФН- γ у хворих цієї групи супроводжувалось тенденцією до підвищення питомої ваги CD8+Т-лімфоцитів. Разом із тим, порівняно з відповідними показниками в групі контролю ця різниця була недостовірною. Перерозподіл питомої ваги CD4+ та CD8+Т-лімфоцитів у хворих на субклінічну форми перебігу папіломавірусної інфекції призводив до зниження величини індексу відношення із $1,7 \pm 0,1$ ум. од. у групі контролю до $1,47 \pm 0,3$ ум. од. (табл. 3).

Установлено, що пригнічення спроможності лейкоцитів до продукції ІФН- γ у хворих на клінічну форми перебігу папіломавірусної інфекції супроводжувалось зменшенням у крові хворих кількості CD19+-лімфоцитів до $131,1 \pm 34,1$ кл/мкл ($P < 0,05$) порівняно з $177,8 \pm 31,4$ кл/мкл у групі контролю. При латентній та субклінічних формах перебігу інфекцій у групах жінок із порушеною γ -інтерфероногенною активністю лейкоцитів реєструвалась тенденція до зниження рівня В-лімфоцитів, які експресують CD19+-антигени, але встановлена різниця відповідних показників була недостовірною порівняно з групою контролю.

Кількість В-лімфоцитів із фенотипом CD3-DR+ у крові жінок із пригніченим γ -інтерфероногенезом суттєво зменшувалась у хворих на клінічну та латентну форми перебігу інфекції порівняно з групою контролю. Зокрема, питома вага відповідних клітин зменшувалась з $201,9 \pm 65,2$ кл/мкл у контрольній групі до $151,7 \pm 38,4$ ($P < 0,05$) та $143,7 \pm 34,2$ кл/мкл у хворих на клінічну й латентну форми перебігу інфекції відповідно. У жінок, що хворі на суб-

Таблиця 3. Показники чисельності Т- та В-лімфоцитів і їх субпопуляцій у крові жінок, що хворі на різні форми перебігу папіломавірусної генітальної інфекції при нормальному та зниженому рівнях продукції ІФН- γ

Показник	Рівень продукції ІФН- γ					
	Група контролю	Хворі на клінічну форму перебігу інфекції		Хворі на латентну форму перебігу інфекції		Хворі на субклінічну форму перебігу інфекції
	Норма	У межах норми	Знижений	У межах норми	Знижений	Знижений
CD3+ (%)	$70,0 \pm 5,6$	$66,4 \pm 3,2$	$64,5 \pm 3,7$	$67,4 \pm 7,3$	$67,8 \pm 5,2$	$68,2 \pm 6,7$
(абс.)	$1398,4 \pm 118,3$	$1410,5 \pm 246,1$	$1219,4 \pm 213,2$	$1341,7 \pm 237,4$	$1313,7 \pm 218,3$	$1241,2 \pm 214,2$
CD4+ (%)	$42,3 \pm 2,6$	$39,3 \pm 8,2$	$36,4 \pm 8,4$	$41,1 \pm 1,7$	$36,7 \pm 2,3$	$35,9 \pm 3,2^*$
(абс.)	$838,9 \pm 123,1$	$841,2 \pm 194,2$	$615,4 \pm 127,0$	$814,7 \pm 97,4$	$679,8 \pm 129,4$	$724,3 \pm 98,5^*$
CD8+ (%)	$25,8 \pm 2,9$	$30,7 \pm 2,4$	$27,3 \pm 5,8$	$26,4 \pm 3,2$	$27,4 \pm 2,3$	$28,1 \pm 3,2^*$
(абс.)	$506,8 \pm 83,2$	$612,7 \pm 63,8$	$509,3 \pm 124,1$	$491,8 \pm 96,4$	$529,7 \pm 121,4$	$519,2 \pm 96,4^*$
CD3+DR+ (%)	$6,1 \pm 1,9$	$7,4 \pm 2,1$	$4,9 \pm 2,2^*$	$6,0 \pm 2,3$	$4,3 \pm 1,8^*$	$4,3 \pm 1,7^*$
(абс.)	$130,7 \pm 10,8$	$172,4 \pm 32,1$	$76,9 \pm 24,3$	$119,2 \pm 27,2$	$66,3 \pm 8,7^*$	$60,4 \pm 21,4^*$
CD19+ (%)	$8,9 \pm 2,1$	$8,7 \pm 2,6$	$6,8 \pm 1,8$	$7,1 \pm 2,2$	$7,9 \pm 2,1$	$6,7 \pm 2,4$
(абс.)	$177,8 \pm 31,4$	$196,4 \pm 76,4$	$131,1 \pm 34,1^*$	$168,4 \pm 56,0$	$153,1 \pm 29,0$	$151,2 \pm 34,2$
CD3-DR+ (%)	$10,3 \pm 1,9$	$8,9 \pm 2,6$	$8,1 \pm 1,8^*$	$9,4 \pm 2,9$	$7,2 \pm 1,3^*$	$10,5 \pm 3,8$
(абс.)	$201,9 \pm 65,2$	$191,7 \pm 74,2$	$151,7 \pm 38,4^*$	$239,4 \pm 73,1$	$143,7 \pm 34,2^*$	$173,1 \pm 30,4$

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

клінічну форму перебігу інфекції, в крові рівень CD3-DR+-лімфоцитів зменшувався до $173,1 \pm 30,4$ ($P < 0,05$), але порівняно з відповідними показниками в контрольній групі різниця була недостовірною (табл. 3).

Враховуючи те, що В-лімфоцити є попередниками імуноглобулінсинтезуючих клітин, із метою встановлення можливої кореляційної залежності між порушеннями в системі ІФН, клітинного й гуморального імунітету в жінок, що хворі на різні форми перебігу папіломавірусної генітальної інфекції, проводилось дослідження рівнів сироваткових імуноглобулінів основних класів, зокрема IgG, IgA, IgM.

Згідно з результатами проведених досліджень, було встановлено, що в обстежених хворих жінок порушення здатності лейкоцитів до продукції ІФН-γ не супроводжувалось суттєвою зміною показників імуноглобулінів відповідних класів. Результати цих досліджень представлено у таблиці 4.

Згідно з наведеними в табл. 4 даними, не встановлено залежності між вмістом сироваткових IgG і IgM та γ-інтерфероногенною активністю лейкоцитів. Щодо рівня сироваткового IgA, то було встановлено, що пригнічення здатності лейкоцитів у хворих жінок до продукції ІФН-γ супроводжувалось тенденцією до зміни його вмісту. Зокрема, у частини жінок із клінічною та латентною формами перебігу інфекції, лейкоцити яких продукували ІФН-γ в межах нормальних показників, вміст IgA в сироватці крові підвищувався порівняно з показниками групи контролю й становив відповідно $2,24 \pm 0,3$ та $2,6 \pm 0,3$ г/л ($P < 0,05$) порівняно з $1,92 \pm 0,2$ г/л. Пригнічення γ-інтерфероногенної активності лейкоцитів у жінок, що хворі на клінічну та латентну форми перебігу папіломавірусної інфекції, супроводжувалось зниженням вмісту сироваткового IgA відповідно до $1,64 \pm 0,2$ та $1,57 \pm 0,1$ г/л ($P < 0,05$), проте порівняно з відповідними показниками у групі контролю різниця була недостовірною. Разом із тим, середній показник вмісту IgA в сироватці крові хворих на субклінічну форму перебігу папіломавірусної інфекції був достовірно зниженим і становив $1,87 \pm 0,5$ г/л (табл. 4).

Аналіз результатів цих досліджень вказує на те, що в частини хворих на ПВГІ, в яких здатність

лейкоцитів до продукції ІФН-γ не порушувалась, кількість CD4+, CD3+DR+T-клітин та CD19+ і CD3-DR+B-лімфоцитів не змінювалась порівняно з відповідними показниками в пацієнтів контрольної групи. Крім того, у цих хворих істотно не змінювались показники рівня CD8+T-лімфоцитів, а індекс відношення CD4/CD8 був на рівні відповідних показників у групі контролю. Разом із тим, у цих хворих жінок було зареєстровано підвищення вмісту сироваткового IgA.

У групі жінок, що хворі на субклінічну форму перебігу ПВГІ зі встановленим порушенням здатності лейкоцитів до продукції ІФН-γ, реєструвалось зменшення відносної та абсолютної кількості CD4+ і CD3+DR+T-лімфоцитів. Потрібно також відзначити, що інтенсивність синтезу ІФН-γ була суттєво зниженою у хворих жінок, в яких зменшувалась питома вага CD4+ та CD3+DR+-клітин. У них за рахунок зниження кількості CD4+T-лімфоцитів зменшувалась величина індексу відношення CD4/CD8.

В обстежених жінок, що хворі на клінічну та латентну форми перебігу папіломавірусної інфекції зі встановленим порушенням здатності лейкоцитів до продукції ІФН-γ, реєструвалось зменшення питомої ваги В-лімфоцитів, які експресували CD3-DR+-антигени. Крім цього, у хворих на клінічну форму перебігу інфекції реєструвалось зниження кількості CD19+-клітин.

Згідно з результатами проведених досліджень, в обстежених хворих жінок із порушеною здатністю лейкоцитів до продукції ІФН-γ в сироватці крові не було зареєстровано змін вмісту імуноглобулінів основних класів (IgG, IgA, IgM). Разом із тим, у групі хворих, в яких не було зареєстровано порушення здатності лейкоцитів до продукції ІФН-γ, спостерігалось підвищення вмісту сироваткового IgA.

Дослідження показників продукції лейкоцитарного фактора некрозу пухлин

На сучасному етапі доведено, що регуляція та індукція імунної відповіді суттєво залежить від взаємодії системи ІФН з іншими цитокінами. До цитокінів, які володіють спроможністю потенціювати дію ІФН, відноситься ФНП.

Таблиця 4. Показники рівня сироваткових імуноглобулінів (IgG, IgA, IgM) у жінок, що хворі на різні форми перебігу ПВГІ при нормальному та зниженому рівнях продукції ІФН-γ

Групи обстеження	Рівень продукції ІФН-γ	Рівень сироваткових імуноглобулінів (г/л)		
		IgG	IgA	IgM
Група контролю	Нормальний	$10,8 \pm 0,3$	$1,92 \pm 0,2$	$1,28 \pm 0,3$
Хворі на клінічну форму перебігу ПВГІ	Нормальний	$8,32 \pm 0,6$	$2,24 \pm 0,2^*$	$1,53 \pm 0,4$
	Знижений	$8,56 \pm 1,4$	$1,64 \pm 0,2$	$1,52 \pm 0,5$
Хворі на латентну форму перебігу ПВГІ	Нормальний	$7,48 \pm 2,7$	$2,6 \pm 0,3^*$	$1,17 \pm 0,2$
	Знижений	$8,69 \pm 1,9$	$1,57 \pm 0,1$	$1,45 \pm 0,3$
Хворі на субклінічну форму перебігу ПВГІ	Знижений	$8,12 \pm 2,1$	$1,87 \pm 0,5$	$1,32 \pm 0,3$

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

Встановлено також, що ФНП та ІФН-γ синергічно стимулюють проліферацію В-клітин і сприяють підвищенню кількості імуноглобулінсекретуючих клітин за наявності мітогенстимульованих Т-лімфоцитів, а також прискорюють міграцію нейтрофілів і секрецію ними вільного кисню та пригнічують міграцію й диференціювання макрофагів. Разом із тим, доведено, що ФНП-α є коstimулятором ІЛ-2-залежної продукції ІФН-γ лейкоцитами периферійної крові. ІФН-γ підвищує інтенсивність синтезу лейкоцитарного ФНП-α та ФНП-β, індукованого ІЛ-2 або мітогенами, а також збільшує кількість рецепторів до ФНП на імунітах [3].

Згідно з результатами проведених нами досліджень, в обстежених жінок, інфікованих ВПЛ низького онкогенного ризику, із діагностованою клінічною та латентною формами перебігу папіломавірусної інфекції, лейкоцити яких продукували ІФН-γ в титрах наближених до показників у групі контролю, реєструвалось зростання спонтанної та індукованої ліпополіцукридом (ЛПЦ) продукції ФНП у культурі лейкоцитів периферійної крові. Зокрема, показники імунних циркулюючих тіл (ІЦТ) у спонтанному тесті у хворих на клінічну та латентну форми перебігу інфекції підвищувались і становили відповідно $23,2 \pm 3,4$ та $29,3 \pm 2,9\%$ ($P < 0,05$) порівняно з $12,6 \pm 2,3\%$ в групі контролю. У стимульованому ЛПЦ тесті показники ІЦТ у жінок, що хворі на клінічну та латентну форми перебігу з нормальними показниками γ-інтерфероногенної активності лейкоцитів, зростали відповідно до $34,3 \pm 8,3$ та $33,6 \pm 5,2\%$ ($P < 0,05$) порівняно з $25,2 \pm 4,3\%$ у контролі. Разом із тим, активація клітин-продуцентів лейкоцитарного ФНП у хворих на клінічну та латентну форми перебігу папіломавірусної інфекції із нормальною γ-інтерфероногенною активністю лейкоцитів проходила неповно, враховуючи те, що їх функціональний резерв (різниця між показниками ЛПЦ-стимульованого та спонтанного тестів) перебував в межах величин групи контролю. У групі відповідних хворих на латентну форму перебігу інфекції цей показник зменшувався до $4,1 \pm 1,6$ ум. од. порівняно з $12,2 \pm 2,8$ ум. од. у пацієнтів групи контролю.

В обстежених жінок, що інфіковані ВПЛ високого ризику онкогенності, в яких було діагностовано клінічну й латентну форми перебігу інфекції та виявлено порушення здатності лейкоцитів до синтезу ІФН-γ, спостерігалась тенденція до зростання показників продукції ФНП. Разом із тим, відповідна тенденція була недостовірною порівняно з показниками в пацієнтів групи контролю. Зокрема, для спонтанного тесту величина ІЦТ становила $20,6 \pm 4,8$ та $19,6 \pm 4,3\%$ ($P > 0,05$) відповідно при клінічній та латентній формах перебігу інфекції порівняно з $12,3 \pm 3,7\%$ у групі контролю. При ЛПЦ-стимульованій продукції ФНП ці показники були $27,2 \pm 7,4$ і $29,4 \pm 3,9$ ($P > 0,05$) відповідно у хворих на

клінічну та латентну форми перебігу інфекції порівняно з $25,2 \pm 4,3\%$ у групі контролю. Функціональний резерв клітин-продуцентів ФНП у відповідних хворих на клінічну та латентну форми перебігу папіломавірусної інфекції не відрізнявся суттєво від показників у пацієнтів контрольної групи.

Разом із тим, у жінок, що інфіковані ВПЛ високого ризику онкогенності, в яких було діагностовано субклінічну форму перебігу ПВП та суттєве зниження γ-інтерфероногенної активності лейкоцитів крові, показники спонтанного та стимульованого ЛПЦ синтезу лейкоцитарного ФНП суттєво зростали. Зокрема, інтенсивність продукції спонтанного та індукованого лейкоцитарного ФНП, згідно з показниками ІЦТ, підвищувалась до $32,6 \pm 3,4\%$ ($P < 0,05$) порівняно з $25,2 \pm 4,3\%$ у контрольній групі. Потрібно також відзначити, що при субклінічній формі перебігу інфекції функціональний резерв клітин-продуцентів ФНП, згідно з різницею між показниками спонтанного та стимульованого тестів, зменшувався до $4,0 \pm 1,7$ ум. од. ($P < 0,05$) порівняно з $12,2 \pm 2,8$ ум. од. у контролі.

Аналіз результатів проведених досліджень вказує на наявність певного взаємозв'язку між продукцією ІФН-γ, ФНП, особливостями форми перебігу папіломавірусної інфекції та інфікованістю типами ВПЛ низького й високого ризику онкогенності.

У переважної більшості обстежених жінок, що інфіковані типами ВПЛ низького онкогенного ризику з клінічною (доброякісною) формою перебігу інфекції, а також у частини жінок із латентною формою перебігу інфекції, лейкоцити яких продукували ІФН-γ в титрах від 80 до 160 Од/мл., інтенсивність продукції лейкоцитарного ФНП у спонтанному та стимульованому ліпополіцукридом тестах зростала. Функціональний резерв клітин-продуцентів ФНП у відповідних хворих суттєво не відрізнявся від показників у пацієнтів контрольної групи. Разом із тим, у частини хворих на латентну форму перебігу інфекції та у всіх обстежених хворих на субклінічну форму перебігу інфекції, в яких було діагностовано інфікування типами ВПЛ високого онкогенного ризику, зниження рівня продукції ІФН-γ супроводжувалась суттєвим підвищенням інтенсивності спонтанного та стимульованого ліпополіцукридом синтезу лейкоцитарного ФНП. Потрібно також відзначити, що функціональний резерв клітин-продуцентів ФНП у відповідних хворих суттєво зменшувався.

Показники функціональної активності клітин фагоцитарної системи (моноцити, нейтрофіли) у жінок, що хворі на різні форми перебігу папіломавірусної інфекції

Згідно з результатами проведених досліджень, було встановлено, що в жінок, які хворі на клініч-

ну (доброякісну) форму перебігу ПВГІ й інфіковані ВПЛ низького онкогенного ризику, незалежно від рівня синтезу ІФН- γ функціональна активність моноцитів крові зростала за показником фагоцитозу, але суттєво не змінювалась за фагоцитарним індексом і за показниками спонтанного та стимульованого НСТ-тестів.

У частини обстежених жінок, що хворі на латентну форму перебігу інфекції та інфіковані ВПЛ низького ризику онкогенності, лейкоцити яких продукували ІФН- γ в титрах від 80 до 160 ОД/мл., показник фагоцитозу моноцитів зростав, проте їх фагоцитарний індекс був наближений до показників у пацієнтів групи контролю. Разом із тим, у відповідних хворих жінок показники спонтанного та стимульованого НСТ-тестів для моноцитів були на рівні показників у групі контролю, але їх функціональний резерв суттєво зменшувався. У жінок, що хворі на латентну форму перебігу інфекції та інфіковані ВПЛ високого типу онкогенного ризику зі зниженою здатністю лейкоцитів до продукції ІФН- γ , функціональна активність моноцитів за показниками фагоцитозу підвищувалась. При цьому, фагоцитарний індекс моноцитів, а також показники спонтанного та стимульованого НСТ-тестів не змінювались порівняно з контрольною групою. Функціональний резерв моноцитів згідно з різницею між показниками ЛПЦ-стимульованого та спонтанного НСТ-тестів у відповідних хворих зі зниженою γ -інтерфероногенною активністю лейкоцитів зменшувався з $7,0 \pm 1,0$ ум. од. у групі контролю до $4,8 \pm 1,2$ ум. од.

Активність моноцитів зростала також у жінок із діагностованою субклінічною формою перебігу папіломавірусної інфекції зі зниженою продукцією ІФН- γ , які були інфіковані ВПЛ високого ризику онкогенності. Зокрема, показник фагоцитозу у відповідних хворих підвищувався порівняно з пацієнтами групи контролю. Разом із тим, фагоцитарний індекс моноцитів та їх кисеньзалежна бактерицидна активність у жінок цієї групи не змінювались порівняно з контрольною групою.

Аналіз показників функціональної активності нейтрофілів крові жінок, що хворі на ПВГІ, вказує на суттєве зростання їх кисеньзалежної бактерицидної активності. При цьому, показники НСТ-тесту підвищувались як у хворих зі зниженою γ -інтерфероногенною активністю лейкоцитів, інфікованих ВПЛ високого ризику онкогенності, так і у хворих жінок, лейкоцити яких продукували ІФН- γ на рівні групи контролю. Разом із тим, у хворих на клінічну та латентну форми перебігу папіломавірусної інфекції, інфікованих ВПЛ високого ризику онкогенності, в яких інтенсивність синтезу ІФН- γ зменшувалась, кисеньзалежна бактерицидна активність нейтрофілів у спонтанному та стимульованому НСТ-тестах зростала. Зокрема, у пацієнток,

що хворі на клінічну та латентну форми перебігу ПВГІ зі зниженою γ -інтерфероногенною активністю лейкоцитів, показники спонтанного НСТ-тесту для нейтрофілів зростали до $53,2 \pm 2,4$ і $58,7 \pm 2,8\%$ ($P < 0,05$) порівняно з $35,7 \pm 1,4$ і $42,7 \pm 3,9\%$ відповідно у хворих цих груп обстежених жінок, в яких здатність лейкоцитів до синтезу ІФН- γ не порушувалась, та порівняно з $28,7 \pm 1,2\%$ у групі контролю. При цьому показники стимульованого НСТ-тесту для нейтрофілів підвищувались відповідно до $61,7 \pm 4,9$ і $62,9 \pm 4,2\%$ ($P < 0,05$) порівняно з $44,9 \pm 2,7$ і $46,1 \pm 3,1\%$ при нормальному рівні продукції ІФН- γ та $37,9 \pm 2,1\%$ у групі контролю. У хворих на субклінічну форму перебігу ПВГІ, інфікованих ВПЛ високого онкогенного ризику, показники спонтанного та стимульованого НСТ-тестів для нейтрофілів підвищувались порівняно з контрольною групою до $51,2 \pm 4,6$ і $58,1 \pm 5,3\%$ ($P < 0,05$).

Аналіз результатів проведених досліджень вказує на відсутність у жінок, що хворі на ПВГІ, кореляційної залежності між функціональною активністю нейтрофілів за показниками фагоцитозу, фагоцитарного індексу та здатністю лейкоцитів крові до продукції ІФН- γ . В обстежених хворих жінок незалежно від рівня продукції ІФН- γ лейкоцитами *in vitro* у відповідь на індукцію ФГА спостерігалась часткова активація моноцитів (згідно з показниками фагоцитозу) та нейтрофілів (згідно з показниками спонтанного та стимульованого НСТ-тестів) крові. Разом із тим, у жінок, що хворі на латентну форму перебігу інфекції та інфіковані ВПЛ високого ризику онкогенності зі зниженою γ -інтерфероногенною активністю лейкоцитів, кисеньзалежна бактерицидність нейтрофілів зростала інтенсивніше, згідно з показниками спонтанного та стимульованого НСТ-тестів.

Таким чином, в обстежених жінок, що хворі на ПВГІ, пригнічувалась здатність лейкоцитів крові до продукції ІФН- γ *in vitro* у відповідь на ФГА. Інтенсивність синтезу ІФН- γ порушувалось у хворих жінок, що інфіковані ВПЛ високого онкогенного ризику, в яких було виявлено зниження поточної ваги CD4+ та CD3+DR+-клітин у крові, а також зменшення величини індексу відношення CD4/CD8. Пригнічення продукції ІФН- γ в обстежених хворих не супроводжувалось зміною показників гуморального імунітету. Потрібно також відзначити, що в обстежених хворих жінок, лейкоцити яких продукували ІФН- γ в титрах на рівні показників у пацієнтів контрольної групи, кількість CD4+, CD3+DR+-Т-клітин та індекс CD4/CD8 не змінювались порівняно з контролем. При цьому реєструвалось підвищення вмісту сироваткового ІФН і зростання інтенсивності синтезу ФНП. Пригнічення здатності лейкоцитів до продукції ІФН- γ при клінічній (доброякісній) і латентній формах перебігу ПВГІ супроводжувалось більш інтенсивною ки-

сеньзалежною бактерицидною активністю нейтрофілів крові.

Рівень продукції ІФН- α в жінок, що хворі на папіломавірусну генітальну інфекцію

Перебіг ПВГІ в обстежених жінок характеризувався пригніченням інтенсивності синтезу лейкоцитарного ІФН- α . При цьому, ступінь цієї пригніченості була різною залежно від форми перебігу інфекції, а також від інфікованості жінок ВПЛ низького або високого ризику онкогенності.

Згідно з результатами проведених досліджень, було встановлено, що при клінічній (доброякісній) формі перебігу інфекції продукція ІФН- α була зниженою тільки у хворих, що інфіковані ВПЛ високого ризику онкогенності. Титри ІФН- α у цих пацієнток коливались від 80 до 160 ОД/мл. При цьому, лейкоцити периферійної крові в пацієнтів групи контролю (практично здорові жінки), продукували ІФН- α в титрах від 320 до 1260 ОД/мл.

Інтерфероногенна активність лейкоцитів крові була порушеною в усіх жінок, що інфіковані ВПЛ високого онкогенного ризику з латентною та субклінічною формами перебігу ПВГІ. Середні показники логарифмічних значень титрів ІФН- α у жінок, що хворі на клінічну, латентну та субклінічну форми перебігу папіломавірусної інфекції зменшувались відповідно до $8,2 \pm 0,2$, $6,54 \pm 0,4$ та $6,23 \pm 0,3$ ($P < 0,05$) порівняно з $9,0 \pm 0,4$ у пацієнток контрольної групи спостереження.

На сучасному етапі встановлено, що клітинами-продуцентами ІФН- α є практично всі імуніцити. Разом із тим, основним джерелом продукції ІФН- α вважаються клітини фагоцитарної системи – моноцити/макрофаги та В-лімфоцити. Крім цього, у відповідь на дію вірус-індукованих та туморогенних клітин ІФН- α продукується О-клітинами периферійної крові, які характеризуються НК-активністю [3]. Більшість дослідників заперечують значення Т-лімфоцитів у продукції ІФН- α . Разом із тим, окремими дослідниками висловлюється думка щодо можливості опосередкованого значення Т-лімфоцитів у продукції ІФН- α , зокрема, через регуляцію їх цитокінами функціональної активності клітин-продуцентів цього типу ІФН-моноцитів/макрофагів і В-клітин [1].

Згідно з результатами проведених нами досліджень, в обстежених жінок, що хворі на клінічну, латентну та субклінічну форми перебігу ПВГІ, порушення здатності лейкоцитів периферійної крові до продукції ІФН- α супроводжувалось частковою зміною функціональної активності моноцитів. Зокрема, у хворих на клінічну форму перебігу інфекції зростала чисельність моноцитів, здатних до поглинання тест-бактерій, показник фагоцитозу моноцитів підвищувався до $46,8 \pm 3,9\%$ ($P < 0,05$)

при нормальному та зниженому рівнях синтезу ІФН- α порівняно з $35,6 \pm 4,6\%$ у групі контролю. Показник фагоцитозу для моноцитів зростав також у жінок, що хворі на латентну та субклінічну форми перебігу папіломавірусної інфекції, до $47,2 \pm 2,3$ та $50,7 \pm 3,2\%$ ($P < 0,05$) відповідно. Активізація поглинальної функції моноцитів відбувалась неповністю, враховуючи те, що їх фагоцитарний індекс достовірно не змінювався порівняно з групою контролю. Було встановлено, що в обстежених хворих жінок із різною α -інтерфероногенною активністю лейкоцитів кисеньзалежна бактерицидна активність моноцитів у спонтанному та стимульованому НСТ-тестах, а також їх функціональний резерв були наближені до показників у групі контролю. У жінок, що хворі на субклінічну форму перебігу папіломавірусної інфекції, реєструвалось зниження функціонального резерву моноцитів, згідно з різницею між показниками спонтанного та стимульованого НСТ-тестів – до $4,7 \pm 3,8$ ум. од. ($P < 0,05$) порівняно з $7,0 \pm 1,0$ ум. од. у групі контролю.

Дослідження показників функціональної активності нейтрофілів крові в обстежених хворих жінок показало, що пригнічення здатності лейкоцитів до продукції ІФН- α не супроводжувалось зміною їх поглинальної функції. Зокрема, було встановлено, що у хворих жінок незалежно від рівня α -інтерфероногенної активності лейкоцитів активність нейтрофілів, згідно з показниками фагоцитозу та фагоцитарного індексу, істотно не відрізнялась від показників у пацієнтів групи контролю. Разом із тим, було встановлено суттєве підвищення їх кисеньзалежної бактерицидності за показниками спонтанного та ЛПЦ стимульованого НСТ-тестів.

Зокрема, у жінок, що хворі на клінічну (доброякісну) форми перебігу ПВГІ із нормальним та зниженим рівнем продукції лейкоцитарного ІФН- α , показники спонтанного НСТ-тесту для нейтрофілів зростали відповідно до $44,1 \pm 2,1$ та $50,6 \pm 4,3\%$ ($P < 0,05$) порівняно з $28,7 \pm 1,2\%$ у групі контролю. У стимульованому НСТ-тесті показники бактерицидної активності нейтрофілів крові цих хворих підвищувались до $54,6 \pm 4,3$ та $56,4 \pm 3,7\%$ ($P < 0,05$) порівняно з $37,9 \pm 2,1\%$ у пацієнтів контрольної групи. В обстежених жінок із латентною формою перебігу папіломавірусної інфекції показники спонтанного та стимульованого НСТ-тестів нейтрофілів зростали відповідно до $49,7 \pm 5,4$ та $43,5 \pm 6,2\%$ ($P < 0,05$). У хворих на субклінічну форму перебігу інфекції кисеньзалежна бактерицидність нейтрофілів за показниками спонтанного та стимульованого НСТ-тестів підвищувалась відповідно до $50,1 \pm 8,6$ та $57,4 \pm 9,6\%$ ($P < 0,05$) порівняно з $28,7 \pm 1,2$ та $37,9 \pm 2,1\%$ у пацієнтів контрольної групи.

Було встановлено, що в жінок, які інфіковані ВПЛ низького онкогенного ризику із клінічною (доброякісною) формою перебігу інфекції, лейко-

цити яких продукували ІФН- α у титрах 320-640 Од/мл, функціональний резерв нейтрофілів, згідно з різницею між показниками спонтанного та стимульованого НСТ-тестів, не змінювався порівняно з пацієнтами групи контролю. Пригнічення здатності лейкоцитів до продукції ІФН- α у хворих на клінічну та латентну форми перебігу інфекції, які були інфіковані ВПЛ високого онкогенного ризику, супроводжувалось зниженням функціонального резерву нейтрофілів до $5,8 \pm 0,4$ і $6,2 \pm 0,3$ ум. од. ($P < 0,05$) порівняно з $9,2 \pm 0,9$ ум. од. у групі контролю. У хворих на субклінічну форму перебігу інфекції, які були інфіковані ВПЛ високого онкогенного ризику, також була зареєстрована тенденція до зниження функціонального рівня нейтрофілів. Разом із тим, показники відповідного зниження були недостовірними порівняно з групою контролю.

Аналіз результатів проведених досліджень вказує на те, що в жінок, які хворі на ПВГІ, неза-

лежно від рівня синтезу ІФН- α реєструвалась функціональна перебудова моноцитів і нейтрофілів периферійної крові. Заслуговує на увагу те, що зниження α -інтерфероногенної активності лейкоцитів у хворих на різні форми перебігу ПВГІ, які були інфіковані ВПЛ високого ризику онкогенності, супроводжувалось пригніченням функціонального резерву нейтрофілів за різницею показників стимульованого та спонтанного НСТ-тестів. Такі показники віддзеркалюють ефекторний потенціал системи фагоцитозу, що узгоджується з уявленнями про резервні можливості імунореактивності організму людини. Це дозволяє зробити припущення, що порушення інтенсивності синтезу лейкоцитарного ІФН- α у хворих на ПВГІ є пов'язаним зі зниженням ефекторного потенціалу клітин фагоцитарної системи, які продукують ІФН цього типу.

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., Катквичене 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., Дмитриченко Т.И. Папилломавирусная 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., Шперлинг 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-associated lesion // Sexually Transmitted Diseases. - 1996. - Vol. 23, N 6. - P. 475-480.
19. Bergman A., Interferon as an adjuvant treatment for genital condyloma acumi-natum // Int. J. Gynaecol. Obstet. - 2005. - Vol. 49, N2. - 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 P.E., Kendall H., Fishman S., et al. Comparisons of HPV DNA detection by MY09/11 PCR methods // J. Med. Virol. - 2002. - Vol.68, N3. - P.417-423.
22. Caussi D., Goedert J.J., Palefsky J. et al. Interaction of human immunodeficiency and papillomaviruses // Int. J. Cancer. - 1990. - N46. - P. 214-219.
23. Clerisi M., Stoccks N., Zajac R. et al. Detection of three 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, N5. - P. 705-711.
26. Hamidi A.E., Liu H., Zhang Y. Archival cervical smears: a versatile resource for molecular investigations // Cytopathology. - 2002. - Vol. 13, N 5. - P.291-299.
27. Kadish A., Ho G., Burk R. et al. 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, N 17. - P. 1285-1293.
28. Peyton C.L., Gravitt P.E., Hunt W.C., Hundley R.S., Zhao M., Apple R.J., Wheeler C.M., Determinants of genital human papillomavirus detection in a US population // J. Infect. Dis. - 2001. - Vol. 183, N 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.

Закінчення статті – у наступних номерах журналу

Г.А. Вакуленко
Е.В. Харченко
А.С. Рекута

Национальный медицинский
университет
им. А.А. Богомольца

УДК 618.146 - 006.06 + 618.3 - 06 :
618.146 - 006.6

РАК ШЕЙКИ МАТКИ И БЕРЕМЕННОСТЬ: ОСОБЕННОСТИ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ

Резюме

В огляді висвітлено сучасні підходи до діагностики й терапії раку шийки матки, асоційованого з вагітністю, та, зокрема, до можливості органозберігаючого лікування. Увагу приділено особливостям діагностики злоякісних новоутворень шийки матки, пов'язаних із вагітністю. Наведено відмінності в тактиці ведення таких хворих залежно від терміну гестації.

Ключові слова

Рак шийки матки, вагітність, хіміотерапія та вагітність, органозберігаючі операції.

Возникновение злокачественных новообразований во время беременности – редкое явление. Регистрируется 1 случай на 1000-1500 беременностей. Однако, сталкиваясь с подобной ситуацией, многие врачи оказываются перед сложным выбором из-за отсутствия единого алгоритма лечения ввиду малого количества исследований подобных случаев. Данные литературы не устанавливают связь между состоянием беременности и онкологической патологией. Чаще всего встречаются рак шейки матки (РШМ), рак груди, меланома, Ходжкинская лимфома, рак яичников. Из них РШМ занимает первое место [1, 6, 7]: 1 на 1000-10000 беременностей (1-3% беременных среди общего числа впервые установленных случаев). Средний возраст больных – 30 лет, причем среди женщин до 35 лет такое сочетание наблюдается в 30%, а до 45 лет – в 23% [7]. Приблизительно половина этих случаев диагностируются в период беременности, остальные – в течение 12 месяцев после родов, что так же относится к опухолям, ассоциированным с беременностью.

Цель работы: провести анализ литературных данных об особенностях диагностики и лечения пациенток, у которых РШМ диагностирован во время беременности. Рассмотреть варианты лечения с сохранением фертильности.

Материалы и методы

Использованы данные результатов исследования, проведенных на базе Киевского городского онкологического центра, материалы поисковой системы PubMed, рекомендационные руководства Европейского и Американского онкологиче-

ских обществ. Ключевые слова поиска: cervical cancer, cancer during pregnancy, chemotherapy and pregnancy.

Вероятность выявления РШМ на ранней стадии среди беременных в три раза выше, чем среди общего числа женщин. Это объясняется обязательными регулярными гинекологическими осмотрами беременных. При исследовании 494 случаев возникновения РШМ среди беременных, было установлено, что практически в 84% случаев заболевание диагностируется на I стадии [2].

Гистологически опухоли распределились следующим образом: плоскоклеточный рак – 82,7%, аденокарцинома – 10,1%, железистосolidная карцинома – 7,1% [2]. Преобладание плоскоклеточных форм наблюдается и среди небеременных женщин.

Диагностика патологических изменений шейки матки в период беременности не отличается от таковой среди общего контингента женщин, однако имеет ряд особенностей.

Клиническая картина

В большинстве случаев заболевание протекает бессимптомно. При наличии симптомов в 50% случаев женщины могут жаловаться на наличие

Таблица 1. Сравнение степени развития РШМ в момент диагностики среди беременных (n=494) и небеременных женщин [2, 4]

Стадия	Беременные	Небеременные
I	83,9%	42%
II	11,8%	35%
III	3,1%	21%
IV	1,2 %	2%

кровянистых выделений из половых путей [6] (что может быть ошибочно трактовано в I триместре как угроза прерывания беременности, а во II и III – как преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты, предлежание плаценты), посткоитальные кровотечения, боли в гипогастрии. В случае более поздних стадий РШМ могут присоединяться боли в поясничной области, гематурия, дизурические явления и нарушения акта дефекации, что связано с инвазией опухоли в соседние органы или метастазированием [2, 4].

Осмотр шейки матки

Ввиду беременности шейка матки подвергается изменениям. Под воздействием гормонов в период беременности переходная зона между цилиндричным и многослойным плоским эпителием смещается к эктоцервиксу; это требуется учесть при осмотре [1].

Цитологическая диагностика

Изменения шейки матки не всегда можно оценить макроскопически, поэтому проведение цитологического исследования по Папаниколу (Рар-тест) является неотъемлемой частью гинекологического обследования при первом обращении женщины к гинекологу. Проведение забора материала в период беременности в большинстве случаев является безопасным, хотя возможны случаи кровотечения и спонтанного аборта. Исследования показали, что от 1,3% до 8% беременных женщин имеют изменения мазков [8-10]. Несколько факторов может усложнить трактовку результатов: наличие большого эктропиона, воспалительные изменения шейки матки и присутствие децидуальных клеток, которые часто ошибочно воспринимаются как атипичные [11, 13]. Цитолог должен быть информирован о том, что мазок взят у беременной во избежание трактовки ложно положительной реакции Ариас-Стеллы (развивающаяся в эндоцервикальных железах, аналогична изменениям в железах эндометрия при беременности; эта реакция сочетается с децидуализацией стромы и другими признаками беременности, ее следует дифференцировать от светлоклеточного рака эктоцервикса) [9].

Кольпоскопия

Выявление атипичных клеток в участке шейки матки может свидетельствовать о наличии цервикальной интраэпителиальной неоплазии (CIN) или о злокачественном процессе, поэтому проведение кольпоскопии является необходимым методом уточняющей диагностики. Здесь так же могут возникнуть некоторые трудности. Увеличение васкуляризации шейки матки во время беременности гиперболизированную реакцию метапластического эпителия на уксусную кислоту, таким

образом визуально имитируя диспластические повреждения [10,12]. Наоборот, неопластические процессы на ранних сроках беременности могут быть ошибочно приняты как нормальное смещение переходной зоны или как доброкачественную цервикальную децидуализацию [10].

Если проведение кольпоскопии на ранних сроках беременности выполнить не удалось, то его следует повторить через 6-12 недель, так как зона трансформации «мигрирует» к эктоцервиксу, и таким образом к 20-й неделе гестации можно получить информативные результаты обследования.

В зависимости от результатов кольпоскопии дальнейшая тактика ведения пациентки будет разной [11]:

1. Шейка матки без патологических изменений или CIN I – повторный Рар-тест и диагностика вируса папилломы человека (ВПЧ) в послеродовом периоде (6 недель после родов).
2. CIN II – повторная кольпоскопия в каждом триместре. Результаты без изменений – кольпоскопия/биопсия в послеродовом периоде (6 недель после родов).
3. CIN III или кольпоскопическая картина злокачественного процесса – биопсия; консультация онкогинеколога.

В период беременности возможна спонтанная регрессия CIN, поэтому тактика их ведения до родов – наблюдательная (исключение – прогрессия патологического процесса) [11, 13]. В случае регрессии CIN следует повторно проводить Рар-тестирование каждые 4-6 месяцев до получения 4 отрицательных результатов. После этого следует ежегодно делать повторные скрининговые цитологические исследования шейки матки [13].

Цервикальная биопсия

Показаниями к биопсии служат CIN III и кольпоскопическая картина атипического эпителия на шейке матки. Среди беременных женщин чувствительность биопсий составляет от 83,7 до 95,9%. Риск возникновения кровотечения – 1-3%. Такие осложнения как преждевременные роды и амниорексис являются казуистическими [4, 14].

Конусовидная биопсия

Конусовидная биопсия у беременных – это диагностическая, и может быть, лечебная манипуляция. Однако, существует риск развития осложнений как со стороны матери, так и со стороны плода. Отличием ее проведения является глубина конуса, которая составляет от 1,5 до 2 см у беременных, вместо 2,5-3 см. Это связано со смещением переходной зоны эпителия к влагалищной части шейки матки у беременных [26]. Показаниями к ее проведению есть определение наличия инвазии опухоли, что влияет на дальнейшую лечебную тактику. Наиболее частыми осложнениями конусовидной биопсии у беременных являются:

- кровотечение у 5% в I и II триместре беременности и 10% – в III-м;
- спонтанный аборт в 25% случаев;
- преждевременные роды у 12%;
- инфицирование у 2% беременных.

Риск спонтанного аборта и кровотечения существенно снижается, когда манипуляция осуществляется во II триместре беременности – между 14 и 20 неделями [4].

Методы визуализации

Широко используемыми в период беременности являются ультразвуковая диагностика и магнитно-резонансная томография. Однако, безопасность применения последней не доказана [16, 17]. Проведение контрастной МРТ с гадолинием возможно в период беременности [18]. Среди рентгенологических методов исследования наибольшую лучевую нагрузку на плод оказывает компьютерная томография (КТ) – табл. 1. Несмотря на то, что пороговая доза (величина пороговой повреждающей дозы для плода варьирует от 10 до 20 сГр) для проявления детерминистических (дозозависимых) эффектов при лучевых исследованиях не достигается, нужно учесть стохастические эффекты (независящие от дозы), так как плод имеет большое количество делящихся клеток, которые более всего подвержены негативному влиянию ионизирующего излучения. В дальнейшем, родившиеся дети подвержены более высокому риску развития злокачественных новообразований, особенно если облучение приходилось на область живота и таза в III триместре беременности [17, 19, 20].

Определение уровня онкомаркеров

1. SCC (squamous cell carcinoma antigen) – антиген плоскоклеточной карциномы – выделен из печеночных метастазов плоскоклеточной карциномы шейки матки. Концентрация SCC в сыво-

ротке крови может возрастать при злокачественных плоскоклеточных новообразованиях разных локализаций: кожи головы и шеи, пищевода, легких, анального канала, уретры, полового члена, при переходном-клеточном раке мочевого пузыря и вульвы [21]. Сегодня наиболее часто SCC используется в клинической практике для мониторинга больных плоскоклеточным раком шейки матки. По данным разных авторов, чувствительность маркера доходит до 87% при специфичности 90% [22].

На базе Киевского городского онкологического центра (КГОЦ) было проведено исследование по определению маркера SCC среди больных начальными формами рака шейки матки (T1a1), при распространенном процессе (T1b-T4) и среди здоровых женщин репродуктивного возраста (табл. 3) [27].

Как видно из табл. 3, уровень SCC среди больных начальными формами рака шейки матки был незначительно выше, чем у здоровых женщин. Однако, эти показатели находятся в рамках физиологической нормы (0-1,5 ng/ml). В группе более распространенных форм рака шейки матки этот показатель существенно возрастал (4,4-8,7 ng/ml) и превышал норму [27]. Можно сделать вывод, что данный метод не является информативным в случае диагностики ранних форм РШМ.

Маркер SCC так же используется для контроля успешности лечения. Установлено, что после радикальной операции уровень SCC нормализуется в течение одной недели; после окончания комбинированного, сочетанного лучевого или химиолучевого лечения стабилизация маркера отмечается к 6-й неделе наблюдения. Быстрое снижение уровня SCC после операции обусловлено, с одной стороны, одномоментным удалением опухолевых масс, являющихся источником маркера, а с другой стороны, коротким периодом полураспада SCC. Более медленные темпы снижения уровня SCC в процессе проведения луче-

Таблица 2. Дозы, поглощенные плодом при лучевых исследованиях [3]

Исследование	Доза, сГр*	Исследование	Доза, сГр
Рентгенография органов грудной полости (прямая и боковая проекция)	0,00006	Маммография	0,01-0,04
Рентгенография органов брюшной полости	0,15-0,26	КТ органов грудной полости	0,01-1,3
Рентгенография органов малого таза	0,2-0,35	КТ органов брюшной полости	0,8-3
Экскреторная урография	0,4-0,9	КТ органов малого таза	2,5-8,9

* 1 сГр = 10-2 Гр

Таблица 2. Содержание опухолевого маркера SCC (ng/ml) у больных раком шейки матки на ранних (T1a1) и более распространенных стадиях (T1b-T4)

Категория пациентов	Здоровые (n=12)	Больные раком шейки матки	
		T1a1 (n=53)	T1b – T4 (n=10)
Уровень маркера SCC (ng/ml)	0,4 ± 0,02	0,4 – 0,8 ¹	6,0 ± 2,2 ^{1,2}

¹ – $p < 0,05$ по сравнению с аналогичными показателями среди здоровых женщин;

² – $p < 0,05$ по сравнению с больными раком шейки матки в стадии T1a1.

вой (химиолучевой) терапии могут быть связаны с постепенной репродуктивной гибелью опухолевых клеток – продуцентов SCC. [22]

Однако, следует учесть, что при беременности уровень SCC повышен (в среднем 1,7 нг/мл). Это связано с развитием эпителия плода, и проведение данного исследования является неинформативным [37].

2. Вирус папилломы человека (ВПЧ) – ДНК вирус, способный инфицировать клетки плоского эпителия и проявлять там репликативную активность. Папилломавирусы – это единственная группа вирусов с доказанной способностью индуцировать возникновение опухолей у человека. Известно, более 120 типов вируса, среди которых изученными есть лишь около 80. В зависимости от способности вызывать новообразования, все ВПЧ разделяются на 3 группы: низкоонкогенные; средней степени онкогенности; высокоонкогенные [25].

Риск развития рака шейки матки при присутствии ВПЧ составляет 99,7% (Peter A. Gearhart et al., 2011). Во время беременности активизируются процессы метаплазии цервикального эпителия, который наиболее чувствителен к ВПЧ-инфекции именно в период метаплазии [26].

Лечение

Вопрос о лечении беременных женщин с патологией шейки матки является дискуссионным. Выбор метода лечения зависит от нескольких факторов: стадии заболевания, срока гестации и желания женщины сохранить беременность.

При обнаружении начальных форм рака шейки матки (*ca in situ*, стадия IA1, IA2, IB) в I-II триместре и желании женщины сохранить беременность предлагается отсрочить лечение на послеродовой период с целью достижения зрелости плода [10, 17, 26]. Анализ 600 случаев преждевременных родоразрешений позволил установить закономерность в том, что ранняя неонатальная смертность уменьшается с 32,8% для рожденных в сроке 26-27 недель и до 2,7% – в 34-35 недель. Риск развития дистресс-синдрома плода также значительно варьирует: он наблюдается у 86,9% рожденных в сроке 26-27 недель, и в 12,7% случаев среди рожденных в сроке 34-35 недель [1]. Karam A., Feldman N. провели мета-анализ исследований, в которых изучалось влияние отсроченного лечения на исход заболевания и выживаемость среди матерей – табл. 4 [10].

Исходя из данных, приведенных в табл. 4, можно сделать вывод, что откладывание лечения ранних форм рака шейки матки не приводит к ухудшению прогноза для жизни пациентки и позволяет провести родоразрешение в сроки, максимально приближенные к физиологическим (37-42 нед.).

Для контроля патологического процесса на шейке матки рекомендуется проведение кольпоскопии

каждые 2 недели в течение беременности [26].

Показания к немедленному началу лечения:

- местно распространенный процесс;
- наличие метастазов в лимфатических узлах (наличие метастазирования в лимфатические узлы может быть установлено путем биопсии подвздошных лимфатических узлов при диагностической лапароскопии [17, 26]);
- желание пациентки;
- прогрессирование заболевания на протяжении беременности [28].

Обзор литературных данных указывает на отсутствие сведений о метастазировании рака шейки матки в плод, только в одном наблюдении был выявлен метастаз плоскоклеточного рака шейки матки в плаценту (Dildy G.A., Moise K.J., 1989).

Химиотерапия и беременность

Еще недавно применение химиотерапии в период беременности казалось невозможным, ввиду опасения тератогенного эффекта. Сейчас эти взгляды изменились. Влияние химиотерапии на плод зависит от гестационного возраста, используемых лекарственных средств и их дозы. Наиболее уязвим плод в течение первых 10 недель гестации (органогенез), когда происходит активная дифференциация клеток. Использование химиотерапии в этот период может привести к порокам развития плода: монохимиотерапия – в 10% случаев [29], полихимиотерапия – в 25% [30]. «Безопасным» принято считать период после 12-14 недели гестации. Проводиться терапия может до срока 35 недель, ее следует прекратить за 3 недели до запланированной даты родов [17]. Это связано с возникновением транзиторной нейтропении у плода и угнетением костного мозга под воздействием терапии [10].

Вопрос дозирования цитотоксических препаратов для беременных остается не изученным, и требует дальнейших исследований. На данный момент используются схемы лечения, идентичные для небеременных женщин.

Лучевая терапия

На ранних сроках беременности использование дистанционной лучевой терапии приводит в 70% случаев к спонтанному выкидышу при дозе облучения 40 Гр. После этого, лечение следует продолжить брахитерапией [10, 26]. Следует извлечь плод/прервать беременность или провести экстирпацию матки перед началом лучевой терапии.

Лечения рака шейки матки в разные периоды беременности

I триместр. 1. *Ca in situ*. Лечение этой формы рака в период беременности не требует немедленного вмешательства. Возможно откладывание лечения на послеродовой период. По данным L.

Таблица 4. Влияние отсроченного лечения рака шейки матки на течение заболевания

Автор, год	N	Стадия (FIGO)	Срок гестации при постановке диагноза (нед.)	Срок родов (нед.)	Откладывание лечения (нед.)	Прогрессирование заболевания	Период наблюдения (мес.)	Исход матери
Prem, 1966	4	I	≥ 28	35-36	6	-	> 60	Живы
Prem, 1966	5	I	20-34	34-38	11-17	-	34-64	Живы
Boutsellis, 1972	5	IA1	8-24	III триместр	-	-	72-180	Живы
Dudan, 1973	2	IB	-	-	8-24	2	-	1 умерла 1 жива
Thompson, 1975	7	IA	-	III триместр	5-28	-	50 (3-120)	Живы
Lee, 1981	9	IA-II	≥ 24	III триместр	< 12	Нет	-	Живы
Nisker, 1983	1	IB	-	III триместр	24	1	-	умерла
Greer, 1989	5	IB	20-24	28-37	6-17	Нет	23 (13-35)	4 живы 1 умерла
Monk, 1992	4	IA2-IB	10-23	III триместр	10-23	Нет	40 (2-228)	Живы
Duggan, 1993	8	IA1-IB1	11-31	31-40	8-30	Нет	33 (3-124)	Живы
Sorosky, 1995	8	IB1	0-34	33-38	3-40	Нет	33 (13-68)	Живы
Sorosky, 1996	4	IB1-IB2	18-32	35-36	4-15	-	51 (12-120)	3 живы 1 умерла
Sood, 1996	11	IA1-IB1	-	III триместр	3-32	-	118 (12-360)	Живы
Van Vliet, 1998	4	IB	23-32	32-35	3-10	-	67 (16-106)	Живы
Takushi, 2002	12	IA1-IB2	12-27	30	6-25	Нет	70-156	Живы
Taen, 2006	1	IB1	14	31	17	Нет	17	Живы
Germann, 2005	9	IB1	I и II триместр	III триместр	4-24 (16)	Нет	63 (2-168)	Живы
Lee, 2007	11	IA1-IIA	6-31	-	4-34	-	-	9 живы 2 умерло
Yahata, 2008	4	IA1	16-23	37-41	>16-25	Нет	24-155	Живы
Bcero	98	IA1-II	0-34	III триместр	3-40	3	2-360	93 живы 4 умерло

Jonhson и соавт. это не ухудшает прогноз для больных. Родоразрешение проводится влагалищным путем, конизация шейки матки может быть выполнена через 6-8 недель после родов. При затруднении постановки диагноза и подозрении на наличие инвазивного роста рекомендуется проведение конизации во время беременности или ее прерывание с последующей конизацией через 6-8 недель.

2. Микроинвазивный рак (IA1). При желании пациентки сохранить беременность рекомендуется проведение конизации шейки матки во II триместре или откладывание лечения на послеродовый период (с проведением кольпоскопии в каждом триместре) и выполнение широкой конизации шейки матки через 4-8 недель после родов. Предпочтение отдается родоразрешению путем кесарева сечения, но роды через естественные родовые пути возможны [26]. Гистерэктомия может быть проведена одновременно с кесаревым сечением, если пациентка больше не желает иметь детей.

3. Ранние формы инвазивного рака шейки матки (IA2, IB, IIA). Касательно лечения этой формы рака шейки матки мнения врачей разных стран разошлись. Урманчеева А.Ф. [26] и Коломиец Л.А. [32] рекомендуют прерывание беременности и выполнение радикальной гистерэктомии с подвздошной лимфаденэктомией и послеоперационным курсом лучевой терапии (через 2-3 недели). В

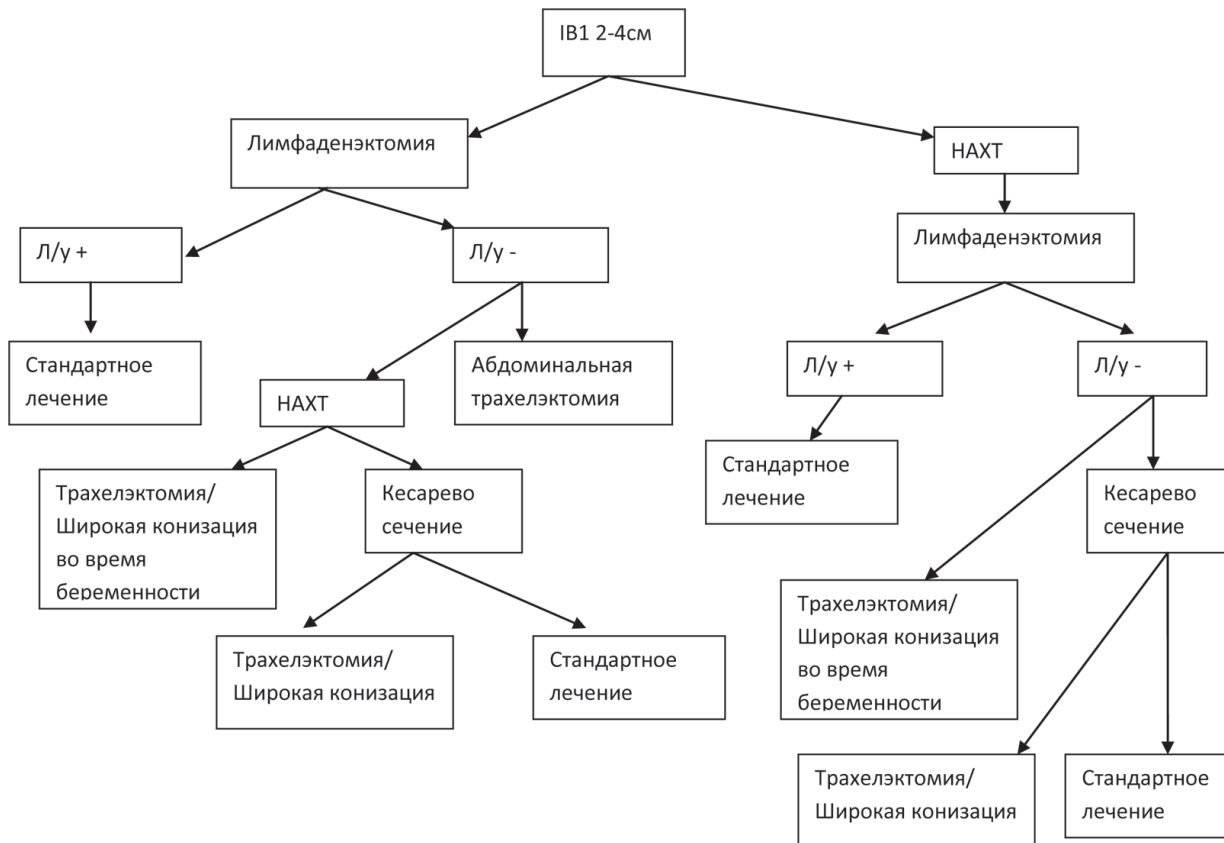
отличие от российских коллег, в Европейских Руководствах по поводу ведения больных раком шейки матки в сочетании с беременностью (Guidelines of an International Consensus Meeting) при постановке диагноза ранней формы рака шейки матки в I триместре и желании женщины сохранить беременность, рекомендуется отложить лечение до II триместра (см. лечение во II триместре) [17].

4. Рак шейки матки IIB-IV стадии. Химиорадиотерапия – это стандартный метод лечения стадий IIB и выше. Принципы лечения беременных не отличаются от таковых у небеременных женщин. Сохранение беременности в этих случаях невозможно.

II триместр. Ведение беременных пациенток с *Ca in situ* и микроинвазивным раком (IA1) во II триместре не отличается от такового в I триместре: при *Ca in situ* возможно пролонгирование беременности и лечение после родоразрешения через естественные родовые пути. При микроинвазивном раке рекомендуется проведение конизации шейки матки после постановки диагноза и контрольная кольпоскопия в каждом триместре. После родов на 6-8 неделе выполняется широкая конизация. При нежелании пациентки в дальнейшем иметь детей совершается экстирпация матки без придатков.

При ранних формах инвазивного рака шейки матки (IA2, IB, IIA) в российских источниках [7, 26, 32] выполняется радикальная гистерэктомия

Рисунок. Алгоритм лечения рака шейки матки IB стадии (при размере опухоли 2-4 см)



(с плодом *in situ*) с подвздошной лимфаденэктомией. По Европейским рекомендациям сохранение беременности возможно и, в зависимости от размера опухоли и наличия поражения подвздошных лимфатических узлов, тактика лечения будет отличаться. Установление поражения лимфатических узлов осуществляется проведением их биопсии или диагностической лимфаденэктомии.

При диагностике рака шейки матки III-IV стадии беременность прерывается. Проводится курс стандартной химиолучевой терапии. Если диагноз установлен в конце II триместра, есть возможность сохранения жизнеспособности плода при родоразрешении в этот период и далее продолжать лечение по стандартной схеме.

III триместр. Диагностику в III триместре можно считать наиболее «благоприятной», ввиду фактической зрелости плода и возможности преждевременных родов без большой опасности для жизни новорожденного. В этом периоде все лечебные мероприятия наиболее рационально начинать после родоразрешения. Тактика ведения больных кардинальным образом не отличается от описанной выше при разных стадиях заболевания.

Алгоритм лечения РШМ IB стадии при размере опухоли 2-4 см приведен на рисунке.

Прогноз

Большинство исследований не находят разницы в прогнозе для жизни в группах беременных

и небеременных женщин с инвазивным раком шейки матки [1, 33-35]. Как пример, в ретроспективном исследовании сравнивали 40 беременных женщин, больных раком шейки матки и 89 небеременных женщин с таким же диагнозом [1]. Показатели выживаемости матерей в течение 30-летнего наблюдения достоверно не отличались в обеих группах. В другом исследовании оценивали 53 беременных женщины с раком шейки матки IB стадии, которым диагноз был установлен в период беременности. Пятилетняя выживаемость была практически такой же, как и в группе небеременных женщин. Было установлено, что частота рецидивов среди беременных составляет 5,5%, такой же показатель характерен и для небеременных женщин до 50 лет [36].

Сравнивая исход беременности среди больных раком шейки матки в период беременности, уровень спонтанных аборт, снижение и экстремальное снижение веса плода при рождении наблюдались чаще. Зарегистрирован всего 1 случай метастазирования рака шейки матки в плаценту.

Выводы

Таким образом, рак шейки матки во многих случаях не является приговором ни для матери, ни для плода. Регулярные гинекологические осмотры позволят установить заболевание на ранней стадии и дадут возможность не только сохранить жизнь и фертильность матери, но и

жизнь ее будущего ребенка. Так как в Украине этой проблеме не уделено должного внимания, в дальнейшем целью наших исследований будет изуче-

ние влияния щадящих операций на шейке матки в период беременности на течение беременности, исход плода и прогноз для жизни женщины.

Литература

- Hoskins W.J., Perez C.A., Young R.C., Bakarat R., Markman M. Principles and practice of gynecologic oncology.; 2005.; 1279.
- Van Calsteren K., Vergote I., Amant F. Cervical neoplasia during pregnancy: diagnosis, management and prognosis. *Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol.* 2005.;19:611-30.
- Toppenberg K.S., Hill D.A., Miller D.P. Safety of radiographic imaging during pregnancy. *Am Fam Physician.* 1999.;59:1813-1818.
- Carla Vitola Goncalves, Geraldo Duarte, Juvenal Soares Dias da Costa, Alessandra Cristina Marcolin. Diagnosis and treatment of cervical cancer during pregnancy. *PubMed.*
- Sheiner Eyal. Bleeding during pregnancy: a comprehensive guide. 2011:81-90.
- Eitan R, Abu-Rustum NR. Management of cervical carcinoma diagnosed during pregnancy. *Primary Care Update for Ob/Gyns.* 2003;10(4):196-200.
- Бохман Я. В. Руководство по онкогинекологии. – Л.: Медицина, 1989.; 464 с.: 99-103.
- Ruengkhachorn I., Benjapibal M. Cervical cancer in pregnancy. *Siriraj Med J.*; 2010; 62:47-51.
- Morimura Y., Fujimori K., Soeda S., Hashimoto T., Takano Y., Yamada H. et al. Cervical cytology during pregnancy – comparison with non - pregnant women and management of pregnant women with Abnormal cytology. *Fukushima J Med Sci.* 2002 Jun; 48(1): 27-37.
- Karam A., Goff B., Ramin S. M. Cervical cancer in pregnancy. *PubMed.*
- Hunter M.I., Monk J.B., Tewari K.S. Cervical neoplasia in pregnancy. Part 1: screening and management of preinvasive disease. *American J of Obst and Gynecol.* 2008 Jul; 88: 3-9.
- Burghardt E., Pickel H., Girardi F. Colposcopy-Cervical Pathology: Textbook and Atlas, 3 Rev ed, Thieme, 1998.
- Connolly T., Evans A.C. Atypical Papanicolaou smear in pregnancy. *Clinical med and research.* 2005; 1: 13-18.
- He G.F., Bian M.L., Wang Y., Liu X.Y. Cervical cytological screening and management in pregnant and postpartum women. *Clin Med Sci J.* 2005; 20(4): 242-6.
- Baldauf J.J., Fender M. Management of women in pregnancy. *Guidelines.*
- Nagayama M., Watanabe Y., Okumura A. et al. Fast MR imaging in obstetrics. *Radiographics.* 2002; 22: 563-580.
- Amant F., Calsteren K., Halaska M., Beijin J. et al. Gynecologic cancers in pregnancy: guidelines of an International Consensus Meeting. *IGSC and ESGO.* 2009; 9:2-5.
- Webb J.A., Thomsen H.S., Morcos S.K. The use of iodinated and gadolinium contrast media during pregnancy and lactation. *Eur. Radiol.* 2005; 15: 1234-1240.
- Doll R., Wakeford R. Risk of childhood cancer from fetal irradiation. *Br. J. Radiol.* 1997; 70: 130-139.
- Lowe S.A. Diagnostic radiography in pregnancy: risks and reality. *Aust. N.Z.J. Obstet. Gynaecol.* 2004; 44: 191-196.
- Van-der-Sijde R., de-Brujin H., Kraws M. et al. Significance of serum SCC antigen as a tumor marker in patients with squamous cell carcinoma of the vulva. *Gynecol-Oncol.* 1998. Vol. 35, N 2. – P. 227-232.
- Сергеева Н.С., Маршуткина Н.В. Серологические опухолевые маркеры. *Онкология. Клинические рекомендации. 2-е изд., исправ. и доп. М.: Издательская группа «ГЭОТАР Медиа», 2009. С. 83-134.*
- Сергеева Н.С. Серологический онкомаркер SCC в диагностике рака шейки матки. *Справочник заведующего клинико-диагностической лабораторией.* – №4. – 2011.
- Franceschi S., Plummer M., Clifford G. et al. Differences in the risk of cervical cancer and human papillomavirus infection by education level. *British Journal of Cancer.* 2009. – Vol. 101: 865-870.
- Гуменюк Е.Г. Роль вируса папилломы человека в возникновении гинекологической и онкологической патологии. *Методические рекомендации.* – СПб. – 2001. – 5 с.
- Урманчеева А.Ф. Рак шейки матки и беременность. – *Практическая онкология.* – 2002. – №3. – С. 183-191.
- Вакуленко Г.О. Етіопатогенетичний підхід до лікування початкових форм раку шийки матки. *Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук.* – Київ. – 2001. – С. 137-138.
- Duggan B., Muddersbach L.I., Roman L.D. et al. Cervical cancer in pregnancy: reporting on planned delay in therapy. *Obstet Gynecol* 1993; 82:598.
- Nicholson H. Cytotoxic drugs in pregnancy: review of reported cases. *J Obstet Gynecol Br Commonwealth.*, 75: 307, 1968.
- Episiotomy site recurrences following vaginal delivery. *Obstet. Gynecol.*, 84: 179, 1994.
- Caluwaerts S., VAN Calsteren K., Mertens L. et al. Neoadjuvant chemotherapy followed by radical hysterectomy for invasive cervical cancer diagnosed during pregnancy: report of a case and review of the literature. *Int J. Gynecol. Cancer* 2006; 16: 905.
- Коломиец Л.А. Рак шейки матки и беременность. *НИИ онкологии Томского научного центра СО РАМН. – Сибирский онкологический журнал.* – 2003. – С. 21-22.
- Zemlickis D., Lishner M., Degendorfer P. et al. Maternal and fetal outcome after invasive cervical cancer in pregnancy. *J Clin Oncol* 1991; 9: 1956.
- Monk B.J., Montz F.J. Invasive cervical cancer complicating intrauterine pregnancy: treatment with radical hysterectomy. *Obstet Gynecol.* – 1992; 80: 199.
- Dalrymple J.L., Gilbert W.M., Leiserowitz G.S. et al. Pregnancy-associated cervical cancer: obstetric outcomes. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2005; 17: 269.
- Pettersson B.F., Andersson S., Hellman K., Hellström A.C. Invasive carcinoma of the uterine cervix associated with pregnancy: 90 years of experience. *Cancer* 2010; 116: 2343.
- Сергеева Н.С., Дубовецкая О.Б. и соавт. Антиген плоскоклеточного рака (SCC) в норме, при раке шейки матки и других патологических состояниях. *Российский онкологический журнал.* – 2004. – № 5. – С. 51.

CERVICAL CANCER DURING PREGNANCY: TREATMENT AND DIAGNOSIS

G.A. Vakulenko, E.V. Charchenko, A.S. Rekuta

Summary

This article represents literature review on modern methods of treatment of cervical cancer, associated with pregnancy; possibility of organo-saving treatment. Attention was given to diagnosis of malignancies in the cervix during pregnancy. There was given differences in treatment depend on the term of pregnancy.

Keywords

Cervical cancer, pregnancy, chemotherapy during pregnancy, organo – saving surgery.

*І.І. Чубучна
Г.О. Глемба*
Л.Б. Панасюк***

*Львівський національний
медичний університет
ім. Данила Галицького
*ДЗ «Клінічна лікарня ДТГО
Львівська залізниця»
** 5 міська КЛ м. Львова*

УДК 616.12-005.4-085.22

ЗАСТОСУВАННЯ МЕТАБОЛІЧНОЇ ТЕРАПІЇ У ХВОРИХ З ІШЕМІЧНОЮ ХВОРОБОЮ СЕРЦЯ

Резюме

У статті наведено літературні дані щодо можливостей використання кардіоцитопротекторів, зокрема, дигідрохлориду триметазидину в лікуванні хворих з ішемічною хворобою серця.

Ключові слова

Ішемічна хвороба серця, метаболічна терапія, дигідрохлориду триметазидин.

Ішемічна хвороба серця (ІХС) і надалі залишається однією з актуальних проблем сучасної кардіології [1]. Натепер лікування ІХС та її ускладнень базується на добре відомих класах антиішемічних препаратів, які, маючи гемодинамічний механізм дії, опосередковано впливають на ішемію міокарда. Це бета-адреноблокатори, антагоністи кальцію, нітрати та івебрадин. Але ці препарати, зменшуючи потребу міокарда в кисні, не впливають на кардіоміоцит і не спроможні захистити його від ішемії та реперфузійних пошкоджень. Тому пошук препаратів, які б попереджували або усували порушення клітинного метаболізму, оптимізували енергетичний обмін і, таким чином, підвищували ефективність лікування хворих на ІХС, залишається на сьогодні актуальним завданням.

Коли мова йде про покращання метаболізму кардіоміоцитів, мається на увазі, у першу чергу, енергетичний метаболізм міокарда.

Основними субстратами для отримання кардіоміоцитом енергії є вільні жирні кислоти (ВЖК) і глюкоза. За нормальних умов утворення макроергічних фосфатних сполук, таких як аденозинтрифосфат (АТФ) відбувається в мітохондріях аеробним шляхом, причому, на долю ВЖК припадає 60-80%, у той час як гліколітичний шлях складає 20-40%.

Кінцевим продуктом гліколізу є піруват, який у подальшому під дією піруватдегідрогенази перетворюється в ацетилкоензим А (ацетилКоА). Останній у циклі трикарбонових кислот слугує джерелом утворення АТФ з АДФ шляхом окислювального фосфорилування. Іншим джерелом ацетилКоА є ВЖК. Вони трансформуються в цитоплазмі клітини

до ацетилКоА, який шляхом активного транспортування за допомогою карнітинового механізму поступає до мітохондрій, де відбувається його бета-окислення з утворенням АТФ. Проте, для утворення однакової кількості АТФ із ВЖК необхідно на 17% більше кисню, ніж при окисленні глюкози [2].

В умовах ішемії в міокарді порушується утворення енергії та зменшуються її запаси. При зменшенні надходження кисню до кардіоміоцитів у мітохондріях окислення ВЖК проходить не повністю, у результаті чого відбувається накопичення великої кількості активованих недоокислених ВЖК (ацилкарнітин та ацилКоА) [3], які призводять до порушення цілісності мембрани кардіоміоцитів, інгібуючи утилізацію глюкози під час ішемії та реперфузії, сповільнюють швидкість продукції АТФ і блокують транспорт вже виробленої АТФ.

Ці процеси призводять до виникнення електричної нестабільності міокарда, провокуючи розвиток аритмій, активують лізосомальні ферменти та фосфоліпази, що призводить до апоптозу.

В умовах енергодефіцитного стану кардіоміоцити починають використовувати глюкозу з ендогенного глікогену, оскільки вона вже є фосфорильованою (на відміну від екзогенної глюкози) і на її утилізацію не потрібно АТФ для початкової активації. Проте, запаси глікогену в кардіоміоцитах вичерпуються досить швидко, тому виникає необхідність резервних шляхів синтезу АТФ [4]. Таким єдиним шляхом стає анаеробний гліколіз з утворенням АТФ і лактату. Під дією лактатдегідрогенази молочна кислота може окислюватися знову, утворюючи піруват, який бере участь у подаль-

ших перетвореннях. Проте, надлишок молочної кислоти призводить до тканинного лактоацидозу, який роз'єднує окислювальне фосфорилування та викликає перевантаження кардіоміоцитів іонами Ca^{2+} . Лактоацидоз активує також фосфоліпазу А2, яка обумовлює пошкодження мембран та ініціює процеси перекисного окислення ліпідів. Формується гіпоксичний тип метаболізму. Саме тому зниження вмісту внутрішньоклітинного лактату за рахунок трансформації його в піруват є ключовим моментом метаболічної терапії [5].

Одним із перших метаболічних препаратів, який використали у хворих на гострий інфаркт міокарда ще в 1962 році D. Sodi-Pallares зі співавт. була глюкозо-інсулін-калієва суміш (ГІК) [6]. Дослідження було нерандомізованим і показало позитивну динаміку перебігу хвороби та зменшення ранньої смертності. У подальших дослідженнях було доведено, що застосування суміші ГІК призводить до зменшення кількості ВЖК в ішемізованій ділянці міокарда.

Сучасний арсенал засобів метаболічної терапії у хворих з ІХС значно розширений – з цією метою застосовують дигідрохлорид триметазидину, ранолазин, мельдоній, тіотріазолін, мексикор, кверцетин, L-карнітин. Позитивною рисою вказаних препаратів є повна відсутність небажаних гемодинамічних ефектів поряд з хорошою переносимістю.

Найбільшою доказовою базою на сьогоднішній день володіють лише дигідрохлорид триметазидину та ранолазин (в Україні не зареєстрований), ефективність яких доведена для хворих зі стабільною стенокардією з метою зменшення вираженості симптомів і проявів ішемії (клас доказовості IIB) як додаткова терапія [7].

За рахунок селективного інгібування ферменту 3-кетонацил-КоФ-тіолази, дигідрохлорид триметазидину інгібує β -окислення ВЖК [9]. Він збільшує окислення пірувату та гліколітичної продукції АТФ, пригнічує вільнорадикальне окислення за рахунок гальмування накопичення лактату та розвитку ацидозу [10].

Дигідрохлорид триметазидину покращує функцію мітохондрій, прискорюючи в них відновлення окисного фосфорилування [11]. Він сприяє збереженню внутрішньоклітинної АТФ та креатинфосфату, що дозволяє підтримувати адекватний енергетичний метаболізм кардіоміоцитів [12].

Окрім порушень енергетичного балансу кардіоміоцитів, при реперфузійному пошкодженні міокарда завжди розвивається запальна реакція, при якій відбувається пошкодження ендотелію та вазоспазм, що призводять до порушень мікроциркуляції [13]. У своїх дослідженнях I. Tritto зі співавт. показав, що використання дигідрохлориду триметазидину призводить до пригнічення активації нейтрофілів, а це сприяє зменшенню проявів запальної реакції [14].

Дигідрохлорид триметазидину також інгібує відкриття мітохондріальних пор, що призводить до пригнічення вивільнення з мітохондрій проапоптозних білків, таким чином пригнічуючи апоптоз кардіоміоцитів [15].

У хворих при хронічній серцевій недостатності застосування дигідрохлориду триметазидину покращує ендотеліальну функцію, яке автори дослідження пояснюють антиоксидантними властивостями препарату [16].

Упродовж останніх років накопичені дані щодо використання дигідрохлориду триметазидину не лише при хронічній ішемічній хворобі серця, а також при гострому коронарному синдромі – як нестабільній стенокардії [17], так і при гострому інфаркті міокарда [18].

Подальші дослідження продемонстрували позитивний вплив терапії дигідрохлориду триметазидином при виконанні стрес-тесту у хворих із інфарктом міокарда – зменшувалися прояви ішемії за даними електрокардіограми та збільшувалася тривалість фізичного навантаження [19]. Його застосування покращувало показники варіабельності серцевого ритму, за даними Холтерівського моніторування [20], та загалом сприяло підвищенню якості життя хворих з інфарктом міокарда [21].

Враховуючи механізм дії дигідрохлориду триметазидину, ряд дослідників вважають за доцільне його використання з метою попередження та зменшення реперфузійного пошкодження міокарда під час інвазивних втручань на вінцевих артеріях при гострому коронарному синдромі [22, 23].

У пілотному дослідженні LIST (Limitation of Infarct Size with Trimetazidine), при якому вивчалось додаткове використання дигідрохлориду триметазидину у хворих із гострим інфарктом міокарда, підтверджено його антиішемічний ефект при проведенні первинної ангіопластики [24]. Зменшення ступеня пошкодження міокарда за рівнем тропоніну Т при проведенні інтервенційного втручання на фоні його прийому було доведено в дослідженнях L. Bonello зі співавт. [25, 26].

L. Polonski зі співавт. [27] відзначили антиангінальний ефект дигідрохлорид триметазидину безпосередньо під час проведення балонної ангіопластики.

Покращання скоротливої здатності міокарда було продемонстровано в дослідженнях A. Labrou та J.J. Peng зі співавт. [28, 29], які показали зростання фракції викиду при застосуванні дигідрохлориду триметазидину впродовж трьох місяців після проведеного інтервенційного втручання.

Зменшення ішемічного та реперфузійного пошкодження при застосуванні дигідрохлориду триметазидину під час аорто-коронарного шунтування (АКШ) було продемонстровано G.F. Martins та I. Iskesen зі співавт., про що свідчило зменшення рівнів кардіоспецифічних маркерів пошкодження таких як тропонін Т, міоглобін та МВ-фракція КФК [30, 31, 32].

Продовження застосування дигідрохлориду триметазидину після інтервенційного втручання, особливо при наявній стенокардії, зменшувало частоту нападів, потребу в нітратах, збільшувало загальний час виконання фізичного навантаження та об'єм виконаної роботи, що було показано в дослідженні TRIMPOL II (TRIMetazidine in POland) [33].

Таким чином, на сьогоднішній день накопичено достатньо даних, які дозволяють говорити про

те, що не лише вплив на атеросклеротичну бляшку за допомогою стандартної терапії статинами, дезагрегантами та інгібіторами ангіотензинперетворюючого ферменту, але і вплив на ішемізований та реперфузійний міокард шляхом використання препаратів, які мають кардіопротекторну дію, зокрема дигідрохлориду триметазидину, може бути ефективним засобом щодо зниження розвитку несприятливих ускладнень ІХС.

Література

1. Регіональні особливості рівня здоров'я народу України. Аналітико-статистичний посібник / Під ред. Коваленка В.М., Корнацького В.М. – Київ, 2011. – 165 с.
2. Мкртчян В.Р. Тактика применения средств, улучшающих энергетический метаболизм миокарда: учебное пособие. – М., 2008. – 20 с.
3. Залеский В.Н., Гавриленко Т.И., Фильченко А.А. Апоптоз при ишемии и реперфузии миокарда // Лікарська справа. – 2002. – № 1. – С.8-15.
4. Мойбенко А.А., Досенко В.Е., Пархоменко А.Н. Эндогенные механизмы кардиопротекции как основа патогенетической терапии заболеваний сердца. – К.: Наукова думка, 2008. – 520 с.
5. Мазур И.А., Чекман И.С., Беленчиков И.Ф. и др. Метаболитотропные препараты. – Запорожье, 2007. – 309 с.
6. Sodi-Pallares D, Testelli M, Fishleder F. Effects of an intravenous infusion of a potassium–insulin–glucose solution on the electrocardiographic signs of myocardial infarction // Am. J. Cardiol. – 1962. – Vol. 9. – P. 166-181.
7. Fox K., Garcia A., Ardissino et al. Guidelines on the management of stable angina pectoris: full text The Task force on the Management of Stable Angina Pectoris of the European Society of Cardiology // Europ. Heart J. – 2006 – V.27. – P. 1341-1281.
8. Серцево-судинні захворювання. Класифікація, стандарти діагностики та лікування кардіологічних хворих/ За ред. проф. В.М. Коваленка, проф. М.І. Лутая, проф. Ю.М. Сіренка – Київ, 2011. – 96 с.
9. Lopaschuk G.D., Barr R., Thomas P.D., Dyck J.R. Beneficial effects of trimetazidine in ex vivo working ischemic hearts are due to a stimulation of glucose oxidation secondary to inhibition of long-chain 3-ketoacyl coenzyme A thiolase // Circ. Res. – 2003. – Vol. 93 (3). – P. 33-37.
10. El Banani H., Bernard M., Baetz D. et al. Changes in intracellular sodium and pH during ischemia-reperfusion are attenuated by trimetazidine. Comparison between low- and zero-flow ischemia // Cardiovasc. Res. – 2000. – Vol. 47 (4). – P. 688-696.
11. Monteiro P., Duarte A.I., Goncalves L.M. et al. Protective effect of trimetazidine on myocardial mitochondrial function in an ex-vivo model of global myocardial ischemia // Eur. J. Pharmacology. – 2004. – Vol. 503 (1-3). – P. 123-128.
12. Fragasso G., Perseghin G., De Cobelli F. et al. Effects of metabolic modulation by trimetazidine on left ventricular function and phosphocreatine/adenosine triphosphate ratio in patients with heart failure // Eur. Heart J. – 2006. – Vol. 27 (8). – P. 942-948.
13. Francischetti I., Moreno J.B., Scholz M., Yoshida W.B. Leukocytes and the inflammatory response in ischemia-reperfusion injury // Rev. Bras. Cir. Cardiovasc. – 2010. – Vol. 25 (4). – P. 575-584.
14. Tritto I., Wang P., Kuppusamy P. et al. The anti-anginal drug trimetazidine reduces neutrophil-mediated cardiac reperfusion injury // J. Cardiovasc. Pharmacol. – 2005. – Vol. 46 (1). – P. 89-98.
15. Ruixing Y., Wenwu L., Al-Ghazali R. Trimetazidine inhibits cardiomyocyte apoptosis in a rabbit model of ischemia-reperfusion // Transl. Res. – 2007. – Vol. 149 (3). – P. 152-160.
16. Belardinelli R., Solenghi M., Volpe L., Purcaro A. Trimetazidine improves endothelial dysfunction in chronic heart failure: an antioxidant effect // Eur. Heart J. – 2007. – Vol. 28 (9). – P. 1102-1108.
17. Xiexing Chen, Mingfang Ye. Treatment of unstable angina with trimetazidine // J. Geriatr. Cardiol. – 2009. – Vol. 6. – P. 82-86.
18. The EMIP-FR Group. European Myocardial Infarction Project-Free Radicals. Effect of 48-h intravenous trimetazidine on short- and long-term outcomes of patients with acute myocardial infarction, with and without thrombolytic therapy; A double-blind, placebo-controlled, randomized trial // Eur. Heart J. – 2000. – Vol. 21 (18). – P. 1537-1546.
19. Guler N., Eryonucu B., Gunes A. et al. Effects of trimetazidine on submaximal exercise test in patients with acute myocardial infarction // Cardiovasc. Drugs Ther. – 2003. – Vol. 17 (4). – P. 371-374.
20. Ulgen M.S., Akdemir O., Toprak N. The effects of trimetazidine on heart rate variability and signal-averaged electrocardiography in early period of acute myocardial infarction // Int. J. Cardiol. – 2001. – Vol. 77 (2-3). – P. 255-262.
21. Гафурова Р.М., Абдуллаев А.А., Кадиева И.А. и др. Эффективность рамиприла, карведилола и триметазидина в улучшении качества жизни пациентов в постинфарктном периоде // Кардиология. – 2010. – № 12. – С. 15-18.
22. Barsotti A., Di Napoli P. Trimetazidine and cardioprotection during ischemia-reperfusion // Ital. Heart J. – 2004. – Vol. 5 (Suppl. 2). – P. 29-36.
23. Khan M., Meduru S., Moduru M., et al. Trimetazidine, administered at the onset of reperfusion, ameliorates myocardial dysfunction and injury by activation of p38 mitogen-activated protein kinase and akt signaling // JPET. – 2010. – Vol. 333 (2). – P. 421-429.
24. Steg P.G., Grollier G., Gally P. et al. LIST Study Group. A randomized double-blind trial of intravenous trimetazidine as adjunctive therapy to primary angioplasty for acute myocardial infarction // Int. J. Cardiol. – 2001. – Vol. 77 (2-3). – P. 263-273.
25. Bonello L., Sbragia P., Amabile N. et al. Protective effect of an acute oral loading dose of trimetazidine on myocardial injury following percutaneous coronary intervention // Heart. – 2007. – Vol. 93 (6). – P. 703-707.
26. Kuralay F., Altekin E., Yazlar A.S. et al. Suppression of angioplasty-related inflammation by pre-procedural treatment with trimetazidine // Tohoku J. Exp. Med. – 2006. – Vol. 208 (3). – P. 203-212.
27. Polonski L., Dec I., Wojnar R., Wilczek K. Trimetazidine limits the effects of myocardial ischemia during percutaneous coronary angioplasty // Curr. Med. Res. Opin. – 2002. – Vol. 18 (7). – P. 389-396.
28. Labrou A., Giannoglou G., Zioutas D. et al. Trimetazidine administration minimizes myocardial damage and improves left ventricular function after percutaneous coronary intervention // Amer. J. Cardiovasc. Drugs. – 2007. – Vol. 7 (2). – P. 143-150.
29. Peng J.J., Ma Z.M., Ren W.L. et al. Clinical outcomes of trimetazidine in patients with acute ST segment elevation myocardial infarction without ST segment resolution after primary percutaneous coronary intervention // Zhonghua Yi Xue Za Zhi. – 2009. – Vol. 89 (20). – P. 1399-1401.
30. Martins G.F., Siqueira Filho A.G., Santos J.B. et al. Trimetazidine on ischemic injury and reperfusion in coronary artery bypass grafting // Arq. Bras. Cardiol. – 2011. – Vol. 97 (3). – P. 209-216.
31. Iskesen I., Kurdal A.T., Eserdag M. et al. Trimetazidine may protect the myocardium during cardiac surgery // Heart Surg. Forum. – 2009. – Vol. 12 (3). – P. 175-179.
32. Лопатин Ю.М., Дронова Е.П. Клинико-фармако-экономические аспекты применения триметазидина модифицированного высвобождения у больных ишемической болезнью сердца, подвергнутых коронарному шунтированию // Кардиология. – 2009. – № 2. – С. 15-21.
33. Ruzyllo W., Szwed H., Sadowski Z. et al. Efficacy of trimetazidine in patients with recurrent angina: a subgroup analysis of the TRIMPOL II study // Curr. Med. Res. Opin. – 2004. – Vol. 20 (9). – P. 1447-1454.

Л.А. Пиріг

Національна медична академія
післядипломної освіти
ім. П.Л. Шупика

УДК 166.61-084.

РОЛЬ СПОСОБУ ЖИТТЯ В ПРОФІЛАКТИЦІ ПАТОЛОГІЇ НИРОК

Резюме

У статті наведено обґрунтування особливостей способу життя в періоди первинної та вторинної профілактики патології нирок.

Ключові слова

Патологія нирок, профілактика, спосіб життя.

Загальновизнаним є те, що поняття «способу життя» щодо здоров'я, його збереження, тривалості та якості трансформується у «здоровий спосіб життя» та включає раціональне харчування, здорові умови праці, здоровий відпочинок, відсутність «шкідливих звичок» (зловживання алкоголем, тютюнопаління, наркотики тощо). Обставини, що склалися у світі за останні десятиліття, зумовили віднесення до здорового способу життя й «здоровий секс» (небезпека венеричних хвороб, СНІДу).

Дотримання людиною здорового способу життя первинно зумовлене інстинктом самозбереження. Але в сучасної людини біологічна ідентичність поступається соціальній. Відповідно міняється й психологія людини, коли вона в ім'я успіхів і становища в соціальній сфері (посада, заробіток тощо) може жертвувати здоров'ям.

Повернути віру в цінність життя, налаштувати людину на його збереження шляхом зміцнення здоров'я – місія лікаря, насамперед сімейного лікаря, який перебуває в тісному контакті з членами сім'ї. Тобто, лікар, сімейний лікар – особистість, яка повинна направляти психологію підопічних йому індивідуумів на здоровий спосіб життя. Це стосується й профілактики захворювань, у тому числі патології нирок, яка може виникати приховано, перебіг якої часто є мало- чи безсимптомним.

Чинниками ризику уражень нирок є:

1. Інфекції, гострі чи хронічні.
2. Аномалії розвитку сечової системи.
3. Алергози.
4. Системні захворювання сполучної тканини, васкуліти.
5. Ендокринопатії, метаболічні розлади.
6. Злоякісні пухлини, хвороби крові.
7. Артеріальна гіпертензія (АГ).
8. Вагітність.
9. Медикаменти.
10. Вакцинація.

11. Спадковість.
12. Екстремальні умови.
13. Професійні шкідливості.
14. Стан навколишнього середовища.

Освідомленість сімейного лікаря в наявних у членів сім'ї чинниках патології нирок передбачає періодичність проведення аналізу сечі (загального, проба Нечипоренка, ступінь добової протеїнурії), у разі потреби – аналізу крові (загального, біохімічного). Необхідно провести УЗД нирок. Профілактичне обстеження, рання діагностика визначають своєчасні лікувальні заходи, що сприяють сповільненню прогресування і, залежно від патологічного стану, навіть одужанню пацієнта [28, 29].

Уже на цьому етапі людину слід переконати в необхідності періодичного обстеження, дотримання відповідного способу життя, що вкладається в поняття медико-психологічної профілактики, яка «передбачає вплив на особисту поведінку людини в плані самооздоровлення» [9]. Залежно від загрози, для запобігання виникненню вторинних нефропатій мають бути вжиті заходи й для належного лікування первинного захворювання.

Наполегливість і вміння лікаря переконати пацієнта нефрологічного профілю в дотриманні профілактичних і лікувальних вказівок є необхідними у зв'язку з без- та малосимптомністю ренопаренхімної патології, із переважно молодим віком пацієнтів, з індивідуальною психологічною домінантою пацієнта соціального, а не життєво-біологічного статусу.

Мета публікації – дати лікарям наукове обґрунтування та переконати їх у необхідності формування здорового способу життя пацієнтів щодо окремих заходів первинної та вторинної профілактики уражень нирок.

Відомо, що в сімейному анамнезі пацієнта слід враховувати небезпеку успадкування аномалій сечової системи, сечокам'яної хвороби, низки

ренопаренхімних патологічних станів, які проявляються переважно в дитячому, підлітковому віці. “Групою ризику” можуть бути діти у випадку, якщо хтось із батьків хворів (хворіє) на гломеруло-нефрит [30].

Сімейний лікар повинен контролювати перебіг вагітності в жінки – члена сім’ї з огляду на ризик пієлонефриту й, особливо, пізнього гестозу (друга половина терміну вагітності). Чинниками ризику пізнього гестозу є спадкова обтяженість (гестоз у матері вагітної жінки), багатопліддя, вагітність (особливо – перша) у віці понад 35-40 років, АГ, ожиріння, цукровий діабет, схильність до тромбозів [48].

У ХХІ ст. почали приділяти активну увагу “жировій гломерулопатії” [47]. Ризик ураження нирок при ожирінні, яке набуває значущості метаболічного синдрому (АГ, порушення толерантності до глюкози, інсулінорезистентність, дисліпідемія тощо), не викликає сумнівів [40, 41, 48] і має епідемічне поширення [47]. Якщо в нативних ниркових біоптатах в осіб зі збільшеною масою тіла в 1986-1990 рр. ознаки гломерулопатії (ГП) виявлялися в 0,2% випадків, то в 1996-2000 рр. – у 2%.

Отже, крім загальновідомих вимог до нефродієтичного харчування (сіль, спеції, білок тощо), актуальними стають заходи, спрямовані на запобігання ожирінню. Експериментально встановлено, що жирна їжа достовірно частіше призводить до підвищення АТ, гіперінсулінемії, підвищення активності реніна-ангіотензивної системи, гіперфункції нирок і структурних змін у них [46].

Відомо, що фізичне навантаження може викликати тимчасову гломерулярно-канальцеву протеїнурію [53], еритроцитурію, циліндрурію, без патологічних наслідків [52]. Менше виражені такі прояви, включаючи зниження клубочкової фільтрації, у тренуваних осіб [11]. Надмірне фізичне навантаження (інтенсивна ходьба) може призводити до непритомності [39], 2-3-добової олігоанурії (марафонський біг) із наступним одужанням [42]. Відомо, що нирковий кровообіг підвищується в горизонтальному положенні тіла, чому й пропонують хворим нефрологічного профілю відпочинок серед дня. Усе це не означає, що таких хворих слід позбавляти рухливості. Звичайно, слід брати до уваги те, що, порівняно зі здоровими, у хворих на хронічний гломеруло-нефрит (ГН) однакова доза фізичного навантаження більшою мірою призводить до зниження ниркового кровообігу, клубочкової фільтрації, до більшого підвищення діастолічного, ніж систолічного АТ [10]. Але дозовані фізичні вправи сприяють нормалізації показників імунного гомеостазу [2], десенсибілізації [8]. Були успішні спроби застосування лікувальних фізичних вправ на етапі одужання від гострого ГН [18]. У хворих, що лікуються гемодіалізом, дозоване фізичне навантаження сприяє збіль-

шенню максимального споживання кисню [45] і тому рекомендується навіть під час сеансу гемодіалізу з допомогою велотренажера, з’єднаного з мобільним сидінням діалізного апарата [7]. Це сприяє збільшенню м’язової сили хворих, дезінтоксикації організму, зменшенню психічної депресії. Не забувають про лікувальну фізкультуру (дозована ходьба, індивідуальна гімнастика) і на етапі реабілітації після трансплантації нирки [13].

Значне місце в структурі патології нирок займають токсичні нефропатії, виникнення яких пов’язане із вживанням медикаментів, зі шкідливими умовами роботи, із забрудненням природного довкілля. Вплив на нирки токсичних субстратів реалізується, головним чином, шляхом прямої токсичної дії, імуногенно, через порушення водно-електролітного обміну, кислотно-основного балансу, гемодинаміки, у разі масивного гемолізу й гемоглобінурії, розпаду м’язової тканини й масивної міоглобулінурії. Ураження можуть бути різного ступеня, включаючи некроз структурних елементів кіркового, мозкового сегменту нирок, можуть виникати функціональні розлади. Токсини, у т. ч. медикаменти, можуть призводити до розладів обміну з виникненням гіпер-, гіпокаліємії, гіперкальціємії, гіперуракемії з наступними функціональними, органічними, структурними ураженнями сечової системи [4, 27, 34, 37]. Хворі часто самовільно вживають препарати анагетичної, протизапальної дії, які викликають інтерстиціальний нефрит (ІН) [5].

Слід мати на увазі й те, що ускладнення в нирках можуть викликати медикаменти, які вживаються при лікуванні хвороб сечової системи. Найчастіше це препарати протиінфекційної дії: антибіотики (аміноглікозиди, тетрацикліни, цефалоспорини, рифампіцин, фторхінолони тощо), сульфаніламіді. Контролю потребує призначення циклоспорину А (сандимуну). Нерідко трапляються випадки ускладнень, непередбачуваних в анотаціях до медикаментів, а зумовлених індивідуальними особливостями реактивності організму пацієнта.

Нефротоксичну дію можуть мати рослинні відвари, настої з рослин, фітопрепарати: дикоростучі гриби, корінь лакриці, сена, кульбаба, хвощ, корінь спаржі, толокнянка [22]. Звіробій, ехінацея можуть провокувати відторгнення трансплантованої нирки.

Небезпеку професійно зумовленої патології нирок пов’язують із перевтомою, перегріванням, переохолодженням, але, найчастіше, з інтоксикацією важкими металами, сполуками вуглецю, кетонами, ефірними оліями, терпенами, гліколями [27, 31, 33]. Важкі метали, крім цинку, при поступленні до організму, найбільше нагромаджуються в нирках (кадмій, свинець, ртуть, літій, талій тощо), призводячи до виникнення ІН тубулярних дисфункцій [37].

Важкі метали відіграють роль нефротоксинів і

як складові забруднення природного середовища, що в Україні особливо відчутно на Дніпропетровщині (Жовті води) у зв'язку з перенасиченням повітря, води, ґрунтів свинцем, кадмієм [20], які провокуючи виникнення сечокам'яної хвороби [14], призводять до виведення з організму есенціального металу – цинку [32].

Підвищення радіаційного фону навколишнього середовища призводить до дистрофічних змін у структурах нефрону, до збільшення вмісту свинцю в крові, тканинах [19], що є ризиком виникнення ІН, особливо в підлітковому віці [15].

У радіаційнозабруднених зонах перебіг хронічного ГН частіше супроводжується еритроцитурією та раннім виникненням АГ [25].

Дедалі більше з'являється публікацій про шкідливий вплив тютюнопаління на перебіг нефропатій [46, 50]. Доведено, що гіперплазія міоїнтіми артеріол нирок, гіаліноз клубочків, ураження міждолькових артеріол у 1,5-2 рази частіше спостерігаються в осіб, які палять тютюн [46]. Ризик ураження нирок у курців тютюну зумовлений такими ефектами тютюнопаління: клубочкова гіперфільтрація, підвищення секреції вазопресину, кортизолу, зменшення різниці між денним і нічним АТ, зниження чутливості до інсуліну, посилення функції тромбоцитів, зниження продукції простагландинів, підвищення мітозу ендотелію тощо [51]. Тривале тютюнопаління загрожує частішим виникненням пієлонефриту у вагітних жінок [12].

У світовій медичній літературі майже немає наукових публікацій про прямий зв'язок патології нирок із вживанням алкоголю. У широкому огляді відповідної літератури [44] має місце перелік чинників, які становлять ризик ураження нирок: порушення водно-електролітного обміну, гіпофосфатемія, ожиріння, АГ, гіперліпідемія, гіперуракемія. Вказано, що у 50% хворих на алкогольний цироз печінки має місце ІgА-нефропатія, може виникати недостатність на фоні гепато-ренального синдрому, гострого панкреатиту, внаслідок рабдоміолізу (травматичного, нетравматичного). Не заперечується значення алкоголю для прискорення прогресування нефропатій [50, 55]. Особливо, у разі щоденної дози алкоголю понад 20 г [46]. Роль

алкоголю як етіологічного чинника патології нирок майже винятково обстоюють російські науковці, вважаючи, що підтвердженням алкогольної етіології є виявлення алкогольного гіаліну в імунних комплексах ниркового біоптату [3, 35]. Різними авторами нефропатія в алкоголіків, переважно в поєднанні з цирозом печінки, іменується як токсична алкогольна нефропатія, алкогольний хронічний ГН [35], «ниркова маска» алкогольного цирозу печінки, «алкогольний» нефрит [24]. Майже всі сходяться на думці, що ураження нирок в алкоголіків на фоні цирозу печінки носить характер ІgА-нефропатії, але з меншою кількістю циркулюючих імунних комплексів, ніж при ІgА-нефропатії в неалкоголіків [35]. Деякі автори частіше виявляли мезангіо-проліферативний ГН [17, 23]. Найнесприятливіший прогноз – у хворих віком до 40 років [23]. У разі абстиненції показники сечового синдрому, функція нирок покращуються [17].

З огляду на фактори ризику уражень нирок далеко не завжди дотримання відповідних правил способу життя може запобігти їх виникненню. Тому, не менше значення має раннє їх виявлення. Адже доведено, що з усього спектру патології нирок прогностично найнесприятливішими є хронічний ГН і діабетична нефропатія, прогресування хвороб нирок є швидшим у чоловіків, ніж у жінок [1].

Перелічені вище фактори ризику патології нирок вказують на необхідність залучення до діагностичного і, нерідко, до лікувального процесу лікарів інших спеціальностей, які на початкових стадіях вторинних нефропатій повністю можуть взяти на себе спостереження за хворим (ендокринологи, гематологи, онкологи, кардіологи, ревматологи тощо). Спектр лікарських спеціальностей, необхідних в процесі спостереження за хворими нефрологічного профілю, є особливо актуальним у стадії декомпенсації функцій нирок, коли виникає загроза ускладнень в інших органах і системах.

На всіх етапах розвитку патологічного процесу лікар має враховувати вік, стать, спадковість, умови життя, праці, побуту хворого, його характерологічні особливості й докласти зусиль для усвідомлення ним власних можливостей і навіть відповідальності щодо збереження власного здоров'я та життя.

Література

1. Агаева К.Ф., Джаббаров Ш.М. Сохранность больного в состоянии дотерминальной хронической почечной недостаточности как критерий вероятностной оценки факторов риска. // Лік. справа. – 2011. – №7-8. – С. 106-110.
2. Аронов Г.Е., Иванова Н.И. Коррекция нарушений иммунного гомеостаза с помощью дозированных физических нагрузок. // Врач. дело. – 1993. №10. – С. 33-38.
3. Бабаханян Р.В., Сафрай А.Е., Шевчук М.К., Ягмуров О.Д. Морфологические аспекты нефрологического действия крепких алкогольных напитков. // Нефрология. – 1998. - №3. – С. 99-103.
4. Бакалюк О.И. Нефрология для семейного врача. – Тернопіль: «Укрмедкнига». – 2003. – 440 с.
5. Батюшин М.М., Дматриева О.В., Терентьев В.П. Роль анальгетиков и нестероидных противовоспалительных препаратов в развитии интерстициальных поражений почек. // Нефрол. и диализ. – 2006 – Т.8. - №3. – С.239-243.
6. Боровкова Н.Ю., Хорькина Ю.А., Боровков Н.Н., и др. Приверженность к лечению артериальной гипертензии у больных гломерулонефритом. // Нефрол. и диализ. – 2011. – Т. 13. - №3. – С. 270.

7. Вишне夫斯基 К. А., Земченков А.Ю. Физические нагрузки во время сеанса гемодиализа: комплаентность и эффект. // Нефрол. и диализ. – 2009 – Т.11 – №4 – С. 302-309.
8. Гальцова А.А. Изменяемость некоторых иммунологических показателей под воздействием лечебной физкультуры. // Вопр. спорт. мед. и леч. физкультуры. – 1969. – С. 96-97.
9. Гжегоцький М.Р. Концептуальна модель з позицій фізіології людини. // Журн. АМН України. – 2003. – Т.9. – №2. – С. 312-324.
10. Глезер Г.А., Ледяшова Г.А. Изменения общей и почечной гемодинамики у больных хроническим диффузным гломерулонефритом и артериальной гипертензией при дозированной физической нагрузке. // Кардиология. – 1972. – Т. 12. – №3. – С. 45-52.
11. Глезер Г.А., Лубуж К.Д. Влияние физической нагрузки на функции почек у спортсменов. // Теория и практика физ. культуры. – 1973. – №1. – С. 42-43.
12. Голубенко М.Ю. Характеристика перебігу вагітності у жінок зі стажем тютюнопаління. // Пробл. Трансп. Медицини. – 2011. – №4. – С. 103-108.
13. Громова Г.В., Людиновская Р.А., Невзорова Т.Н., Яковлева М. С. Восстановительное лечение больных после трансплантации почки. // Сов. медицина. – 1980. – №5. – С. 91-94.
14. Дмитрієнко В.В., Бодяченко Т.П., Герт В.В. Мотивації до подолання нікотинної залежності у інвалідів внаслідок захворювання легень. // Мат. XIV конгр. СФЭЛТ. – Донецьк. – Київ – Чикаго. – №98. – 2012.
15. Зербино Д.Д. Экологическая патология: проблемы превентивной медицины. Концепция первичной профилактики. // Превентивна медицина. – 2010. – №9. – С. 58-60.
16. Карпенко В.С., Павлова Л. П., Кушнірук Д.Ю. Аналіз структури захворювань нирок серед населення України, що мешкає в регіонах, забруднених радіонуклідами в результаті аварії на Чорнобильській АЕС. // Урологія. – 2003. – №1. – С. 70-74.
17. Лебедев С.П., Ковтун Т.И., Николаев А.Ю. Клинико-морфологические особенности гломерулонефрита у больных алкоголизмом. // III Всесоюз. съезд нефрологов. Тез. докладов. – К:1986. – С.99.
18. Лепорский А.А. Применение лечебной гимнастики при остром гломерулонефрите. (в период выздоровления). // Вопр. курортол. – 1962. – №5. – С. 434-438.
19. Люлько О.В., Стусь В.П., Берестенко С.В. Вплив радіаційних факторів шахти «Нова» на вміст свинцю в крові і шерсті щурів та морфологічні зміни в нирках та сім'яниках експериментальних тварин. // Урологія. – 2003. – №4 – С. 59-64.
20. Люлько О.В., Стусь В.П., Постолов Ю.М. Розповсюдження сечокамяної хвороби у Дніпропетровській області – роль екологічних чинників. // Урологія. – 2004. – №3 – С. 12-18.
21. Наказ МОЗ України №150 від 17.05.1997 р.
22. Нефроактивні рослинні препарати. – «Ліки України». – 2006. – №104. – С. 63-66.
23. Николаев А.Ю. Особенности клиники и течения алкогольного нефрита // III Всесоюз. съезд нефрологов. Тез. докладов. – Т. I. – К.: 1986. – С. 109-110.
24. Николаев А.Ю., Варшавский В.А., Пальцев М.А. и др. Клинико-морфологические сопоставления при «алкогольном» гломерулонефрите. // Роль поликли. звена в сист. нефрол. помощи. Мат. плен. Всесоюз. об-ва нефрол. – Рига, 1982. – С. 101-102.
25. Пиріг Л., Таран О., Деева О. ін. Медико-статистичний аналіз захворюваності на гломерулонефрит населення окремих районів України, що зазнали радіаційного забруднення. // Укр. радіолог. журн. – 1994. – №2. – С. 156-157.
26. Пиріг Л.А. Нирки й ліки, ліки й нирки. // Ліки. – 1996. – №5-6. – С. 3-10.
27. Пиріг Л.А. Токсичні нефропатії. Загальна характеристика, діагностика. // Організація токсиколог. допомоги в Україні. Тези допов. наук.-практ. конференції. К.: 2002. – С. 33.
28. Пиріг Л.А. Нефрологія в структурі медичної допомоги на засадах сімейної медицини. // Укр. журн. нефрології та діалізу. – 2005. – №3. – С.1-3.
29. Пиріг Л.А. Спосіб життя та рання діагностика в системі первинної та вторинної профілактики хвороб нирок. // Ваше здоров'я. – 2010. – №24.
30. Серга А.П., Папаян А.В., Смурова В.П., Софронова Л.В. Изучение семей, где имеются больные гломерулонефритом. // III Всесоюз. съезд нефрологов. Тез. докладов. – К:1986. – С.123.
31. Стусь В.П. Вміст важких металів у тканинах сечостатевої системи мешканців інтенсивного промислового регіону. // Урологія. – 2006. – №4. – С. 30-37.
32. Стусь В.П. Порівняльний аналіз вмісту важких металів у біосубстратах жителів регіону з розвинутою урановидобувною та уранопереробною промисловістю. // Урологія. – 2010. – №3. – С. 30-40.
33. Стусь В.П., Риженко С.А., Колесник В.І. і ін. Вміст важких металів у нирках людей, які мешкають в Дніпропетровській області. // Урологія. – 2006. – №3. – С. 56-62.
34. Таран О., Таран А. Медикаментозні нефропатії. // Ліки України. – 2002. – №11. – С. 9-11.
35. Тарасова Н.С., Белобородова Э.И. Иммунологические особенности поражения почек при хроническом алкоголизме. // Клин. медицина. – 2001. – №5. – С. 45-47.
36. Тареева И.Е., Андреева С.О., Николаев А.Ю. и др. Лекарственные поражения почек. // III Всесоюз. съезд нефрологов. тез. докладов. – К:1986. – С.128-129.
37. Цаленчук Я.П., Курбатова Л.И., Ким Т.В. Особенности гломерулонефрита у работников железнодорожного транспорта. // Роль поликли. звена в сист. нефрол. помощи. Мат. плен. Правл. Всесоюз. об-ва нефрологов. – Рига, 1982. – С.50.
38. Цинева Л.А. и др. Острый нефротический синдром при алкогольном нефрите // Тер. архив. – 1996. – Т. 68. – №6. – С.16-18.
39. Шульцев Г.П., Несмелова В.В. К изменению почек при марафонском беге // Клин. медицина. – 1959. – Т. 37. – №5. – С. 152-154.
40. Abrass C.K. Overview: Obesity: What does it have to do with kidney disease? // J. Am. Soc. Nephrol. – 2004. – Vol. 15. – № 11. – P. 2768-2772.
41. Bagby S.P. Obesity-Initiated Metabolic Syndrome and the Kidney: A Recipe for Chronic Kidney diseases. // J. Am. Soc. Nephrol. – 2004. – Vol. 15. – № 11. – P. 2775-2791.
42. Danaster C.P., Duckworth W.C., Roper C.J. Nephropathy in marathon runners. S. Afr. med. J. – 1969. – Vol. 43. – № 24. – P. 758-760.
43. Henegar J.R., Bigler S.A. Henegar L.K. Functional and Structural Changes in the Kidney in the Early Stages of Obesity. // Am. Soc. of Nephrol. – 2004. – Vol. 12. – № 6. – P. 1211-1217.
44. Heidland A., Teschner M., Banner J., Schäfer S. Alcohol abuse: potential role in electrolyte disturbances and Kidney diseases. // Przegl. lek. – 1996. – Vol. 3. – Suppl. 3. – P. 70-76.
45. Hogberg J. M., Goldberg A. P., Ehsani A. A. et al. Exercise training improves hypertension in hemodialysis patients. // Amer. J. Nephrol. – 1983. – Vol. 3. – №4. – P. 209-212.
46. Jamagata K., Ishida K., Sairewchi T. // Kidn. Int. – 2007. – Vol. 71. – №2. – P. 159-166.
47. Kampham N., Markowitz O.S., Valeri A.M., Lin J. Obesity-related glomerulopathy: An emerging epidemic. // Kidn. Int. – 2001. – Vol. 59. – №4. – P. 1498.
48. Karumanchi S.A., Majnand S.E., Srillman I.E. et al. Preeclampsia: A renal perspective. // Kidn. Int. – 2005. – Vol. 67. – № 6. – P. 2101-2113.
49. Lhotka K., Rumpelt H.Y., König P. Cigarette smoking and vascular pathology in renal biopsies // Kidn. Int. – 2002. – Vol. 61. – №2. – P. 648-654.
50. Maclellan W.M., Flanders W.D. Risk Factors for progressive Chronic Kidney Disease // J. Am. Soc. Nephrol. – 2003 – Vol. 14. – № 2. – P. 65-70.
51. Orth S.H., Ritz E., Schreier R.W. The renal risk of smoking // Kidn. Int. – 1997. – Vol. 51. – № 6. – P. 1669-1677.
52. Penson J. Choroby nerek. – Warszawa. – 1970.
53. Poortmans J.R., Wancalck B. Renal Glomerular and Tubular Impairment During Strenuous Exercise in Young Women. // Europ. J. clin. Invest. – 1978. – Vol. 8. – №3. – P. 175-178.
54. Samuelsson O. Attman P. – O. Is smoking a risk factor progressing of chronic renal failure? // Kidn. Int. – 2000. – Vol. 58. – № 6. – P. 1657-1668.
55. Stengel B., Couchoud C., Cenec S., Hewen D. Relation between Alcohol Consumption and Primary Ig A Nephropathy in France. // JASN. – 1999. – Vol.10. – A0930.

ЗАТВЕРДЖЕНО

Наказом МОЗ України від 23 листопада 2011 р., № 816

УНІФІКОВАНИЙ КЛІНІЧНИЙ ПРОТОКОЛ МЕДИЧНОЇ ДОПОМОГИ

ІШЕМІЧНА ХВОРОБА СЕРЦЯ:
СТАБІЛЬНА СТЕНОКАРДІЯ НАПРУГИ*

ПЕРВИННА МЕДИЧНА ДОПОМОГА

Перелік скорочень, що використовуються в протоколі

АКШ	- аортокоронарне шунтування	НПЗП	- нестероїдні протизапальні препарати
АЛТ	- аланінамінотрансфераза	ОТ	- обсяг талії
АСТ	- аспартатамінотрансфераза	ПМД	- первинна медична допомога
АТ	- артеріальний тиск	ПТІ	- протромбіновий індекс
АГ	- артеріальна гіпертензія	СДЛШ	- систолічна дисфункція лівого шлуночка
ББ	- бета-адреноблокатори	СН	- серцева недостатність
ББК	- блокатори кальцієвих каналів	СС	- стабільна стенокардія
ВЕМ	- велоергометрія	ТГ	- тригліцериди
ГКС	- гострий коронарний синдром	ТТГ	- тиреотропний гормон
ЗАК	- загальний аналіз крові	УКПМД	- уніфікований клінічний протокол медичної допомоги
ЗАС	- загальний аналіз сечі	ФК	- функціональний клас
ЗП-СМ	- загальна практика-сімейна медицина	ФР	- фактори ризику
ЗХС	- загальний холестерин	ХСЛПВЩ	- холестерин ліпопротеїдів високої щільності
ІАПФ	- інгібітори ангіотензин-перетворюючого ферменту	ХСЛПНЩ	- холестерин ліпопротеїдів низької щільності
ІМТ	- індекс маси тіла	ЦД	- цукровий діабет
ІМ	- інфаркт міокарда	ЧСС	- частота серцевих скорочень
ІХС	- ішемічна хвороба серця	ЧТКА	- черезшкірна транслюмінальна коронарна ангіопластика
ЛПМД	- локальний протокол медичної допомоги		
ЛШ	- лівий шлуночок		

Додаток 1

Таблиця для визначення ризику вірогідної смерті від серцево-судинних захворювань у найближчі 10 років життя (SCORE)

Сист. АТ	Жінки										Роки	Чоловіки									
	не палить					палить						не палить					палить				
180	7	8	9	10	12	13	15	17	19	22	65	14	16	19	22	26	26	30	35	41	47
160	5	5	6	7	8	9	10	12	13	16		9	11	13	15	16	18	21	25	29	34
140	3	3	4	5	6	6	7	8	8	11		6	8	9	11	13	13	15	17	20	24
120	2	2	3	3	4	4	5	5	6	7		4	5	6	7	9	9	10	12	14	17
180	4	4	5	6	7	8	9	10	11	13	60	9	11	13	15	18	18	21	24	28	33
160	3	3	3	4	5	5	6	7	8	9		6	7	9	10	12	12	14	17	20	24
140	2	2	2	3	3	3	4	5	5	6		4	5	6	7	9	8	10	12	14	17
120	1	1	2	2	2	2	3	3	4	4		3	3	4	5	6	6	7	8	10	12
180	2	2	3	3	4	4	5	5	6	7	55	6	7	8	10	12	12	13	16	19	22
160	1	2	2	2	3	3	3	4	4	5		4	5	6	7	8	8	9	11	13	16
140	1	1	1	1	2	2	2	2	3	3		3	3	4	5	6	5	6	8	9	11
120	1	1	1	1	1	1	1	2	2	2		2	2	3	3	4	4	4	5	6	8
180	1	1	1	2	2	2	2	3	3	4	45	4	4	5	6	7	7	8	10	12	14
160	1	1	1	1	1	1	2	2	2	3		2	3	3	4	5	5	6	7	8	10
140	0	1	1	1	1	1	1	1	1	2		2	2	2	3	3	3	4	5	6	7
120	0	0	1	1	1	1	1	1	1	1		1	1	2	2	2	2	3	3	4	5
180	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	40	1	1	1	2	2	2	2	3	3	4
160	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0		1	1	1	1	1	1	2	2	2	3
140	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0		0	1	1	1	1	1	1	1	2	2
120	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0		0	0	1	1	1	1	1	1	1	1
	4	5	6	7	6	4	5	6	7	8		4	5	6	7	8	4	5	6	7	8

Холестерин, ммоль/л

150 200 250 300
мг/дл

* Закінчення. Початок див. «Практикуючий лікар» №1-2, 2012

Додаток 2

**Тимчасова форма вкладного листка до ф. №025/о:
Карта моніторингу хворого на ішемічну хворобу серця**

Дата заповнення Карти моніторингу хворого на ішемічну хворобу серця (ІХС) _____
 Маса _____ кг Зріст _____ м ІМТ _____ кг/м² Обсяг талії _____ см
 Паління (так/ні) _____ Палив раніше, не палить упродовж _____ років
 Серцево-судинні захворювання в сімейному анамнезі (ч – до 65 років, ж – до 55 років) _____
Анамнез перебігу ІХС: хворіє впродовж _____ років. Діагноз ІХС (стенокардії) верифікований з викорис-
 танням: Опитувальника Роуза (додається) (так/ні) _____
 Проби з фізичним навантаженням _____ Коронарографія _____
Цереброваскулярні захворювання: ішемічний інсульт / геморагічний інсульт / транзиторне порушення
 мозкового кровообігу (так/ні) _____
 Оклюзивні ураження периферичних артерій (так/ні) _____
 Гіпертонічна хвороба (так/ні) _____ Цукровий діабет(так/ні) _____
 Артеріальний тиск _____ ЧСС _____ Загальний холестерин _____

Лікування: Проведена бесіда про модифікацію стиля життя та корекцію факторів ризику (паління, хар-
 чування, корекція МТ, фізичне навантаження) (так/ні): _____
 Пацієнтові надано «Інформаційний лист» (так/ні) _____
 З пацієнтом узгоджено схему медикаментозної терапії (так/ні) _____

Медикаментозне лікування:

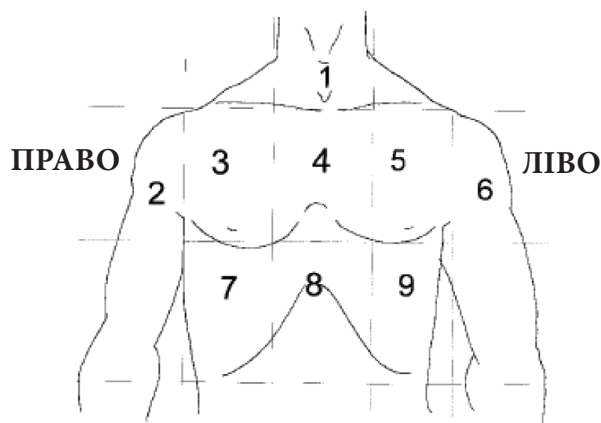
Кислота ацетилсаліцилова (препарат, доза) _____ або клопідогрель _____
 Статини (дата, препарат, доза) _____
 Бета-адреноблокатори (дата, препарат, доза) _____
 Інгібітори АПФ (за показаннями) _____
 Блокатори кальцієвих каналів (за показаннями) _____
 Нітрати пролонгованої дії (за показаннями) _____
 Зміни медикаментозного лікування: _____

Моніторинг хворого на ІХС

Дата									
АТ на прийомі									
Рівень ЗХС									
ЧСС									

ОПИТУВАЛЬНИК РОУЗА

1. Чи відмічали Ви будь-коли появу болю або дискомфорту в грудній клітці? **ТАК** **НІ**
2. В якій області грудної клітки Ви відчували біль/дискомфорт? (відмітити область на малюнку)



3. Якщо Ви йдете пішки в звичайному темпі по рівній місцевості, це викликає біль? **ТАК** **НІ**
4. Якщо Ви піднімаєтесь пішки вгору, або йдете швидко, це викликає біль? **ТАК** **НІ**

5. Якщо біль або дискомфорт в грудній клітці виникають при ходьбі, що ви робите?
 - зупиняюсь - уповільнюю ходу - продовжую йти в тому ж темпі
6. Якщо Ви зупиняєтесь, біль або дискомфорт в грудній клітці припиняється? **ТАК** **НІ**
7. Через який час після того, як Ви зупинились, біль або дискомфорт припиняється?
 - 10 хвилин або менше - більше ніж 10 хвилин

КЛЮЧ ДО ОЦІНКИ ОПИТУВАЛЬНИКА РОУЗА

Немає больових відчуттів/дискомфарту в грудній клітці – відповідь на запитання 1 – ні
 Біль неангінозний – відповідь на запитання 1 – так, 3 і 4 – ні
 Стенокардія – відповідь на запитання 1 – так, 3 або 4 – так
 Біль, що не пов'язаний із фізичним навантаженням – невисока імовірність стенокардії
 Явна стенокардія – відповідь на: запитання 1 – так, питання 3 або 4 – так, питання 5 – зупиняюсь або уповільнюю ходу, питання 6 – так, питання 7 – 10 хвилин або менше, питання 2 – області 4 або 5 або 8
 Імовірна стенокардія: питання 1 – так, питання 3 або 4 – так, мінімум 1 додатковий критерій для визначеної стенокардії не вказаний
 Стенокардія, клас I: питання 1 – так, питання 3 – ні, питання 4 – так
 Стенокардія, клас II: питання 1 – так, питання 3 – так, питання 4 – так

Інструкція по заповненню Тимчасової форми вкладного листка до ф. №025/о: Карта моніторингу хворого на ішемічну хворобу серця

Заповнюється всіма сімейними лікарями (амбулаторіями сімейної медицини, центрами первинної медико-санітарної допомоги).

Карти моніторингу хворого на ІХС заповнюються на всіх хворих, які перебувають під диспансерним наглядом із приводу ІХС і для яких заповнено відповідну Контрольну карту диспансерного нагляду.

Карта моніторингу хворого на ІХС зберігається з медичною картою амбулаторного хворого (форма № 025/о).

Додаток 3

Первинна оцінка пацієнта з СС

1. Визначити наявність типового/атипового для стенокардії больового синдрому. При опитуванні пацієнта важливо визначити:

- локалізацію - характер - тривалість болю;
 - провокуючі фактори дискомфорту в грудній клітці.
2. Упевнитись, що хворий на стабільну стенокардію відповідає таким критеріям:
- комплекс симптомів є стабільним мінімум 60 днів;
 - відсутність значних змін у тривалості, частоті, факторах, що погіршують стан, або полегшення від послаблення симптомів стенокардії, як мінімум, 60 днів;
 - відсутність даних про нещодавнє (ішемічне) ушкодження міокарда.

Клінічна класифікація болю в грудній клітці

Типова стенокардія (вірогідна):

- за грудинна локалізація дискомфорту/болі стискаючого характеру, що відповідає характеристикам ангінозного болю;
- провокується фізичним навантаженням або емоційним стресом;
- припиняється в стані спокою і/або при прийомі нітрогліцерину.

Атипова стенокардія (можлива):

- реєструються 2 вказані вище ознаки.

Некардіальний біль у грудній клітці:

- реєструється 1 ознака або жодна із вищевказаних ознак.

Пам'ятайте про те, що при оцінці клінічної картини важливо визначити пацієнтів із нестабільною стенокардією, які потребують невідкладної госпіталізації, або й невідкладної медичної допомоги!

Нестабільна стенокардія має такі ознаки:

- ангінозний біль, що виникає в стані спокою і триває до 20 хв;
- прогресуюча стенокардія (збільшення важкості, частоти нападів, виникнення їх при менших навантаженнях у раніше стабільного пацієнта протягом короткого проміжку часу – до 4-х тижнів);
- напади ангінозного болю, які виникли вперше.

Пацієнти з нестабільною стенокардією повинні одержувати допомогу згідно з рекомендаціями щодо ведення пацієнтів із гострим коронарним синдромом.

Для оцінки важкості СС і подальшого моніторингу стану функціональної активності пацієнта, а також ефективності терапії визначають функціональний клас СС. Найчастіше з цією метою використовують класифікацію важкості СС Канадського кардіоваскулярного товариства:

Клас I. Звичайна фізична активність не викликає симптомів. Стенокардія виникає лише при значних або тривалих фізичних навантаженнях.

Клас II. Легкі обмеження звичайної фізичної активності. Стенокардія виникає при підйомі вгору по східцях, при швидкій ходьбі або при навантаженні після прийому їжі, у холодну погоду, у стані емоційного стресу, або лише протягом перших 2-х годин після пробудження.

Клас III. Значні обмеження звичайної фізичної активності. Стенокардія виникає при проходженні 100-200 м, підйомі на 8-10 східців при нормальних інших умовах.

Клас IV. Нemoжливість виконання будь-якої фізичної активності без відчуття дискомфорту або стенокардії спокою.

Додаток 4**До кардіолога слід скерувати:**

- пацієнтів із ознаками нестабільної стенокардії (невідкладна госпіталізація у спеціалізоване відділення; невідкладна допомога згідно з клінічною настановою «ГКС»);
- пацієнтів із високим ризиком ускладнень і смерті за клінічними ознаками й результатами ЕКГ;
- пацієнтів із важкою стенокардією, які раніше не були консультовані кардіологом;
- при підозрі на наявність вади клапанів, кардіоміопатії;
- пацієнтів із недостатньою ефективністю лікування.

Додаткові клінічні причини для скерування до кардіолога включають:

- необхідність підтвердження/виключення діагнозу в пацієнтів із сумнівними симптомами стенокардії;
- наявність декількох факторів ризику чи несприятливого сімейного анамнезу;
- бажання пацієнта одержати консультацію в кардіолога;
- наявність проблем із виконанням професійних обов'язків, страхуванням життя або неможливість зміни стилю життя.

Примітка. Не всім пацієнтам необхідна консультація кардіолога. Можуть виникнути й такі випадки, коли деякі пацієнти не захочуть проходити подальше обстеження. Лікар повинен реагувати відповідно до ситуації й не залишати пацієнта без уваги.

Важливо не відкладати лікування під час очікування консультації кардіолога.

Додаток 5**Таблиці медикаментозного лікування**

Непатентоване найменування	Звичайна доза	Коментар
Ацетилсаліцилова кислота	75-162 мг на добу	Рекомендується щоденне застосування; таблетки з кишковорозчинним покриттям зменшують імовірність ураження шлунка. Одноразовий прийом НПЗЗ збільшує ризик ускладнень. Ібупрофен знижує ефективність кислоти ацетилсаліцилової – комбінація не бажана.
Клопідогрель	75 мг на добу	Рекомендується для пацієнтів з ІХС, які не переносять кислоти ацетилсаліцилової
Аторвастатин Сімвастатин	10-20 мг на добу 40 мг на добу	Рекомендуються всім пацієнтам із СС, якщо немає протипоказань
Сублінгвальний нітрогліцерин	0.5 мг, можна повторити прийом тричі з інтервалом 5-7 хв. Звернутися до служби швидкої допомоги, якщо біль не припиняється після трьох таблеток	Нітрогліцерин також доступний у формі аерозолу. У зв'язку з більш високою вартістю, він зазвичай рекомендується пацієнтам, які мають проблеми при прийомі нітрогліцерину в таблетках

	Непатентоване найменування	Звичайна доза	Коментар
Бета-блокатори	Бісопролол	2,5-10 мг на добу	Цільова частота серцевих скорочень 55-60 ударів на хвилину Слід уникати різкого припинення прийому бета-адреноблокаторів
	Метопролол тривалої дії	200 мг на добу	
	Атенолол	50-100 на добу	
	інші бета-блокатори		
Нітрати пролонгованої дії	Ізосорбиду динітрат	5-120 мг на добу	Можна уникнути розвитку толерантності шляхом щоденних 8-годинних інтервалів без прийому нітратів
	Нітрогліцириновий пластир	0.2-0.8 мг/год	Перерви в застосуванні нітратів також необхідні при застосування пластиру нітрогліцерину. Пластир може наклеюватись на день і зніматись увечері
	Ізосорбиду мононітрат	10-80 мг на добу	
	інші форми нітрогліцерина		
Антагоністи кальцію	Верапаміл тривалої дії	120-480 мг на добу	Не призначати в разі серцевої недостатності
	Дилтіазем тривалої дії	90-360 мг на добу	
	Ніфедіпін тривалої дії	20-40 мг на добу	Слід уникати монотерапії ніфедіпіном короткої дії у зв'язку з появою рефлекторної тахікардії
	Амлодипін	5-10 мг на добу	
	Інші антагоністи кальцію		
Інгібітори АПФ	Раміприл	2,5-10 мг на добу	Показані пацієнтам із СС та артеріальною гіпертензією, серцевою недостатністю, цукровим діабетом, безсимптомною дисфункцією лівого шлуночка
	Периндоприл	5-10 мг на добу	
	інші інгібітори АПФ		

Додаток 6

Тактика лікування стабільної стенокардії при супутній патології

Захворювання	Рекомендоване лікування (і альтернативне)	Протипоказано
Артеріальна гіпертензія	ББ, іАПФ, БКК	
Мігрень або судинний головний біль	ББ, верапаміл або дилтіазем	
Астма або ХОЗЛ із бронхоспазмом	Верапаміл або дилтіазем	Поступове титрування від низьких початкових доз може дозволити деяким пацієнтам приймати бета-блокатори; але потрібне ретельне спостереження!
Гіпертиреоз	ББ	
Синдром Рейно	БКК пролонгованої дії	ББ
Цукровий діабет	іАПФ, або БКК пролонгованої дії	
Атеросклеротичне ураження периферичних судин з ішемією в стані спокою	БКК	ББ
Серцева аритмія та порушення провідності:		
Синусова брадикардія	Дигідропіридинові БКК пролонгованої дії	ББ, дилтіазем, верапаміл
Синусова тахікардія (не пов'язана з СН)	ББ	
Надшлуночкова тахікардія	Верапаміл, дилтіазем, або ББ	
Передсердно-шлуночкова блокада	Дигідропіридинові БКК пролонгованої дії	ББ, дилтіазем, верапаміл
Фібриляція передсердь із високою ЧСС (на фоні дигіталісу)	Верапаміл, дилтіазем або ББ	
Шлуночкова аритмія	ББ	
Гіпертрофічна кардіоміопатія	ББ, дилтіазем, верапаміл	Нітрати, дигідропіридинові антагоністи кальцію

Додаток 7

Інформаційний лист для пацієнта з ішемічною хворобою серця щодо попередження прогресування захворювання та розвитку ускладнень

Ішемічна хвороба серця (ІХС) – захворювання, зумовлене невідповідністю кровопостачання серця коронарними судинами потребам міокарда. ІХС включає п'ять клінічних форм: раптова коронарна смерть, стенокардія, гострий інфаркт міокарда, кардіосклероз, безбольова форма. В основі захворювання – розвиток і прогресування атеросклерозу (відкладення в стінці судин серця холестерину у вигляді бляшок, що звужують просвіт судин, а у випадку розриву стають причиною утворення тромбу, що призводить до інфаркту міокарда). Найважливішими факторами ризику, які обумовлюють розвиток і прогресування ІХС, є: підвищений рівень холестерину в крові; високий артеріальний тиск; тютюнопаління; нераціональне харчування; недостатня фізична активність, надлишкова маса тіла, психоемоційні перевантаження. Щоб попередити розвиток ускладнень (інфаркту міокарда, серцевої недостатності) дуже важливо виконувати рекомендації лікарів, які базуються на принципах доказової медицини й ефективність яких доведена в міжнародних багатоцентрових дослідженнях. ІХС – хронічне захворювання, яке має схильність до прогресування. **Лікування повинно бути постійним, не відмінюйте його самостійно!** Завчасно купуйте призначені Вам ліки та виконуйте рекомендації щодо режиму їх прийому. Пам'ятайте, що раптове припинення лікування може мати негативні наслідки для здоров'я та самопочуття.

1. Усі хворі на ІХС, які не мають протипоказань повинні приймати кислоти ацетилсаліцилову.

2. Дуже важливо контролювати показники холестеринового обміну. Рівень холестерину у хворих на ІХС має бути < 4,5 ммоль/л, а холестерин ліпопротеїнів низької щільності < 2,5 ммоль/л. Якщо Ваші показники перевищують цей рівень, виконуйте поради лікаря щодо постійного прийому гіполіпідемічних препаратів (статинів) – це значно зменшить ризик прогресування ІХС.

3. Слідкуйте за рівнем артеріального тиску. Якщо його величина більше 140-90 мм рт.ст. – зверніться до лікаря й виконуйте його рекомендації щодо лікування. Гіпертонічна хвороба може мати безсимптомний перебіг, проте при цьому значно підвищується ризик розвитку інфаркту й інсульту. Пам'ятайте про необхідність регулярного лікування підвищеного артеріального тиску.

4. У хворих на ІХС частота серцевих скорочень має бути менше за 70 ударів/хв. Порадьтеся з лікарем і приймайте призначені препарати.

5. Тютюнопаління – доведений фактор ризику серцево-судинних захворювань. ІХС у 4 рази частіше виникає в курців порівняно з тими, хто не палить. Припиніть тютюнопаління! Порадьтеся з лікарем, як легше подолати цю звичку. Це дуже важливе рішення у Вашому житті!

6. Цукровий діабет значно прискорює розвиток серцево-судинних захворювань. Визначте рівень глюкози в крові – норма < 6 ммоль/л. Якщо визначається підвищення глюкози, виконуйте призначення лікаря щодо дієти та лікування.

7. Слідкуйте за масою тіла – розрахуйте свій індекс маси тіла: масу (в кг) поділити на зріст (у м) у квадраті. Норма < 25. Якщо індекс маси перевищує 25, проаналізуйте Ваше харчування й фізичну активність. Зробіть висновки, порадьтеся із лікарем й внесіть зміни в своє життя.

Зверніть увагу на ще один показник – обсяг талії. Це дуже важливо, адже якщо обсяг талії перевищує 88 см у жінок і 102 см у чоловіків, то це вказує на абдомінальний тип ожиріння, який часто супроводжується розвитком і прогресуванням ІХС.

8. Пам'ятайте, що висококалорійне харчування, порушення режиму харчування створюють умови для розвитку цукрового діабету, ожиріння, атеросклерозу, які, у свою чергу, обумовлюють розвиток інсульту й інфаркту міокарда. Дотримуйтеся режиму харчування – не переїдайте. Поповнюйте свої знання щодо раціонального харчування, намагайтесь закріпити звичку здорового харчування. Їжа повинна містити достатню кількість фруктів та овочів (не менше 400 г на день), молочних і рибних продуктів, необхідно зменшити в раціоні кількість жирів тваринного походження, цукру та продуктів, що багаті на холестерин. Не вживайте смажених, копчених, маринованих продуктів. Надавайте перевагу вареним і тушкованій їжі.

9. Обмежте вживання алкогольних напоїв. Допустимі дози – не більше 30 мл на добу в перерахунку на етанол, що відповідає 80 мл горілки, 150 мл вина або 300 мл пива.

10. Фізична активність – природна потреба людського організму. Регулярні заняття фізичною культурою, прогулянки на свіжому повітрі позитивно впливають на загальний стан організму, сприяють нормалізації маси тіла, артеріального тиску. Обов'язково порадьтеся з лікарем про допустимий рівень навантажень. Не причиніть собі шкоди! Виберіть оздоровчі фізичні заняття, наприклад ходьбу або плавання, але не ті види спорту, які включають змагання (теніс тощо). Ніколи не займайтесь фізичними

вправами відразу ж після їжі (не раніше як за дві години), в умовах високих або низьких температур, при сильному вітрі, високій вологості, на великій висоті. Найпростіший і зручний вид систематичних тренувань – це ходьба в помірно-інтенсивному темпі по 30 хвилин 3-5 разів на тиждень. Навантаження не повинно викликати больових відчуттів у грудній клітці, задухи або утруднення дихання (крім найлегшої задишки). Частота серцевих скорочень має збільшитися, але не більше ніж на 10-15 ударів на хвилину.

11. Важливо пам'ятати, що психоемоційні перевантаження обумовлюють розвиток серцево-судинних ускладнень. Дотримуйтесь режиму праці та відпочинку, подбайте про 8-годинний сон та відпочинок у вихідні. **Не створюйте стресових ситуацій, не допускайте агресивної поведінки, роздратованості, негативних емоцій** – це, в першу чергу, шкодить Вашому здоров'ю. Будьте доброзичливими, частіше посміхайтесь, навчіться вибачати. Якщо у Вас тривалий час пригнічений настрій, порушення сну – зверніться до лікаря.

12. Пам'ятайте, що поєднання кількох факторів ризику значно прискорює розвиток таких ускладнень як інфаркт та інсульт.

Заведіть карту самоконтролю факторів ризику та заповнюйте її. Усі питання щодо корекції факторів ризику прогресування ІХС і прийому медикаментів обговорюйте з лікуючим лікарем. **Повірте у свого лікаря й допоможіть йому й собі в лікуванні!**

Карта самоконтролю

Показники/дата						
Артеріальний тиск						
Пульс						
Маса тіла, кг						
Обсяг талії, см						
Загальний холестерин						
Призначені медикаменти						

13. Якщо у Вас бувають напади стенокардії (стискаючий біль в ділянці грудни, який має іррадіацію в ліву руку або щелепу), Ви маєте знати, як правильно себе поводити та як надати самопомогу. Це дуже важливо, адже напад який триває більше 20 хвилин, може бути ознакою інфаркту міокарда! Допомога при нападі стенокардії має бути невідкладною! У Вас завжди має бути при собі нітрогліцерин (важливо перевіряти термін придатності та обережати від впливу високих температур і вологості, щоб він не втратив активність).

Самодопомога при нападі стенокардії:

- якщо біль виникає під час фізичного навантаження або під час ходьби – негайно припинити навантаження, зупинитися і, бажано, сісти (не лягати!);
- якщо біль виникає у спокої, у положенні лежачи – відразу ж сісти та опустити ноги;
- якнайшвидше прийняти 1 таблетку нітрогліцерину під язик; при відсутності ефекту можна повторити прийом нітрогліцерину через 5 хвилин і, в разі необхідності, через 5 хвилин ще одну таблетку (не більше 3-х таблеток!);
- якщо біль триває більше 20 хвилин і не проходить після 3-хкратного прийому нітрогліцерину – негайно викликайте лікаря швидкої медичної допомоги (спроби хворого самостійно дістатися поліклініки абсолютно недопустимі!); якщо Ви не приймали в цей день кислоту ацетилсаліцилову – необхідно терміново розжувати таблетку кислоти ацетилсаліцилової – це важливо аби попередити інфаркт міокарда;
- валідол не є основним препаратом першої допомоги, його застосування може затягнути напад стенокардії, тому не варто використовувати валідол замість нітрогліцерину в разі нападу стенокардії.

**Саме від Вас залежить ефективність лікування
та попередження ускладнень!
Бережіть себе і будьте здорові!**

Додаток 8

1. Слід моніторувати безпечність застосування статинів шляхом визначення рівня АЛТ, АСТ у плазмі крові всім пацієнтам перед призначенням статинів, через 1 місяць після початку їх застосування та 1-2 рази на рік надалі (при попередніх нормальних показниках).
2. Проінформувати пацієнта про можливі побічні дії статинів і необхідність звернення до лікаря при появі м'язового болю, загальної/м'язової слабкості, лихоманки на фоні прийому статинів.
3. При підозрі на рабдоміоліз слід відмінити статини та визначати рівень креатинфосфокінази в плазмі крові.

Додаток 9

**Дієтичні рекомендації Європейського кардіологічного товариства та
Європейського товариства з атеросклерозу**

Категорія продуктів	Рекомендовані продукти	Продукти обмеженого вживання	Нерекомендовані продукти
Жири	Олії: оливкова, соняшникова, кукурудзяна, рапсова (у невеликій кількості)		Вершкове масло, сало, смалець, воловий та баранячий жир, тверді маргарини
М'ясо, яйця,	Індичка, курка без видимого жиру та шкірки, телятина, дичина, кролик, молода баранина, пісна яловичина. Білок яйця	М'ясні пироги, пісна шинка без видимого жиру, пісна свинина, яйця: 1-2 на тиждень	Гуси, качки, будь-яке м'ясо з видимим включенням жиру, салямі, сосиски, паштети, шкіра домашньої птиці
Риба, морепродукти	Усі види риби, особливо – морської, не менше 2-3 разів на тиждень. Варена, запечена риба без шкіри. Устриці, морські гребінці	Риба, смажена на рекомендованій олії. Мідії, омари, креветки, копчена риба різних сортів, кальмари	Ікра, риба, смажена на нерекомендованій олії чи тваринному жирі
Молочні продукти	Знежирене чи 0,5% молоко, знежирений йогурт, кисломолочний сир	Частково знежирене молоко 1%, знежирені та нежирні сорти твердого сиру	Цільне молоко, згущене молоко, вершки, штучне молоко, сири з жирністю більше 30%, жирний йогурт
Фрукти та овочі	Усі свіжі та заморожені овочі, цукрова кукурудза, боби, квасоля, печена або варена картопля. Усі свіжі або сушені фрукти, фрукти, консервовані без додавання цукру	Картопля, смажена на рекомендованій олії. Фрукти в сиропі	Картопля, овочі смажені на тваринному жирі, соління, картопля-фрі чи картопляні чіпси
Злаки та випічка	Хліб із муки грубого помолу, вівсяна каша, пластівці різних злаків, макаронні вироби з цільних зерен і нешліфований рис	Макаронні вироби з білого борошна та білий рис. Солодкі каші. Пісочні чи бісквітні тістечка, приготовлені на рекомендованих маргаринах і жирах	Здобні булки, круасани, булочки. Пісочні тістечка, пудинги, бісквіти, пиріжки, кондитерські вироби фабричного приготування
Супи	Овочеві супи	Супи на нежирному м'ясному бульйоні	Крем-супи та супи на жирному м'ясному бульйоні
Напої	Чай, німецька кава, мінеральна вода, низькокалорійні безалкогольні напої	Алкогольні напої, нежирні напої з какао, солодкі напої	Кава з вершками, какао, напої на базі солоду
Десерти	Фруктове морозиво, желе, фруктові салати	Мармелад, мед, пастила	Вершкове морозиво, пудинги та пиріжки, що виготовлені з додаванням вершкового масла чи вершків
Кондитерські вироби	Лукум, нуга, карамельні цукерки	Марципан, халва	Шоколад, ірис, вершкова помадка
Горіхи	Волоські горіхи, мигдаль, каштан	Бразильський кеш'ю, фісташки	Кокосовий горіх, солені горіхи, арахіс
Приправи	Гірчиця, перець, пряні трави, спеції	Салатні соуси з низьким вмістом жиру, соєвий соус	Салатний жирний соус, майонез

Директор Департаменту
лікувально-профілактичної роботи МОЗ України

Хобзей М.К.

ГОЛОВНА ПОДІЯ РОКУ ДЛЯ ФАХІВЦІВ СФЕРИ ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я

ІMF МІЖНАРОДНИЙ МЕДИЧНИЙ ФОРУМ

ІННОВАЦІЇ В МЕДИЦИНІ-ЗДОРОВ'Я НАЦІЇ

25-27 вересня 2012 року у ВЦ «КиївЕкспо-Плаза», м. Київ, вул. Салютна, 2-Б відбулася масштабна подія для фахівців галузі охорони здоров'я України – III МІЖНАРОДНИЙ МЕДИЧНИЙ ФОРУМ «ІННОВАЦІЇ В МЕДИЦИНІ - ЗДОРОВ'Я НАЦІЇ!». Це:

- **350 компаній**
- **16 країн**
- **12 087 зареєстрованих спеціалістів з усіх регіонів України**
- **45 науково-практичних заходів для лікарів різної спеціалізації**
- **330 доповідачів-експертів галузі охорони здоров'я України**

МІЖНАРОДНИЙ МЕДИЧНИЙ ФОРУМ – комплексний захід інноваційної спрямованості, який об'єднав потужну науково-практичну програму, школи, виставки та спеціалізовані експозиції та створив міжнародну платформу для навчання та підвищення кваліфікації спеціалістів. Організатори Форуму – Міністерство охорони здоров'я України, Національна академія медичних наук України, Національна академія наук України, Всеукраїнська Асоціація Головних Лікарів, Компанія LMT. Співорганізаторами Форуму виступили Національна академія післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика, Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця, На-

ціональний фармацевтичний університет, фахові медичні асоціації, громадські об'єднання та вищі навчальні медичні заклади України.

Цього року науково-практична програма базувалась на МІЖНАРОДНОМУ МЕДИЧНОМУ КОНГРЕСІ «Упровадження сучасних досягнень медичної науки в практику охорони здоров'я України», який внесений до Реєстру. До програми Конгресу увійшли 45 науково-практичних заходів для лікарів різної спеціалізації: організація та управління охороною здоров'я, лабораторна медицина, медична радіологія, терапія, гастроентерологія, ендокринологія, онкологія, гематологія та трансфузіологія, акушерство й гінекологія, педіатрія й неонатологія, урологія та нефрологія, пульмонологія та фтизіатрія, кардіологія, неврологія, хірургія й нейрохірургія, ортопедія та травматологія, отоларингологія, дерматологія й дерматовенерологія, імунологія, епідеміологія, інфекційні захворювання, фізіотерапія та реабілітація, екстрена медична допомога, медицина катастроф.

Традиційно в рамках Форуму відбулися: практична конференція для приватних медичних закладів, науково-практичні заходи для спеціалістів із лабораторної медицини, нейрохірургів, ендокринологів, гастроентерологів, ортопедів-травматологів. Надзви-



чайно актуальними стали конференції для сімейних лікарів, для спеціалістів з онкології, із медичної радіології, міжнародний конгрес по медичній і фізичній реабілітації. Також для фахівців фармацевтичного ринку пройшли: науково-практична конференція «Упровадження системи якості та стандартів належної аптечної практики в аптечних закладах України. Вимоги до сучасного аптечного закладу» та круглий стіл «Ринок спеціальних харчових продуктів: сучасні реалії та перспективи».

Крім цього, уперше були проведені школи та майстер-класи в рамках спеціального проекту MEDZoom. Слід відмітити Українську лабораторну школу, Школу УЗД, Першу національну школу псоріазу, майстер-класи з екстреної медичної допомоги та спеціальну Школу з фізіотерапії та реабілітації. Ці заходи користувалися великою популярністю серед спеціалістів, адже саме тут вони змогли практично застосувати теоретичні знання отримані під час конференцій.

Експозиційна частина Форуму цього року об'єднала:

MEDComplex – Міжнародну виставку охорони здоров'я, спеціалізовану виставку медичного туризму MEDTour, міжнародну спеціалізовану виставку фармацевтичної продукції PHARMEX, міжнародну спеціалізовану виставку товарів для здоров'я PARAPHARMEX.

Генеральним партнером Форуму виступила компанія Toshiba Medical Systems, серед партнерів та учасників Форуму були такі відомі компанії як: UMT, ХІМЛАБОРРЕАКТИВ, Мед Ексім, INTERO, Медіо-Груп, Roche Diagnostics, Юнайтед Медікал Сервіс Лтд, Медігран, Інтермедіка, ТехМедКонтракт, Abbott Laboratories, Labco, ДіаВерітас, Модем 1, BTL, Nycomed,

Ананта Медікеар Лтд і багато інших. Також у Форумі приймали участь провідні вітчизняні виробники медичного обладнання, апаратури та устаткування: Квант, Поліпромсинтез, Радмір, Крас, Сканер, Медапаратура, Віола медтехніка, Телеоптик, Контакт і багато інших. Окремо Прем'єр-міністр України зустрівся на Форумі з вітчизняними виробниками. На цій зустрічі обговорювались можливості виробників і перспективи співпраці з ними для оснащення медичних установ України. Традиційно свої новітні наукові розробки продемонстрували державні установи Національної академії медичних наук України в рамках спеціальної експозиції MED Innovation.

Уперше в Україні відбулася спеціалізована виставка медичного туризму MEDTour, учасниками якої стали провідні клініки, реабілітаційні центри, термальні та СПА-курорти Туреччини, Німеччини, Йорданії, Ізраїлю, Литви та України. Співорганізатор експозиції MEDTour – Turkish Healthcare Travel Council.

Запрошуємо прийняти участь у IV МІЖНАРОДНОМУ МЕДИЧНОМУ ФОРУМІ «Інновації в медицині – здоров'я нації», який відбудеться 16-18 квітня 2013 року у ВЦ «КиївЕкспоПлаза», м. Київ, вул. Салютна, 2-Б.

Додаткова інформація:
Оргкомітет Форуму
Тел.: +38 (044) 526-90-25
+38 (044) 361-07-21
E-mail: marketing@lmt.kiev.ua
www.lmt.kiev.ua





2-3 листопада 2012 року в Києві відбулася Перша міжнародна науково-практична конференція «Медична психологія: здобутки, розвиток і перспективи»

Захід був організований спільними зусиллями Інституту психології імені Г.С. Костюка НАПН України, Національного медичного університету імені О.О. Богомольця та медико-психологічного факультету зокрема, Товариства молодих вчених і спеціалістів НМУ, Всеукраїнської громадської організації «Українська асоціація лікарів-психологів», ГО «Арт-терапевтична асоціація». Подія такого масштабу є визначною в розвитку сучасної психологічної науки, адже в даному заході змогли взяти участь як корифеї та фундатори цієї галузі, так і молоді вчені та студентство, завдяки чому всі учасники розширили свій світогляд і отримали багато цікавої і, головне, доцільної в навчанні й роботі інформації. Урочисте відкриття конференції відбулося в Київському міському будинку вчителя. На конференцію завітали гості з різних регіонів нашої держави та близького зарубіжжя, зокрема делегати з Києва, Москви, Харкова, Нової Каховки, Кам'янця-Подільського, Дніпропетровська, Чернівців, Чернігова, Ужгорода, Донецька, Полтави та ін. Окрім цього, приємним фактом для організаторів виявився інтерес до заходу від пересічних громадян, які свідомо завітали задля власного розвитку. Загальна кількість делегатів склала понад 150 осіб.

На пленарному засіданні голова організаційного комітету конференції, академік НАПН України, доктор психологічних наук, професор С.Д. Максименко, зазначив, що розвиток особистості полягає в постійному самовдосконаленні та праці над собою. Унікальне й неповторне внутрішнє Я людина

здобуває тоді, коли починає звертатися до свого власного світу та інтегрувати здобутий попередньо досвід.

Член-кореспондент НАПН України, доктор психологічних наук, професор О.Ф. Бондаренко у своєму виступі велику увагу приділив східним традиціям психотерапії та можливості застосування певних її напрямів.

Із вітальними словами та цікавими доповідями виступили Вчений секретар вченої ради Харківської медичної академії післядипломної освіти, професор кафедри сексології та медичної психології, д.мед.н. Маркова М.В., учений секретар НМУ, к.мед.н. Ковальчук О.І., голова Товариства молодих вчених та спеціалістів НМУ Мороз В.В., виконавчий директор ГО «Арт-терапевтична асоціація» Тамакова Т.А., президент ВГО «Українська асоціація лікарів-психологів», к.мед.н. Божук Б.С., член Української спілки психотерапевтів Кравченко Ю.Є. та багато інших. Великим досягненням можна вважати зацікавленість сучасним станом та проблемами медичної психології студентів і викладачів класичних і педагогічних ВУЗів, практикуючих лікарів різних спеціальностей – це сприяє міждисциплінарній взаємодії та співпраці та є підґрунтям для наукового розвитку.

Секційні засідання налічували понад 40 усних доповідей, які ґрунтувалися на власних дослідженнях. Особливо хочеться відмітити виступи лікарів-стоматологів Цимбалістого О.В. та Тімохіної Т.О., які незважаючи на зовнішню віддаленість стоматології від психології, зуміли якісно підійти до аналізу медико-психологічних аспектів своєї діяльності, що є проявом інтегративного підходу до лікування пацієнтів.



У кінці першого дня конференції відбулося засідання у форматі круглого столу на тему: «Сучасний стан і перспективи розвитку медичної психології в Україні». У ході даного заходу учасниками були намічені основні завдання, необхідні для подальшого розвитку медичної психології в нашій державі. Серед них: удосконалення нормативно-правової бази щодо фаху лікаря-психолога, встановлення внутрішніх нормативів для спеціалістів, підвищення інформованості суспільства та практикуючих лікарів щодо можливостей медико-психологічної допомоги, професійна сертифікація та створення реєстру кращих спеціалістів у галузі медичної психології.

Другий день конференції був не менш насиченим за рахунок проведення 9 майстер-класів у 2 лінійки, що забезпечило можливість для кожного учасника доторкнутися до двох цікавих для нього тематик і почерпнути щось нове для своєї професійної діяльності та особистісного зростання. Майстер-класи були різноманітно спрямовані: основи психосоматичної медицини, гештальт-терапії, арт-терапії, нейролінгвістичного програмування тощо.

Яскравим спогадом для всіх учасників кон-

ференції залишився виступ Київського плейбек-театру "Déjà vu plus". Кожен учасник міг бути не тільки глядачем, але й автором сюжету, що дало можливість як розв'язатися, так і відрефлексувати все почуте й побачене.

Збірник матеріалів конференції, що був видрукований та розданий усім делегатам, увібрав у себе представлені результати наукової роботи та концепції майстер-класів від авторів, кількість яких сягла понад 100. Це є показником актуальності питань медичної психології як серед фахівців у цій галузі, так і серед лікарів інших спеціальностей, практичних психологів і суспільства в цілому.

Усі учасники конференції отримали сертифікати, багато позитивних вражень, нових знайомств і натхнення на навчання, роботу та нові відкриття задля процвітання улюбленої справи – забезпечення психічного здоров'я населення. Вони покидали завершену Першу конференцію з глибоким переконанням прийняти участь у Другій міжнародній науково-практичній конференції «Медична психологія: здобутки, розвиток та перспективи», яка відбудеться 1-2 листопада 2013 року.



Національна академія медичних наук України
Міністерство охорони здоров'я України
Асоціація кардіологів України
Українське товариство з атеросклерозу
ДУ "Національний науковий центр
"Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска" НАМНУ

**Науково-практична конференція
Українського товариства з атеросклерозу**

**Нові маркери та сучасні методи
візуалізації атеросклерозу:
від діагностики до лікування**

Інформаційне повідомлення




*Запрошуємо Вас взяти участь
у щорічному VI засіданні
Українського товариства з атеросклерозу
«Нові маркери та сучасні методи візуалізації
атеросклерозу: від діагностики до лікування»*

Основні науково-практичні напрямки конференції:

- ❖ Новітні маркери атеросклерозу з позиції мультифакторної профілактики
- ❖ Генетичні предиктори гострого коронарного синдрому
- ❖ Внутрішньосудинне ультразвукове дослідження коронарних артерій: нова візуалізація атеросклеротичної бляшки
- ❖ Візуалізація маркерів атеросклеротичного ураження за допомогою комп'ютерної мультиспіральної томографії та Ca⁺-скорінгу
- ❖ Сучасне дослідження периферичного атеросклерозу та підходи до хірургічного лікування
- ❖ Діагностика та лікування атеросклеротичного ураження при коморбідних станах

Програмою конференції передбачені наукові доповіді та дискусії

Місце проведення:

ДУ «ІНЦ «Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска» НАМН України
вул. Народного ополчення, 5
Пройзд тролейбусами № 8, 21, 22, 40 до зупинки вул. Смілянська

Відкриття конференції відбудеться 14 листопада о 10⁰⁰.

Реєстрація учасників з 9⁰⁰.

Оргкомітет: ДУ «ІНЦ «Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска» НАМН України
Тел./факс (044) 249-88-10 E-mail: cardiom@bigmir.net

ВЕЛЬМИШАНОВНІ КОЛЕГИ!

29-30 листопада 2012 р. в м. Києві на базі Державної наукової установи «Науково-практичний центр профілактичної та клінічної медицини» Державного управління справами буде проведена науково-практична конференція «Інноваційні технології профілактики та лікування артеріальної гіпертензії в амбулаторно-поліклінічній практиці», яка включена до Реєстру з'їздів, конгресів, симпозіумів та науково-практичних конференцій МОЗ та НАМН України на 2012 рік (реєстраційний № 177).

Програмні питання конференції:

1. Сучасні медичні технології, або що нового в діагностиці та лікуванні хворих на артеріальну гіпертензію у 2012 році?
2. Розробка та впровадження локального протоколу медичної допомоги хворим на артеріальну гіпертензію: методичні та практичні аспекти проблеми.
3. Стратифікація серцево-судинного ризику – основа диференційованого лікування артеріальної гіпертензії в амбулаторно-поліклінічній практиці.
4. Організаційно-методологічні та клінічні аспекти надання невідкладної допомоги хворим з гіпертензивними кризами в практиці роботи лікаря невідкладної допомоги, сімейного лікаря, дільничного терапевта.
5. Артеріальна гіпертензія і гострий коронарний синдром.
6. Артеріальна гіпертензія і супутня патологія. Артеріальна гіпертензія й гострі порушення мозкового кровообігу, фібриляція передсердь, як одна з причин мозкових тромбоемболій, тактика лікаря первинної ланки.
7. Клінічна фармакотерапія артеріальної гіпертензії з позицій доказової медицини.

У роботі конференції приймають участь провідні науковці України, Росії, Німеччини

Місце проведення конференції: Державна наукова установа «Науково-практичний центр профілактичної та клінічної медицини» Державного управління справами (ДНУ «НПЦ ПКМ» ДУС) за адресою: м. Київ, вул. Верхня, 5.

Телефон для довідок: (044) 286-47-00; 254-68-10.

Електронна пошта: наука@clinic-1.gov.ua або kravchenko@poliklinika-1.gov.ua

МОЗ України
Украинский НИИ питания
Национальный медицинский университет

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»

Ознакомьтесь с научной программой конференции, требования к тезисам и устным докладам можно будет на сайте Украинского НИИ питания **www.niipitan.com.ua** в разделе «конференция».

Мы надеемся, что данное объявление 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.

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 окончании 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



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 **89839**
журнал

Журнал “Практикуючий лікар”

найменування видання

Вартість	передплата	_____ грн. _____ коп.	Кількість комплектів	
	переадресу- вання			

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 _____