

А.С. Свінцицький
М.І. Загородний

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

УДК: 616.12-008.331.1+
616.124.2-085-092

ГІПЕРТРОФІЯ МІОКАРДА: ПАТОГЕНЕЗ, ПРОЯВИ, ВПЛИВ НА ПЕРЕБІГ АРТЕРІАЛЬНОЇ ГІПЕРТЕНЗІЇ

Резюме

В оглядовій статті узагальнено дані літератури і результати власних досліджень, що стосуються патогенезу гіпертрофії міокарда при артеріальній гіпертензії. Сприяють розвитку гіпертрофії міокарда, підвищенню артеріального тиску, активізації функції симпатичної та ренін-ангіотензинової системи ендogenous та генетичні чинники. Гіпертрофія міокарда погіршує перебіг артеріальної гіпертензії, спричиняє виникненню ускладнень. Одним із напрямків прискорення регресу гіпертрофії міокарда є поєднане застосування антигіпертензивних препаратів із метаболічними медикаментами.

Ключові слова

Гіпертрофія міокарда, артеріальна гіпертензія, лікування.

Дослідження патогенетичних механізмів розвитку гіпертрофії міокарда лівого шлуночка (ГЛШ) перебуває в центрі уваги вчених різних країн уже протягом багатьох років. Епідеміологічні дослідження показали, що ГЛШ є найбільш частим чинником ризику розвитку серцево-судинних ускладнень, своєрідним маркером підвищеної летальності при різних серцево-судинних захворюваннях. Розвиток ГЛШ супроводжується морфологічними, структурно-функціональними і біохімічними змінами в міокарді [8, 16, 44]. ГЛШ призводить до порушення функції серцевого м'яза (систоли і діастоли), обміну речовин, а також є грізним передвісником можливих ускладнень серцево-судинних захворювань [15]. Цей симптомокомплекс розвивається при таких захворюваннях, як артеріальна гіпертензія (АГ), ішемічна хвороба серця (ІХС), атеросклероз, серцева недостатність і вади серця. Гіпертрофія відіграє компенсаторну функцію шляхом зменшення тону-су стінок шлуночків і споживання кисню [1, 13, 15].

Результати великих епідеміологічних досліджень показали, що ГЛШ є незалежним чинником ризику виникнення АГ, ІХС, у тому числі інфаркту міокарда, інсульту, зловиясних анемії та гострої або хронічної серцевої недостатності, шлуночкових порушень ритму, раптової смерті та збільшує серцево-судинну летальність у 2,3 рази [24]. За даними Фремінгемського дослідження, ризик розвитку інсульту або інфаркту міокарда у хворих на ІХС та АГ із ГЛШ у 5 разів вищий, ніж у хворих без ГЛШ [4].

Фізіологічні механізми розвитку гіпертрофії міокарда та її види. У 1960-х роках F.Z. Meerson та співав. [51] виділили 3 стадії в процесі гіпертрофічної трансформації міокарда:

- початкової гіпертрофії, на якій навантаження на серце зумовлює збільшення серцевого викиду крові;

- компенсаторної гіпертрофії, на якій відношення між робочим навантаженням і масою перебуває в межах норми та підтримується певний об'єм викиду крові;

- вираженої серцевої недостатності з розширенням камер шлуночків і прогресуючим зниженням серцевого викиду, незважаючи на тривалу активацію гіпертрофічного процесу.

Пізня стадія процесу «ремоделювання» серця, що призводить до серцевої недостатності, пов'язана з функціональними розладами клітинного кальцієвого гомеостазу [25] та змінами іонних потоків [41], що призводить до дисфункції шлуночків та розвитку важких аритмій. Морфологічні зміни супроводжуються підвищеними показниками апоптозу клітин міокарда, фіброзом та розширенням камер шлуночків. На клітинному рівні гіпертрофія проявляється збільшенням розміру кардіоміоцитів, підвищенням синтезу білків і збільшенням кількості сакромерів [38].

Розрізняють 2 гіпертрофічні фенотипи ГЛШ [34, 58]:

А. Концентраційну гіпертрофію, викликану перевантаженням тиском, що характеризується паралельним збільшенням сакромерів і латеральним ростом окремих кардіоміоцитів.

Б. Ексцентричну гіпертрофію, викликану перевантаженням об'ємом, що характеризується серійним збільшенням кількості сакромерів і повздовжнім ростом клітин міокарда.

Через декілька годин після перевантаження тиском *in vivo* синтез ланцюга міозину зростає приблизно на третину, що зумовлено зростанням

швидкості трансляції [43]. На противагу цьому, при переважанні об'ємом основну роль у збільшенні маси лівого шлуночка відіграє зниження ступеня деградації важкого ланцюга міозину [50]. При концентричній ГЛШ збільшення маси ЛШ супроводжується зменшенням об'єму його камери, а при ексцентричній – відбувається збільшення як маси, так і порожнини ЛШ [52].

На молекулярному рівні обидві форми гіпертрофії зазвичай супроводжуються комплексом змін у генетичному апараті [69]. Ці зміни включають реекспресію в міокарді наступних генів: 1. Генів, що відповідають за швидку модифікацію структурного та регуляторного комплексів. 2. Генів, що змінюють енергетичний метаболізм. 3. Генів, які кодують компоненти гормональних шляхів (наприклад, натрійуретичний пептид передсердь, ангіотензинперетворювальний фермент). Також вибіркова експресія деяких інших генів призводить до зміни внутрішньоклітинного гомеостазу (пригнічення кальцієвої АТФази саркоплазматичного ретикулуму і зміни в роботі $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ насосу), зниження впливу на β_1 -адренергічні та M2-холінергічні рецептори та зміни у відношенні AT_2 - до AT_1 -субтипів ангіотензинових рецепторів [26].

Чинники, що сприяють розвитку гіпертрофії міокарда. Причиною розвитку гіпертрофії серця можуть стати як зовнішні, так і внутрішні чинники. У зв'язку з цим виділяють первинні та вторинні гіпертрофії. Внутрішні чинники являють собою порушення експресії або мутації в генах для білків скоротливого апарату кардіоміоцитів, серед яких найбільш вивченими є мутації в генах для важких ланцюгів β -міозину [12], α -тропоміозину [36, 45, 53], тропоніну I [29], серцевого тропоніну T [12], міозинзв'язувального білка C [46, 60], легких ланцюгів міозину та серцевого α -актину [73].

До найбільш значних зовнішніх чинників гіпертрофії міокарда можна віднести переважання тиском та об'ємом, розтягнення міоцитів і вплив нейрогуморальних агентів, таких як ангіотензин II [54], катехоламіни [66], трансформуючий чинник росту B [49] та інтерлейкін-1 [57]. Є також дані про те, що гіпертрофія міокарда може бути викликана патогенною бактерією *Porphyromonas gingivalis*, яка запускає сигнальний каскад кальцинейрину [65].

Але, незважаючи на різноманіття стимулів для розвитку гіпертрофії, кінцеві механізми підвищеної відповіді кардіоміоцитів реалізуються на клітинному рівні шляхом стимуляції внутрішньоклітинних сигнальних каскадів і зміни експресії генів [22]. За даними досліджень, основними внутрішньоклітинними механізмами, що беруть участь у розвитку гіпертрофії міокарда, є: кальцій/кальцинейриновий механізм, система « β -катенін/Т-клітинний чинник/чинник ретрансляції лімфоцитів» [77], а також механізми, що запускаються фосфоінозитид-3-кіназою [30].

Кальцинейрин і гіпертрофія міокарда. Гіпертрофія міокарда – головний чинник АГ, що часто призводить до серцевої недостатності та втрати здатності серця до скорочення, пов'язані з глибокими порушеннями в міжклітинній передачі кальцію. Дослідження останніх років були зосереджені на визначенні молекулярних шляхів, що регулюють гіпертрофію кардіоміоцитів, а також встановлення наявності зв'язку між порушенням передачі кальцію і прогресуючою серцевою недостатністю. Одним із потенційних центральних регуляторів гіпертрофії міокарда, який також відповідає за передачу кальцію, є фермент кальмодулінзалежна білкова фосфатаза – кальцинейрин, що складається з каталітичного (кальцинейрин А) та регуляторного (кальцинейрин Б) фрагментів. Каталітичний фрагмент, у свою чергу, має 3 ізоформи: α -, β - і γ -типи [79].

Різні зовнішні і внутрішні сигнали призводять до збільшення рівня кальцію в клітині, що, у свою чергу, викликає активацію кальцинейрину. У цитоплазмі кальцинейрин дефосфорилує нуклеарний чинник активованих Т-лімфоцитів (NFAT3). NFAT3 транслокується в ядро міоциту, взаємодіє з цинк-залежним транскрипційним чинником (GATA4) і активує експресію генів, що призводить до гіпертрофії міокарда [42].

Відомим є факт, що активація кальцинейрин-NFAT каскаду є достатньою для розвитку гіпертрофії та серцевої недостатності [75]. Хоча досі важко встановити, чи є обов'язковою участь кальцинейрину в цьому процесі. Протиріччя в цьому питанні виникають через суперечливі результати досліджень *in vivo*, у яких для лікування людей із різними формами гіпертрофії використовували інгібітори кальцинейрину циклоспорин А (csA) і FK506. Результати проведених досліджень свідчать про регресію гіпертрофії при застосуванні csA і FK506 [37].

Але в інших дослідженнях не встановлена регресія гіпертрофії міокарда *in vivo* як у людей, так і в тварин. Відомо, що в людей імуносупресорна терапія після трансплантації внутрішніх органів призводить до гіпертонії, індукованої ліками, та нефротоксичності, які супроводжуються вторинною гіпертрофією міокарда [72]. Лікування csA не пригнічує гіпертрофічний ріст, оскільки для пригнічення активності кальцинейрину в серці необхідно вводити набагато більші дози csA (або FK506), ніж для досягнення такого ж ефекту в Т-лімфоцитах [56]. В експериментах на тваринах ці очевидні протиріччя виникали через відмінності в експериментальній методології: вибір різних видів тварин і різне їх походження, різна тривалість фармакотерапії та дози застосовуваних препаратів. Хоча, як зазначено нижче, усі суперечності були вирішені шляхом застосування більш специфічних ендогенних інгібіторів синтезу кальцинейрину.

У нещодавніх дослідженнях вчені за допомогою генетичних методів вивчали вплив ендогенних інгібіторів кальцинейрину на гіпертрофію міокарда. Збільшення в кардіоцитах синтезу білка, що зв'язує кіназу А, (АКАР79 – A kinase-anchoring protein), та білків каїн/кабіну призводить до пригнічення активності каталітичного фрагменту кальцинейрину, і, як наслідок, до регресії гіпертрофії, індукованої ангіотензином II та фенілферином [70]. В експериментах *in vivo* встановлено, що збільшення синтезу каїн/кабіну призвело до зменшення гіпертрофії міокарда, індукованої перевантаженням тиском або застосуванням β_1 - і β_2 -адреноміметиків ізопротеренолу [76].

У тварин із домінантно-негативною мутацією генів, що кодують кальцинейрин, не виникає гіпертрофії та фіброзу після звуження абдомінальної аорти [80]. Видалення генів, що кодують кальцинейрин А β , призводить до зменшення гіпертрофічної відповіді на вплив гормонів і підвищеного артеріального тиску [28].

На противагу АКАР79 і каїн/кабіну, сімейство кальцинейринзалежних білків, що позначаються як DSCR1/MCIPs (modulatory calcineurin-interacting protein), синтезуються у великій кількості в напруженому м'язі і можуть функціонувати як ендогенні модулятори кальцинейрину в серці [71]. Збільшена експресія MCIP1 у серці призводить до гальмування прогресії дилатаційної кардіоміопатії в MCIP1/кальцинейрин трансгенних мишей [62]. Більш того, за таких умов спостерігалось пригнічення гіпертрофічного росту, індукованого ізопротеренолом, фізичним навантаженням або перев'язуванням грудної аорти [40].

Роль функції симпатичної нервової та ренін-ангіотензинової систем у розвитку гіпертрофії міокарда. Активність адренергічних рецепторів відіграє ключову роль у регуляції діяльності серця. Порушення в передачі сигналів на α - і β -адренорецептори в мишей призводить до гіпертрофії міокарда та розвитку серцевої недостатності [23]. Також відомо, що в щурів зі спонтанною гіпертензією розвивається гіпертрофія лівого шлуночка, яка супроводжується морфологічною перебудовою міокарда з гіпертрофією міоцитів, мітохондрій і периваскулярним фіброзом артерій [20]. Можна констатувати, що підвищення функції симпатичної нервової системи є одним із суттєвих патогенетичних механізмів, які сприяють підвищенню АТ, збільшенню серцевого викиду та загального периферичного опору судин [2, 5, 11, 19]. Тому патогенетично обґрунтованим є застосування бета-адреноблокаторів у терапії АГ.

Ангіотензин II та норадреналін (НА) беруть участь у нейрогуморальній відповіді на перевантаження об'ємом і розвиток ГЛШ. Wendel S.A. і співав. досліджували роль активації ренін-ангіотензинової та симпатичної нервової систем у

щурів після 3-60-денного перенавантаження тиском, індукованим контракцією черевної аорти. На початковій стадії перевантаження об'ємом спостерігалась короткочасна активація ренін-ангіотензинової системи, яка співпадала з виникненням ГЛШ (3-й день). На 10-й день, спостерігалось значне підвищення щільності АТ₁-рецепторів у лівому шлуночку, підвищилась також концентрація норадреналіну у плазмі крові та вміст адреналіну в серці. На 10-й день перевантаження об'ємом в ізольованому перфузованому серці спостерігалось зниження інотропної відповіді на ізопротеренол. За 60 днів знизилась афінність до досліджуваних препаратів β_2 -адренорецепторів у лівому шлуночку. Незважаючи на ці порушення, не спостерігалось ніяких інших збоїв у функціонуванні лівого шлуночка, у щільності β -адренергічних рецепторів або відносного розповсюдження β_1 - і β_2 -рецепторів у лівому шлуночку при перевантаженні об'ємом більше 60 днів. Таким чином, активація ренін-ангіотензинової системи є початковою відповіддю на перевантаження об'ємом і може сприяти розвитку гіпертрофії міокарда та активації симпатичної регуляції в компенсованому серці.

Антигіпертензивні препарати різного механізму дії знижують АТ і зменшують гіпертрофію лівого шлуночка [14, 17, 18]. На сьогоднішній день більшість препаратів для лікування гіпертрофії міокарда направлені на блокування β_1 - і β_2 -рецепторів або інгібування ангіотензинперетворювального ферменту (АПФ). Терапія (протягом 24 тижнів) хворих на АГ спіраприлом нормалізує добовий артеріальний тиск і сприяє зменшенню гіпертрофії міокарда та ремоделюванню лівого шлуночка, а також покращує діастолічну функцію [3].

Участь ендогенних убаїн-подібних ендогенних речовин у гіпертрофії міокарда. У дослідженнях Liu J. та співав. встановлено, що інгібітор Na⁺/K⁺-АТФази – убаїн ініціює гіпертрофічний ріст у культурі кардіоміоцитів [47]. Однак, значення убаїн-подібних ендогенних речовин (УПЕР) у гіпертрофічному процесі *in vivo* залишаються малодослідженими. Skouman R. і співавт. вивчали вплив УПЕР на гіпертрофію лівого шлуночка щурів, індуковану ін'єкціями НА та ангіотензину II (Ang II) [67]. У цих дослідженнях автори встановили, що адреналектомія пригнічує вплив НА та Ang II на експресію генів, які відповідають за синтез натрій-уретичного пептиду передсердь. За цих умов не спостерігалась гіпертрофія лівого шлуночка. Крім того, ученими встановлено, що НА викликає тимчасове підвищення рівня циркулюючих УПЕР, а після видалення наднирників має місце зниження рівнів базальних і циркулюючих у плазмі УПЕР. Крім того, екзогенний убаїн може посилювати вплив фенілефрину на експресію генів, що відповідають за синтез натрійуретичного пептиду передсердь у культурі неонатальних кардіоміоци-

тів. Таким чином, ці дослідники припускають, що УПЕР як вторинний чинник може бути необхідним для індукції експресії генів, що відповідають за синтез натрійуретичного пептиду передсердь при розвитку гіпертрофії міокарда лівого шлуночка.

Участь G-білків у розвитку гіпертрофії міокарда. G-білки відіграють важливу роль в організації сакромерів і цитоскелету клітини, а також у типових ознаках гіпертрофічного фенотипу [78]. G-білки регулюють такі процеси, як ріст клітин, їх поділ та життєздатність, мембранний транспорт та клітинну рухливість [32]. Останнім часом учені досліджують роль малих ГТФаз у розвитку гіпертрофії. Встановлено, що ГТФаза Ras викликає значне збільшення маси міокарда в трансгенних мишей шляхом активації експресії генів гіпертрофії [21].

Результати досліджень свідчать, що родина ГТФаз Rho бере безпосередню участь у гіпертрофії міокарда [27]. Родина Rho складається з Rho A, Rac і Cdc42 субродин, що регулюють організацію цитоскелету в кардіоміоцитах [59]. Rho A активує декілька протеїнкіназ, а саме Rho A-асоційовані кінази (ROCK) [61] і потенціює транскрипційну активність GATA4 [31], що призводить до гіпертрофії кардіоміоцитів у неонатальних щурів. Інгібітори ROCK запобігають гіпертрофії кардіоміоцитів *in vitro* [63]. Але інші дослідження свідчать, що збільшеної експресії Rho A в серці трансгенних мишей не достатньо для розвитку шлуночкової гіпертрофії та, що більш імовірно, призводить до порушень провідності серця з брадикардією з розвитком дилатційного фенотипу та серцевої недостатності [64].

Тривала активація RAC у кардіоміоцитах *in vitro* [35] та *in vivo* [68] викликає гіпертрофію, пов'язану з порушеннями у вогнищевій адгезії. Для передачі сигналу малими ГТФазами необхідним є ковалентне приєднання ізопреноїдних посередників (ізопренілізація). Сполуки, що утворилися в результаті ізопренілізації, діють на мембрани клітин. Препарати класу статинів, що знижують рівень холестерину (інгібітори гідроксиметилглутарил-КоА-редуктази), блокують утворення ізопреноїдних посередників і, відповідно, інгібують функції малих ГТФаз. Таким чином, застосування статинів *in vitro* попереджає розвиток як гіпертрофії, індукованої ангіотензином II [55], так і гіпертрофії, індукованої фенілефрином. Сімвастатин викликає значний регрес гіпертрофії в щурів із перевантаженням тиском, зумовленим перев'язуванням черевної аорти [48].

При лікуванні церівастатином щурів зі збільшеною експресією реніну та ангіотензиногену спостерігається регрес гіпертрофічних і кардіоміопатичних ознак у фенотипі [33]. Флувастатин підвищує виживаність у муриновій моделі інфаркту міокарда [39]. Цей ефект пов'язаний із послабленням розтягнення лівого шлуночка та нижчим кінцевим

діастолічним тиском, що сприятливо впливає на постінфарктне ремоделювання шлуночків.

Таким чином, до основних чинників, що сприяють розвитку гіпертрофії міокарда, належать: кальцинейрин, активність симпатичної та ренін-ангіотензинової системи, ендогенні убаїн-подібні структури, малі G-білки, генетичний стан організму та інші. Чинники, що впливають на механізми розвитку гіпертрофії міокарда, тісно взаємопов'язані.

Проведені в нашій лабораторії дослідження встановили, що при спонтанній артеріальній гіпертензії в щурів (САГ) гістологічними та гістохімічними дослідженнями міокарда виявлена наявність гіпертрофії серцевого м'яза, розширення судин і потовщення стінок коронарних артерій, порушення енергетичного обміну, що свідчить про розвиток тканинної гіпоксії. У кардіоміоцитах щурів із цією патологією є ознаки пошкоджень ультраструктури ядер, скоротливого та енергетичного апаратів. У мітохондріях відбуваються як компенсаторно-адаптаційні, так і дистрофічно-деструктивні процеси. Має місце порушення ультраструктури гемомікроциркуляторного русла з розвитком гіпоксії та трофіки міокарда. Лізиноприл, карведилол, кверцетин і тіотриазолін сприяють частковій нормалізації ультраструктури міокарда. Поєднане застосування лізиноприлу з кверцетином або тіотриазоліном, а також карведилолу з кверцетином або тіотриазоліном має більш виражену лікувальну дію на ультраструктуру міокарда в щурів зі САГ. Карведилол із тіотриазоліном має більш виражений нормалізуючий вплив на ультраструктуру міокарда щурів зі спонтанною артеріальною гіпертензією [6, 7, 9, 10].

Як свідчать результати клінічних досліджень, у хворих на АГ підвищення кров'яного тиску супроводжується порушенням гемодинаміки та діяльності серця: добового систолічного та діастолічного тиску, гіпертрофією лівого шлуночка та міжшлуночкової перегородки, збільшенням маси лівого шлуночка, зміною часу ізоволюметричного розслаблення лівого шлуночка та часу уповільненого раннього діастолічного потоку, а також ендотеліязалежної і ендотеліїнезалежної вазодилатації судин. Лізиноприл і карведилол знижують артеріальний тиск і чинять певний позитивний вплив на зазначені показники.

Подальші ґрунтовні дослідження з вивчення ефективності метаболічних препаратів у комплексному лікуванні артеріальної гіпертензії сприятимуть оптимізації фармакотерапії цього захворювання, зменшенню побічних ефектів, покращанню якості життя хворих.

Література

- Амосова К.М., Скоробагачко А.Г. Можливості метаболічної корекції застійної серцевої недостатності при дилатаційній кардіоміопатії // Ліки України. – 1999. – №10-11. – С. 54-56.
- Базиль Я.Н. Роль вазодилатирующих β -адреноблокаторов в контроле артериальной гипертензии и снижении риска сердечно-сосудистых и цереброваскулярных осложнений // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2011. – №10(3). – С. 97-102.
- Беловол А.Н., Князкова И.И., Цыганков А.И. Сравнительная оценка влияния длительной терапии спираприлом и атенололом на суточный профиль артериального давления и морфофункциональное состояние левого желудочка у пациентов с артериальной гипертензией // Серце і судини. – 2003. – Т. 21, №1. – С. 70-78.
- Васюк Ю.А. Возможности и ограничения эхокардиографического исследования в оценке ремоделирования левого желудочка при ХСН // Сердечная недостаточность. – 2003. – Т. 4, № 2. – С. 107-110.
- Гогин Е.Е. Диагностика и выбор лечения больных артериальной гипертензией // Клиническая медицина. – 2010. – №4. – С. 10-17.
- Загородний М.І., Стеченко Л.О., Куфтирева Т.П., Свінціцький А.С. Вплив ліпрілу на ультраструктуру міокарда щурів зі спонтанною артеріальною гіпертензією // Лікарська справа. Врачебное дело. – 2008. – № 5-6. – С. 82-87.
- Загородний М.І., Куфтирева Т.П., Стеченко Л.О., Свінціцький А.С. Вплив карведилолу на ультраструктуру міокарда щурів зі спонтанною артеріальною гіпертензією // Український кардіологічний журнал. – 2008 – № 6. – С. 79-83.
- Загородний М.І., Стеченко Л.О., Куфтирева Т.П., Свінціцький А.С. // Зміни ультраструктури міокарда щурів зі спонтанною артеріальною гіпертензією під впливом тіотриазоліну // Науковий вісник Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця. – № 1. – 2009. – С. 25-28.
- Загородний М. І., Стеченко Л. О., Куфтирева Т. П., Свінціцький А. С. Вплив кверцетину на ультраструктуру міокарда щурів зі спонтанною артеріальною гіпертензією // Науковий вісник Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця. – № 4. – 2009. – С. 34-38.
- Загородний М.І. Вплив карведилолу та тіотриазоліну на показники системної кардіоемодинаміки у хворих з артеріальною гіпертензією // Український науково-медичний молодіжний журнал. – 2010. – №3-4. – С. 34-37.
- Кобалава Ж.Д., Котовская Ю.В. Достижения и проблемы современных исследований антигипертензивных препаратов // Кардиология. – 2011. – 1. – С. 91-99.
- Костарева А. А., Гудкова А. Я., Семернин Е. Н. Молекулярно-генетические аспекты и особенности клинического течения некоторых форм гипертрофической кардиомиопатии // Вестник аритмологии. – 2003. – №32. – С. 57-61.
- Нетяженко В.З., Мальчевська Т.Й., Минашин Г.І., Залевська Т.Д., Машкевич О.Г. Вибір метаболічної терапії в лікуванні хворих з ішемічною хворобою серця // Артериальная гипертензия. 2010. – 3(11). – С. 38-42.
- Преображенский Д.В., Сидоренко Б.А., Алехин М.Н. и др. Гипертрофия левого желудочка при гипертонической болезни. Часть 111. Возможность обратного развития гипертрофии левого желудочка с помощью антигипертензивных препаратов // Кардиология. – 2002. – № 3. – С. 20-24.
- Рязанов А.С., Аранельян А.А., Юренев А.П. Гипертоническое сердце, состояние проблемы // Клин. медицина. – 2003. – № 6. – С. 15-18.
- Радченко Г.Л., Сіренко Ю.М. Гіпертрофія лівого шлуночка, її регрес та прогноз у пацієнтів, які пройшли лікування у спеціалізованому відділенні (Результати ретроспективного 5-річного дослідження) // http://www.rql.com.ua/cardio_i/2007/1/radchenko.htm. – 2007. – С. 1-8.
- Свищенко Е.П., Коваленко В.Н. Артериальная гипертензия: Практическое руководство / Под ред. В.Н. Коваленка. – К.: Морион, 2001. – 528 с.
- Сіренко Ю.Н., Раковец О.Л., Дзяк Г.В., Багрий А.Э. Антигипертензивная эффективность метопролола ретарда у больных с мягкой и умеренной артериальной гипертензией (результаты многоцентрового исследования „PrologER”) // Укр. кардіол. журн. – 2005. – №2. – С. 35-41.
- Сіренко Ю.М., Радченко Г.Д., Марцовенко І.М. від імені учасників дослідження Досвід лікування пацієнтів з артеріальною гіпертензією за допомогою вітчизняних ліків // Укр. кардіол. журн. – 2010. – №1. – С. 27-37.
- Чекман І. С., Корнейкова Я. М., Довгань Р. С. Спонтанна артеріальна гіпертензія у щурів: патогенетичні механізми розвитку // Ліки. – 2007. – № 1-2. – С. 10-15.
- Ahuja P, Perriard E, Pedrazzini Th. et al. Re-expression of proteins involved in cytokinesis during cardiac hypertrophy // Experimental Cell Research. – 2007. – Vol. 313. – P. 1270-1283.
- Akazawa H, Komuro I. Roles of cardiac transcription factors in cardiac hypertrophy // Circ. Res. – 2003. – Vol. 92. – P. 1079-1088.
- Barki-Harrington L, Perrino C, Rockman H. A. Network integration of the adrenergic system in cardiac hypertrophy // Cardiovascular research. – 2004. – Vol. 63. – P. 391-402.
- Berkin K.E., Ball S.G. Essential hypertension: the heart and hypertension // Hypertension. – 2001. – Vol. 86. – P. 467-475.
- Bers D.M. Cardiac excitation-contraction coupling // Nature. – 2002. – Vol. 415. – P. 198-205.
- Beverly H. L., Blase A. C. Left Ventricular Hypertrophy: pathogenesis, detection, and prognosis // Circulation. – 2000. – Vol. 102. – P. 470-479.
- Brown J. H., Del Re D. P., Sussman M. A. The Rac and hall of fame: a decade of hypertrophic signaling hits // Circ. Res. – 2006. – Vol. 98. – P. 730-742.
- Bueno O.F., Wilkins B.J., Tumitz K.M. et al. Impaired cardiac hypertrophic response in calcineurin Abeta-deficient mice // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. – 2002. – Vol. 99. – P. 4586-4591.
- Burton D., Abdularazzak H., Knott A. Two mutations in troponin I that cause hypertrophy cardiomyopathy have contrasting effect on cardiac muscle contractility // Biochemical J. – 2002. – Vol. 362. – P. 443-451.
- Cantley L.C. The phosphoinositide 3-kinase pathway // Science. – 2002. – Vol. 296. – P. 1655-1657.
- Charron F., Tsimiklis G., Areand M. et al. Tissue-specific GATA factors are transcriptional effectors of the small GTPase RhoA // Genes. Dev. – 2001. – Vol. 15. – P. 2702-2719.
- Clerk A., Sugden P.H. Small guanine nucleotide-binding proteins and myocardial hypertrophy // Circ. Res. – 2000. – Vol. 86. – P. 1019-1023.
- Dechend R., Fiebeler A., Park J.K. et al. Amelioration in angiotensin II-induced cardiac injury by a 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibitor // Circulation. – 2001. – Vol. 104. – P. 576-581.
- Dorn G.W., Robbins J., Sugden P.H. Phenotyping hypertrophy: eschew obfuscation // Circ. Res. – 2003. – Vol. 92. – P. 1171-1175.
- Eble D.M., Strait J.B., Govindarajan G. et al. Endothelin-induced cardiac myocyte hypertrophy: role of focal adhesion kinase // Am. J. Physiol. Heart. Circ. Physiol. – 2000. – Vol. 278. – P. 1695-1707.
- Fatkin D., Graham R. Molecular mechanisms of inherited cardiomyopathies // Physiology Review. – 2002. – Vol. 82. – P. 945-980.
- Frey N., Olson E.N. Cardiac hypertrophy: the good and the ugly // Annu. Rev. Physiol. – 2003. – Vol. 65. – P. 45-79.
- Haunstetter A., Izumo S. Toward antiapoptosis as a new treatment modality // Circ. Res. – 2000. – Vol. 86. – P. 371-376.
- Hayashidani S., Tsutsui H., Shiomi T. et al. Fluvastatin, a 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibitor, attenuates left ventricular remodeling and failure after experimental myocardial infarction // Circulation. – 2002. – Vol. 105. – P. 868-873.
- Hill J.A. Electrical remodeling in cardiac hypertrophy // Trends. Cardiovasc. Med. – 2003. – Vol. 13. – P. 316-322.
- Hill J.A., Rothermel B.A., Yoo K-D. et al. Targeted inhibition of calcineurin in pressure-overload hypertrophy: preservation of systolic function // J. Biol. Chem. – 2002. – Vol. 277. – P. 10251-10255.
- Hogan P. G., Chen L., Nardone J. et al. Transcriptional regulation by calcium, calcineurin, and NFAT // Genes Dev. – 2003. – Vol. 17. – P. 2205-2232.
- Imamura T., McDermott P.J., Kent R.L. et al. Acute changes in myosin heavy chain synthesis rate in pressure versus volume overload // Circ. Res. – 1994. – Vol. 75. – P. 418-425.
- Kannel W.B. Left ventricular hypertrophy as a risk factor in arterial hypertension // Eur. Heart. J. – 1996. – Vol. 13. – Suppl. D. – P. 82-88.
- Karibe A., Tobacman L., Strand J. Hypertrophic cardiomyopathy caused by a novel α -tropomyosin mutation (V95A) is associated with mild cardiac phenotype, abnormal calcium binding to troponin, abnormal myosin cycling, and poor prognosis // Circulation. – 2002. – Vol. 103. – P. 65-71.
- Konno T., Shimizu M., Hidekazu I. A novel missense mutation in the myosin-binding protein C gene is responsible for hypertrophic cardiomyopathy with left ventricular dysfunction and dilation in elderly patients // J. American College of Cardiology. – 2003. – Vol. 41. – P. 781-786.

47. Liu J., Tian J., Haas M. et al. Ouabain interaction with cardiac initiates signal cascades independent of changes in intracellular and concentrations // *Journal of Biological Chemistry*. – 2000. – Vol. 275. – P. 27838-27844.
48. Luo J.D., Zhang W.W., Zhang G.P. et al. Simvastatin inhibits cardiac hypertrophy and angiotensin-converting enzyme activity in rats with aortic stenosis // *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.* – 1999. – Vol. 26. – P. 903-908.
49. MacLellan W.R., Brand T., Schneider M.D. Transforming growth factor- β in cardiac ontogeny and adaptation // *Circulation Research*. – 1993. – Vol. 73. – P. 783-91.
50. Mastuo T., Carabello B.A., Nagatomo Y. et al. Mechanisms of cardiac hypertrophy in canine volume overload // *Am. J. Physiol.* – 1998. – Vol. 275. – P. H65-H74.
51. Meerson F.Z. On the mechanism of compensatory hyperfunction and insufficiency of the heart // *Cor. Vasa*. – 1961. – Vol. 3. – P. 161-177.
52. Messerli F.H. Left ventricular hypertrophy, arterial hypertension and sudden death // *J. Hypertens.* – 1990. – Vol. 8. – Suppl. 7. – P. 181-186.
53. Michele D., Gomez C., Hong K. Cardiac dysfunction in hypertrophic cardiomyopathy mutant tropomyosin mice is transgene-dependent, hypertrophy-independent, and improved by β -blockade // *Circulation research*. – 2002. – Vol. 91. – P. 255-262.
54. Molkentin J.D., Olson E.N. GATA4: a novel transcriptional regulator of cardiac hypertrophy? // *Circulation*. – 1997. – Vol. 96. – P. 3833-3835.
55. Oi S., Haneda T., Osaki J. et al. Lovastatin prevents angiotensin II-induced cardiac hypertrophy in cultured neonatal rat heart cells // *Eur. J. Pharmacol.* – 1999. – Vol. 376. – P. 139-148.
56. Olson E.N., Williams R.S. Calcineurin signaling and muscle remodeling // *Cell*. – 2000. – Vol. 101. – P. 689-692.
57. Palmer J.N., Hartogensis W.E., Patten M. et al. Interleukin-1 β induces cardiac myocyte growth but inhibits cardiac fibroblast proliferation in culture // *J. Clinical Investigation*. – 1995. – Vol. 95. – P. 2555-2564.
58. Perlini S., Muesan M.L., Cuspidi C. et al. Midwall Mechanics are improved after regression of hypertensive left ventricular hypertrophy and normalization of chamber geometry // *Circulation*. – 2001. – Vol. 103. – P. 678-683.
59. Ren J., Fang C. X. Small guanine nucleotide-binding protein Rho and myocardial function // *Acta Pharmacol. Sin.* – 2005. – Vol. 26. – P. 279-285.
60. Richard P., Charron P., Carrier L. Hypertrophic cardiomyopathy. Distribution of disease genes, spectrum of mutations and implications for a molecular diagnosis strategy // *Circulation*. – 2003. – Vol. 107. – P. 2227-2232.
61. Riento K., Ridley A. J. ROCKs: multifunctional kinesin in cell behavior // *Mol. Cell Biol.* – 2003. – Vol. 4. – P. 446-456.
62. Rothermel B.A., Vega R.B., Yang J. et al. A protein encoded within the Down syndrome critical region is enriched in striated muscles and inhibits calcineurin signaling // *J. Biol. Chem.* – 2000. – Vol. 275. – P. 8719-8725.
63. Sah V.P., Hoshijima M., Chein K.R. et al. Rho is required for G α (q) and α (1)-adrenergic receptor signaling in cardiomyocytes: dissociation of Ras and Rho pathways // *J. Biol. Chem.* – 1996. – Vol. 271. – P. 31185-31190.
64. Sah V.P., Minamisawa S., Tam S.P. et al. Cardiac-specific over expression of RhoA results in sinus and atrioventricular nodal dysfunction and contractile failure // *J. Clin. Invest.* – 1999. – Vol. 103. – P. 1627-1634.
65. Shin-Da Lee, Wei-Wen Kuo, Ding-Yu Lin. Role of calcineurin in *Porphyromonas gingivalis*-induced myocardial cell hypertrophy and apoptosis // *Journal of biomedical science*. – 2005. – Vol. 13. – P. 251-260.
66. Simpson P. Stimulation of hypertrophy of cultured neonatal rat heart cells through α 1- adrenergic receptor and induction of beating through an α 1- and β 1-adrenergic receptor interaction. Evidence for independent regulation of growth and beating // *Circulation Research*. – 1985. – Vol. 56. – P. 884-889.
67. Skoumal R., Szokodi I., Aro J. et al. Involvement of endogenous ouabain-like compound in the cardiac hypertrophic process in vivo // *Life Sciences*. – 2007. – Vol. 80. – P. 1303-1310.
68. Sussman M.A., Welch S., Walker A. et al. Altered focal adhesion regulation correlates with cardiomyopathy in mice expressing constitutively active rac1 // *J. Clin. Invest.* – 2000. – Vol. 105. – P. 875-886.
69. Swynghedauw B. Molecular mechanisms of myocardial remodeling // *Physiol. Rev.* – 1999. – Vol. 79. – P. 216-261.
70. Taigen T., De Windt L.J., Lim H.W. et al. Targeted inhibition of calcineurin prevents agonist-induced cardiomyocyte hypertrophy // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. – 2000. – Vol. 97. – P. 1196-1201.
71. Vega R.B., Rothermel B. A., Weinheimer C. J. et al. Dual roles of modulatory calcineurin-interacting protein 1 in cardiac hypertrophy // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. – 2003. – Vol. 100. – P. 669-674.
72. Ventura H.O., Malik F.S., Mehra M.R. et al. Mechanisms of hypertension in cardiac transplantation and the role of cyclosporine // *Curr. Opin. Cardiol.* – 1997. – Vol. 12. – P. 375-381.
73. Vikstrom K.L., Leinwand L.A. Contractile protein mutations and heart disease // *Current opinion of the cell biology*. – 1996. – Vol. 8. – P. 97-99.
74. Wendel S.A., Cross A., Speth R. et al. Renin-angiotensin system and sympathetic nervous system in cardiac pressure-overload hypertrophy // *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* – 2000. – Vol. 279. – P. 2797-2806.
75. Wilkins B. J., Dai Y. S., Bueno O. F. et al. Calcineurin/NFAT coupling participates in pathological, but not physiological, cardiac hypertrophy // *Circ. Res.* – 2004. – Vol. 94. – P. 110-118.
76. Windt L.J., Lim H.W., Bueno O.F. et al. Targeted inhibition of calcineurin attenuates hypertrophy in vivo // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. – 2001. – Vol. 98. – P. 3322-3327.
77. Xin C., Shevtsov S.P. et al. The β -Catenin/T-cell factor/Lymphocyte enhancer factor signaling pathway is required for normal and stress-induced cardiac hypertrophy // *Molecular and cellular biology*. – 2006. – Vol. 26. – P. 4462-4473.
78. Zhao Z., Rivkees S. A. Rho-associated kinases play an essential role in cardiac morphogenesis and cardiomyocyte proliferation // *Dev. Dyn.* – 2003. – Vol. 226. – P. 24-32.
79. Zhuo S., Clemens J.C., Stones R.L. et al. Mutational analysis of a Ser/ Thr Phosphatase // *JBC*. – 1994. – Vol. 269, №42. – P. 26234-26238.
80. Zou Y., Hiroi Y., Uozumi H. et al. Calcineurin plays a critical role in the development of pressure overload-induced cardiac hypertrophy // *Circulation*. – 2001. – Vol. 104. – P. 97-101.

MYOCARDIAL HYPERTROPHY: PATHOGENESIS, INFLUENCE ON COURSE OF ARTERIAL HYPERTENSION

A.S. Svintsiskyy, M.I. Zagorodnyy

Summary

Literature data and results of authors' study concerning pathogenesis of myocardial hypertrophy in patients with arterial hypertension have been summarized in this review article. An increase in blood pressure, an activation of a function of sympathetic and renin-angiotensin systems, endogenous and genetic factors promote development of myocardial hypertrophy. Myocardial hypertrophy aggravates clinical course of arterial hypertension, contributes into an occurrence of complications. One of the ways to rapidly regress myocardial hypertrophy is a combined use of antihypertensive preparations with metabolic medications such as quercetin and thiotriazoline.

ШАНОВНІ КОЛЕГИ!

Клінічні протоколи медичної допомоги за фахами – звичайна практика Західного та Нового світу. Їх зміст та акценти можуть незначно (чи інколи вагомо) відрізнятись, але вони – завжди доказова медицина, ціль якої – досягнення здоров'я пацієнтів із мінімальними матеріальними й психоемоційними затратами та помилками в лікуванні й чіткою логічністю при веденні пацієнтів.

Українська медицина теж обрала цей шлях. Усе більше та якісніше, з позицій доказової медицини, напрацьовується та затверджується уніфікованих клінічних протоколів і настанов медичної допомоги. Це, у свою чергу, диктує необхідність їхнього наближення до рівня практикуючих лікарів. Тому редакція робить свій внесок у розвиток цієї ідеї, починаючи друкувати затверджений наказом МОЗ України № 816 від 23 листопада 2011 року уніфікований клінічний протокол медичної допомоги «Ішемічна хвороба серця: стабільна стенокардія напруги» (первинна медична допомога) із незначними стилістичними та орфографічними правками.

Сьогодні ми публікуємо продовження клінічних протоколів по ІХС. За схвальних відгуків читачської аудиторії редакція планує оприлюднення й інших настанов і протоколів. Пишіть нам!

УНІФІКОВАНИЙ КЛІНІЧНИЙ ПРОТОКОЛ МЕДИЧНОЇ ДОПОМОГИ

ЗАТВЕРДЖЕНО

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

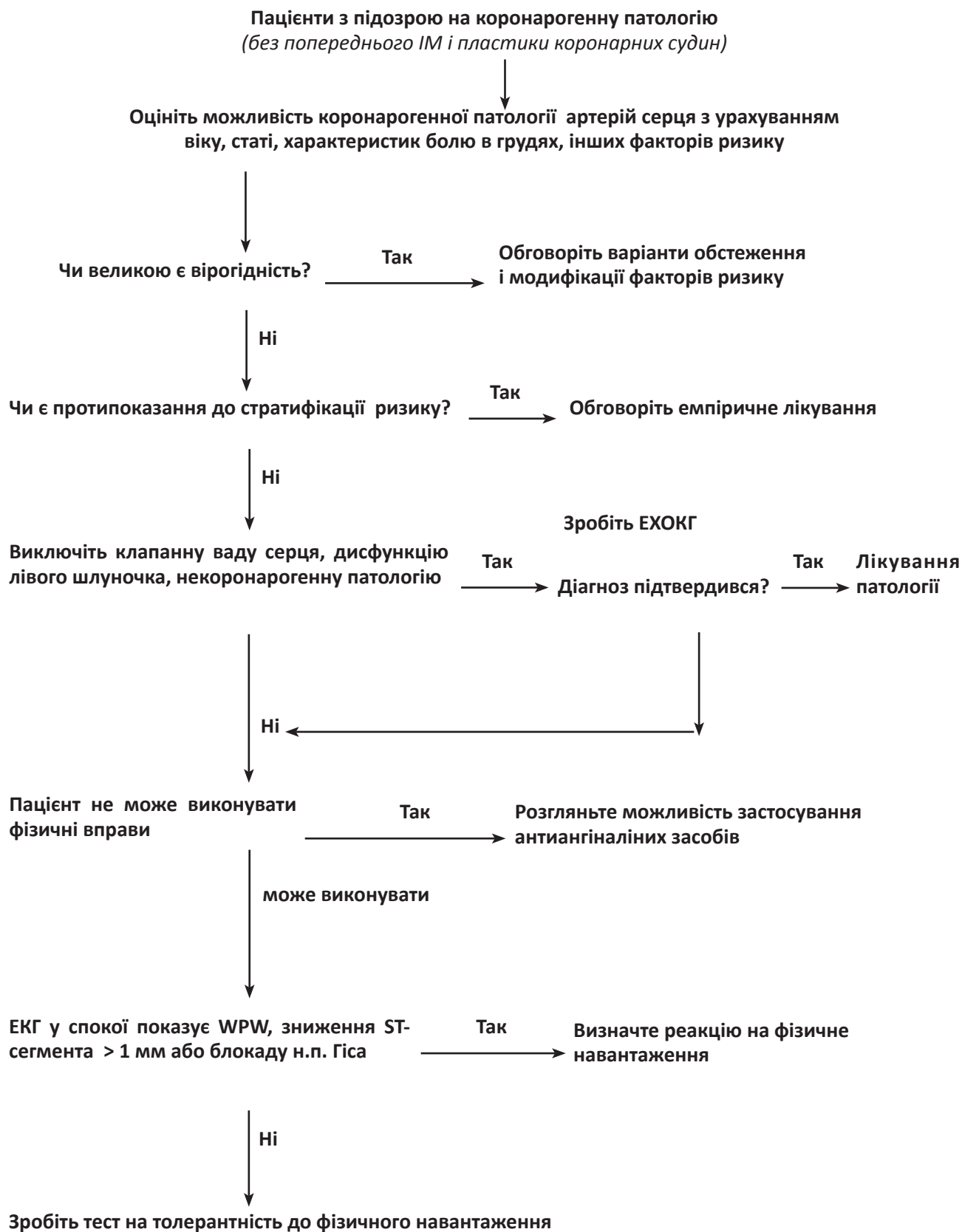
ІШЕМІЧНА ХВОРОБА СЕРЦЯ:
СТАБІЛЬНА СТЕНОКАРДІЯ НАПРУГИ*

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
БКК	- блокатори кальцієвих каналів	СС	- стабільна стенокардія
ВЕМ	- велоергометрія	ТГ	- тригліцериди
ЗАК	- загальний аналіз крові	ТТГ	- тиреотропний гормон
ЗАС	- загальний аналіз сечі	УКПМД	- уніфікований клінічний протокол медичної допомоги
ЗП-СМ	- загальна практика-сімейна медицина	ФК	- функціональний клас
ЗХС	- загальний холестерин	ФР	- фактори ризику
ІАПФ	- інгібітори ангіотензин-перетворюючого ферменту	ХСЛПВЩ	- холестерин ліпопротеїдів високої щільності
ІМТ	- індекс маси тіла	ХСЛПНЩ	- холестерин ліпопротеїдів низької щільності
ІМ	- інфаркт міокарда	ЦД	- цукровий діабет
ІХС	- ішемічна хвороба серця	ЧСС	- частота серцевих скорочень
ЛПМД	- локальний протокол медичної допомоги	ЧТКА	- черезшкірна трансклюмінальна коронарна ангіопластика
ЛШ	- лівий шлуночок		

* Продовження. Початок див. «Практикуючий лікар» №1-2012

А.3. Етапи діагностики та лікування**А.3.1. Загальний алгоритм діагностики при підозрі на ІХС**

А.3.2. Алгоритм лікування стабільної стенокардії

Стабільна стенокардія				Рівень доказовості:	
				для прог-нозу	для полег-шення симптомів
Негайне полегшення симптомів	Нітрати короткої дії під язик, спрей				В
Лікування для покращення прогнозу	Ацетилсаліцилова кислота 75-162 мг 1 раз на день	↓	Клопідогрель 75мг 1 раз на день	А	
	Статин: +/- титрування дози до досягнення цільового рівня ліпідів	↓	протипоказання	В	
		↓	Доступні альтернативні ліпідознижуючі препарати	А	
	Інгібітор АПФ при встановленій ІХС	↓	протипоказання або переносимість	В/С	
	Бета-блокатор після ІМ	↓		А/В	
Лікування для полегшення симптомів	Бета-блокатор без ІМ		Протипоказання або непереносимість	А	А
	Симптоми погано контролюються	↓		В	А
		↓	ББК або нітрат тривалої дії		
	Додати ББК або нітрат тривалої дії	↓			А/В
		↓	Непереносимість		
	Симптоми не контролюються після оптимізації дози	↓	Замінити на інший ББК або нітрат тривалої дії		
		↓	Комбінація нітрату та ББК		В/С
	Розглянути необхідність реваскуляризації	←	Симптоми не контролюються після оптимізації дози		

Примітка. Стрілками показана послідовність дій

А.4. Ресурсне забезпечення виконання протоколу**А.4.1. Вимоги для установ, які надають первинну медичну допомогу.****А.4.1.1. Кадрові ресурси.**

Лікар загальної практики-сімейний лікар, який має сертифікат, пройшов післядипломну підготовку у дворічній інтернатурі або на 6-місячному циклі спеціалізації; медична сестра загальної практики.

А.4.1.2. Матеріально-технічне забезпечення.

Згідно з Наказом МОЗ № 404 від 20.06.2006 року щодо табельного обладнання амбулаторій загальної практики - сімейної медицини: тонометр, фонендоскоп, електрокардіограф портативний з комбінованим живленням, ваги медичні РП-150, ростомір дерев'яний напольний, глюкометр, апарат для визначення рівня гемоглобіну, сантиметрова стрічка.

Наявність можливості роздрукувати та надати в необхідній кількості лікарям як додаток до картки амбулаторного хворого «Карти моніторингу хворого на ІХС».

Наявність можливості роздрукувати та надати всім хворим на ІХС «Інформаційний лист для пацієнта».

А.5 Клінічні індикатори**5.1.1. Назва індикатора.**

Наявність у сімейного лікаря локального протоколу медичної допомоги (ЛПМД) при веденні хворого з СС

5.1.2. Зв'язок індикатора із затвердженими настановами, стандартами та протоколами медичної допомоги.

Індикатор ґрунтується на положеннях Уніфікованого клінічного протоколу медичної допомоги «Іше-

мічна хвороба серця: стабільна стенокардія напруги» (первинна медична допомога).

5.1.3. Організація (заклад охорони здоров'я), яка має обчислювати індикатор.

Регіональне управління охорони здоров'я.

5.1.4. Організація (заклад охорони здоров'я), яка надає необхідні вихідні дані.

Дані надаються сімейними лікарями (амбулаторіями сімейної медицини, центрами первинної медико-санітарної допомоги), розташованими в районі обслуговування, до регіонального управління охорони здоров'я.

5.1.5. Характеристики знаменника індикатора.

5.1.5.1. Джерело (первинний документ).

Звіт регіонального управління охорони здоров'я, який містить інформацію про кількість сімейних лікарів (амбулаторій сімейної медицини, центрів первинної медико-санітарної допомоги), зареєстрованих у районі обслуговування.

5.1.5.2. Опис знаменника.

Знаменник індикатора складає загальна кількість сімейних лікарів (амбулаторій сімейної медицини, центрів первинної медико-санітарної допомоги), зареєстрованих у районі обслуговування.

5.1.6. Характеристики чисельника індикатора.

5.1.6.1. Джерело (первинний документ).

ЛПМД, наданий сімейним лікарем (амбулаторією сімейної медицини, центром первинної медико-санітарної допомоги).

5.1.6.2. Опис чисельника.

Чисельник індикатора складає загальна кількість сімейних лікарів (амбулаторій сімейної медицини, центрів первинної медико-санітарної допомоги), зареєстрованих у районі обслуговування, для яких задокументований факт наявності локального протоколу медичної допомоги хворим на стабільну стенокардію (наданий екземпляр ЛПМД).

5.1.7. Алгоритм обчислення індикатора.

5.1.7.1. Тип підрахунку.

Ручне обчислення.

5.1.7.2. Детальний опис алгоритму.

Індикатор обчислюється регіональним управлінням охорони здоров'я після надходження інформації від всіх сімейних лікарів (амбулаторій сімейної медицини, центрів первинної медико-санітарної допомоги), зареєстрованих у районі обслуговування. Значення індикатора обчислюється як відношення чисельника до знаменника на наводиться у відсотках.

5.1.8. Зауваження щодо інтерпретації та аналізу індикатора.

Даний індикатор характеризує організаційний аспект запровадження сучасних медико-технологічних документів (ЛПМД) на первинному рівні охорони здоров'я регіону. Якість медичної допомоги хворим на стабільну стенокардію, відповідність надання медичної допомоги вимогам ЛПМД, відповідність ЛПМД чинним УКПМД даним індикатором висвітлюватися не може, але для аналізу цих аспектів необхідне обов'язкове запровадження ЛПМД у закладах охорони здоров'я.

Бажаний рівень значення індикатора :

2012 рік – 50%

2013 рік – 90%

2014 рік та подальший період – 100%.

5.2.1. Назва індикатора.

Відсоток пацієнтів, яким надані рекомендації щодо модифікації стилю життя та «ІНФОРМАЦІЙНИЙ ЛИСТ ПАЦІЄНТА».

5.2.2. Зв'язок індикатора із затвердженими настановами, стандартами та протоколами медичної допомоги.

Індикатор ґрунтується на положеннях Уніфікованого клінічного протоколу медичної допомоги «Ішемічна хвороба серця: стабільна стенокардія напруги» (первинна медична допомога).

5.2.3. Організація (заклад охорони здоров'я), яка має обчислювати індикатор.

Сімейний лікар (амбулаторія сімейної медицини, центр первинної медико-санітарної допомоги). Регіональне управління охорони здоров'я.

5.2.4. Організація (заклад охорони здоров'я), яка надає необхідні вихідні дані.

Дані про кількість хворих, які складають чисельник та знаменник індикатора, надаються сімейними лікарями (амбулаторіями сімейної медицини, центрами первинної медико-санітарної допомоги), розташованими в районі обслуговування, до регіонального управління охорони здоров'я.

5.2.5. Характеристики знаменника індикатора.

5.2.5.1. Джерело (первинний документ).

Карта моніторингу хворого на ІХС.

5.2.5.2. Опис знаменника.

Знаменник індикатора складає загальна кількість пацієнтів, які перебувають під диспансерним наглядом у сімейного лікаря (амбулаторії сімейної медицини, центру первинної медико-санітарної допомоги), із діагнозом «Ішемічна хвороба серця: стабільна стенокардія напруги», уперше зареєстрованих протягом звітного періоду.

5.2.6. Характеристики чисельника індикатора.**5.2.6.1. Джерело (первинний документ).**

Карта моніторингу хворого на ІХС (пункт «Пацієнтові надано Інформаційний лист»).

5.2.6.2. Опис чисельника.

Чисельник індикатора складає загальна кількість пацієнтів, які перебувають під диспансерним наглядом у сімейного лікаря (амбулаторії сімейної медицини, центрі первинної медико-санітарної допомоги), із діагнозом «Ішемічна хвороба серця: стабільна стенокардія напруги», уперше зареєстрованих протягом звітного періоду, для яких у пункті «Пацієнтові надано Інформаційний лист» Карти моніторингу хворого на ІХС наведене значення «Так».

5.2.7. Алгоритм обчислення індикатора.**5.2.7.1. Тип підрахунку.**

Ручне обчислення.

При наявності автоматизованої технології ЗОЗ, в якій обробляються формалізовані дані щодо медичної допомоги в обсязі, що відповідає Карті моніторингу хворого на ІХС – автоматизована обробка.

5.2.7.2. Детальний опис алгоритму.

Індикатор обчислюється сімейним лікарем (амбулаторією сімейної медицини, центром первинної медико-санітарної допомоги) шляхом ручного або автоматизованого аналізу інформації Карт моніторингу хворого на ІХС, уперше зареєстрованих протягом звітного періоду.

Індикатор обчислюється регіональним управлінням охорони здоров'я після надходження від усіх сімейних лікарів (амбулаторій сімейної медицини, центрів первинної медико-санітарної допомоги), зареєстрованих у регіоні обслуговування, інформації щодо загальної кількості пацієнтів сімейного лікаря (амбулаторії сімейної медицини), із діагнозом «Ішемічна хвороба серця: стабільна стенокардія напруги», вперше зареєстрованих протягом звітного періоду, а також тих із них, для кого в пункті «Пацієнтові надано Інформаційний лист» Карти моніторингу хворого на ІХС наведене значення «Так».

Значення індикатора обчислюється як відношення чисельника до знаменника та наводиться у відсотках.

5.2.8. Зауваження щодо інтерпретації та аналізу індикатора.

Аналіз індикатора дозволить виявити проблеми, пов'язані з недостатньою увагою лікарів до проблеми інформування пацієнтів, а також відсутністю роздрукованих примірників Інформаційного листа.

5.3.1. Назва індикатора.

Відсоток пацієнтів, яким призначено ацетилсаліцилову кислоту або клопідогрель.

5.3.2. Зв'язок індикатора із затвердженими настановами, стандартами та протоколами медичної допомоги.

Індикатор ґрунтується на положеннях Адаптованої клінічної настанови, заснованої на доказах, «Ішемічна хвороба серця: стабільна стенокардія напруги» (первинна медична допомога), та Уніфікованого клінічного протоколу медичної допомоги «Ішемічна хвороба серця: стабільна стенокардія напруги» (первинна медична допомога).

5.3.3. Організація (заклад охорони здоров'я), яка має обчислювати індикатор.

Сімейний лікар (амбулаторія сімейної медицини, центр первинної медико-санітарної допомоги).

Регіональне управління охорони здоров'я.

5.3.4. Організація (заклад охорони здоров'я), яка надає необхідні вихідні дані.

Дані про кількість хворих, які складають чисельник та знаменник індикатора, надаються сімейними лікарями (амбулаторіями сімейної медицини, центрами первинної медико-санітарної допомоги), розташованими в районі обслуговування, до регіонального управління охорони здоров'я.

5.3.5. Характеристики знаменника індикатора.**5.3.5.1. Джерело (первинний документ).**

Карта моніторингу хворого на ІХС.

5.3.5.2. Опис знаменника.

Знаменник індикатора складає загальна кількість пацієнтів, які перебувають під диспансерним наглядом у сімейного лікаря (амбулаторії сімейної медицини, центрі первинної медико-санітарної допомоги), із діагнозом «Ішемічна хвороба серця: стабільна стенокардія напруги».

5.3.6. Характеристики чисельника індикатора.**5.3.6.1. Джерело (первинний документ).**

Карта моніторингу хворого на ІХС (пункт «Медикаментозне лікування», підпункт «Кислота ацетилсаліцилова [дата, препарат, доза] або клопідрогель»).

5.3.6.2. Опис чисельника.

Чисельник індикатора складає загальна кількість пацієнтів сімейного лікаря (амбулаторії сімейної медицини, центру первинної медико-санітарної допомоги), із діагнозом «Ішемічна хвороба серця: стабільна стенокардія напруги», для яких в пункті «Медикаментозне лікування», підпункт «Кислота ацетилсаліцилова [дата, препарат, доза] або клопідрогель» Карти моніторингу хворого на ІХС наведена інформація про призначення ацетилсаліцилової кислоти або клопідрогелю.

5.3.7. Алгоритм обчислення індикатора.**5.3.7.1. Тип підрахунку.**

Ручне обчислення.

При наявності автоматизованої технології ЗОЗ, в якій обробляються формалізовані дані щодо медичної допомоги в обсязі, що відповідає Карті моніторингу хворого на ІХС – автоматизована обробка.

5.3.7.2. Детальний опис алгоритму.

Індикатор обчислюється сімейним лікарем (амбулаторією сімейної медицини, центром первинної медико-санітарної допомоги) шляхом ручного або автоматизованого аналізу інформації Карт моніторингу хворого на ІХС.

Індикатор обчислюється регіональним управлінням охорони здоров'я після надходження від всіх сімейних лікарів (амбулаторій сімейної медицини, центрів первинної медико-санітарної допомоги), зареєстрованих у регіоні обслуговування, інформації щодо загальної кількості пацієнтів сімейного лікаря (амбулаторії сімейної медицини), із діагнозом «Ішемічна хвороба серця: стабільна стенокардія напруги», а також тих із них, для яких в пункті «Медикаментозне лікування», підпункт «Кислота ацетилсаліцилова [дата, препарат, доза] або клопідрогель» Карти моніторингу хворого на ІХС наведена інформація про призначення ацетилсаліцилової кислоти або клопідрогелю.

Значення індикатора обчислюється як відношення чисельника до знаменника та наводиться у відсотках.

5.3.8. Зауваження щодо інтерпретації та аналізу індикатора.

При аналізі індикатора слід враховувати можливість наявності у хворого протипоказань до призначення ацетилсаліцилової кислоти та клопідрогелю. Тому досягнення 100% рівня значення індикатора не є обов'язковою вимогою.

Слід проводити додатковий аналіз первинної медичної інформації (Карт моніторингу хворого на ІХС) тих хворих, яким не було призначено ацетилсаліцилову кислоту, для відповідей на питання:

- Чи були підстави для того, щоб не призначати ацетилсаліцилову кислоту хворому (протипоказання через супутні патології; індивідуальна непереносимість та ін..)?

- Чи було призначено клопідрогель при неможливості призначення ацетилсаліцилової кислоти?

5.4.1. Назва індикатора.

Відсоток пацієнтів, які мають цільовий рівень артеріального тиску.

5.4.2. Зв'язок індикатора із затвердженими настановами, стандартами та протоколами медичної допомоги.

Індикатор ґрунтується на положеннях Адаптованої клінічної настанови, заснованої на доказах, «Ішемічна хвороба серця: стабільна стенокардія напруги» (первинна медична допомога) та Уніфікованого клінічного протоколу медичної допомоги «Ішемічна хвороба серця: стабільна стенокардія напруги» (первинна медична допомога).

5.4.3. Організація (заклад охорони здоров'я), яка має обчислювати індикатор.

Сімейний лікар (амбулаторія сімейної медицини, центр первинної медико-санітарної допомоги).

Регіональне управління охорони здоров'я.

5.4.4. Організація (заклад охорони здоров'я), яка надає необхідні вихідні дані.

Дані про кількість хворих, які складають чисельник та знаменник індикатора, надаються сімейними лікарями (амбулаторіями сімейної медицини, центрами первинної медико-санітарної допомоги), розташованими в районі обслуговування, до регіонального управління охорони здоров'я.

5.4.5. Характеристики знаменника індикатора.**5.4.5.1. Джерело (первинний документ).**

Карта моніторингу хворого на ІХС.

5.4.5.2. Опис знаменника.

Знаменник індикатора складає загальна кількість пацієнтів, які перебувають під диспансерним наглядом у сімейного лікаря (амбулаторії сімейної медицини, центрі первинної медико-санітарної допо-

моги), із діагнозом «Ішемічна хвороба серця: стабільна стенокардія напруги».

5.4.6. Характеристики чисельника індикатора.

5.4.6.1. Джерело (первинний документ).

Карта моніторингу хворого на ІХС (пункт «Моніторинг хворого на ІХС», останній (за датою) запис «АТ на прийомі»).

5.4.6.2. Опис чисельника.

Чисельник індикатора складає загальна кількість пацієнтів, які перебувають під диспансерним наглядом у сімейного лікаря (амбулаторії сімейної медицини, центрі первинної медико-санітарної допомоги), із діагнозом «Ішемічна хвороба серця: стабільна стенокардія напруги», для яких у пункті «Моніторинг хворого на ІХС» наявні записи з датою в межах досліджуваного періоду, а останній (за датою) запис АТ на прийомі містить значення в межах цільового рівня <140/90мм ртст (<130/80ммртст у пацієнтів із діабетом або хронічним захворюванням нирок).

5.4.7. Алгоритм обчислення індикатора.

5.4.7.1. Тип підрахунку.

Ручне обчислення.

При наявності автоматизованої технології ЗОЗ, в якій обробляються формалізовані дані щодо медичної допомоги в обсязі, що відповідає Карті моніторингу хворого на ІХС – автоматизована обробка.

5.4.7.2. Детальний опис алгоритму.

Індикатор обчислюється сімейним лікарем (амбулаторією сімейної медицини, центром первинної медико-санітарної допомоги) шляхом ручного або автоматизованого аналізу інформації Карт моніторингу хворого на ІХС.

Індикатор обчислюється регіональним управлінням охорони здоров'я після надходження від усіх сімейних лікарів (амбулаторій сімейної медицини, центрів первинної медико-санітарної допомоги), зареєстрованих в регіоні обслуговування, інформації щодо загальної кількості пацієнтів сімейного лікаря (амбулаторії сімейної медицини), із діагнозом «Ішемічна хвороба серця: стабільна стенокардія напруги», а також тих із них, для кого в пункті «Моніторинг хворого на ІХС», наявні записи з датою в межах досліджуваного періоду, а останній (за датою) запис АТ на прийомі містить значення в межах цільового рівня <140/90мм ртст (<130/80ммртст у пацієнтів із діабетом або хронічним захворюванням нирок).

Значення індикатора обчислюється як відношення чисельника до знаменника та наводиться у відсотках.

5.4.8. Зауваження щодо інтерпретації та аналізу індикатора.

При аналізі індикатора слід враховувати, що хворі, для яких немає достовірної інформації про АТ протягом досліджуваного періоду, не можуть вважатися такими, для яких досягнуто цільовий рівень АТ.

5.5.1. Назва індикатора.

Відсоток пацієнтів, для яких отримано інформацію про медичний стан протягом звітного періоду.

5.5.2. Зв'язок індикатора із затвердженими настановами, стандартами та протоколами медичної допомоги.

Індикатор ґрунтується на положеннях Уніфікованого клінічного протоколу медичної допомоги «Ішемічна хвороба серця: стабільна стенокардія напруги» (первинна медична допомога).

5.5.3. Організація (заклад охорони здоров'я), яка має обчислювати індикатор.

Сімейний лікар (амбулаторія сімейної медицини, центр первинної медико-санітарної допомоги).

Регіональне управління охорони здоров'я.

5.5.4. Організація (заклад охорони здоров'я), яка надає необхідні вихідні дані.

Дані про кількість хворих, які складають чисельник та знаменник індикатора, надаються сімейними лікарями (амбулаторіями сімейної медицини, центрами первинної медико-санітарної допомоги), розташованими в районі обслуговування, до регіонального управління охорони здоров'я.

5.5.5. Характеристики знаменника індикатора.

5.5.5.1. Джерело (первинний документ).

Медична карта амбулаторного хворого (форма 025/о).

Контрольна карта диспансерного нагляду (форма 030/о).

5.5.5.2. Опис знаменника.

Знаменник індикатора складає загальна кількість пацієнтів, які перебувають під диспансерним наглядом у сімейного лікаря (амбулаторії сімейної медицини, центрі первинної медико-санітарної допомоги), із діагнозом «Ішемічна хвороба серця: стабільна стенокардія напруги».

5.5.6. Характеристики чисельника індикатора.

5.5.6.1. Джерело (первинний документ).

Медична карта амбулаторного хворого (форма 025/о), вкладний листок №2 «Щорічний епікриз на диспансерного хворого»).

Контрольна карта диспансерного нагляду (форма 030/о) (пункт «7. Контроль відвідувань»).

5.5.6.2. Опис чисельника.

Чисельник індикатора складає загальна кількість пацієнтів сімейного лікаря (амбулаторії сімейної медицини, центру первинної медико-санітарної допомоги), із діагнозом «Ішемічна хвороба серця: стабільна стенокардія напруги», для яких наведена інформація про медичний стан хворого із зазначенням відсутності або наявності повторних проявів або рецидивів захворювання.

5.5.7. Алгоритм обчислення індикатора.

5.5.7.1. Тип підрахунку.

Ручне обчислення.

За наявності автоматизованої технології ЗОЗ, в якій обробляються формалізовані дані щодо медичної допомоги в обсязі, що відповідає Медичній карті амбулаторного хворого (форма 025/0) або Контрольній карті диспансерного нагляду (форма 030/о) – автоматизована обробка.

5.5.7.2. Детальний опис алгоритму.

Індикатор обчислюється сімейним лікарем (амбулаторією сімейної медицини, центром первинної медико-санітарної допомоги) шляхом ручного або автоматизованого аналізу інформації Медичних карт амбулаторного хворого (форма 025/0) або Контрольних карт диспансерного нагляду (форма 030/о).

Індикатор обчислюється регіональним управлінням охорони здоров'я після надходження від усіх сімейних лікарів (амбулаторій сімейної медицини, центрів первинної медико-санітарної допомоги), зареєстрованих у регіоні обслуговування, інформації щодо загальної кількості пацієнтів сімейного лікаря (амбулаторії сімейної медицини), із діагнозом «Ішемічна хвороба серця: стабільна стенокардія напруги», а також тих із них, для кого наведена інформація про медичний стан хворого протягом звітного періоду.

Значення індикатора обчислюється як відношення чисельника до знаменника та наводиться у відсотках.

5.5.8. Зауваження щодо інтерпретації та аналізу індикатора.

При аналізі індикатора слід враховувати неприпустимість формального та необгрунтованого віднесення до чисельника індикатора тих хворих, у кого не проводилося медичного огляду сімейним лікарем (амбулаторією сімейної медицини, центром первинної медико-санітарної допомоги) протягом звітного періоду. У первинній медичній документації мають бути задокументовані факти медичного огляду хворого, а також наявність або відсутності повторних захворювань або рецидивів захворювання.

Хворі, для яких такі записи в медичній документації відсутні, не включаються до чисельника індикатора навіть у випадку, якщо сімейний лікар (амбулаторія сімейної медицини, центр первинної медико-санітарної допомоги) має достовірну інформацію про те, що хворий живий і перебуває на території обслуговування (за відсутності даних медичного огляду).

Цільовий (бажаний) рівень значення індикатора на етапі запровадження УКПМД не визначається заради запобігання викривленню реальної ситуації внаслідок адміністративного тиску.

Література

1. Електронний документ «Ішемічна хвороба серця: стабільна стенокардія напруги. Адаптована клінічна настанова, заснована на доказах. Первинна медична допомога». – К., 2011.
2. Наказ від 27.07.1998 № 226 «Про затвердження Тимчасових галузевих уніфікованих стандартів медичних технологій діагностично-лікувального процесу стаціонарної допомоги дорослому населенню в лікувально-профілактичних закладах України та Тимчасових стандартів обсягів діагностичних досліджень, лікувальних заходів та критеріїв якості лікування дітей».
3. Наказ від 28.12.2002 № 502 «Про затвердження тимчасових нормативів надання медичної допомоги дитячому населенню в умовах амбулаторно-поліклінічних закладів».
4. Наказ від 28.12.2002 № 507 «Про затвердження нормативів надання медичної допомоги та показників якості медичної допомоги».
5. Наказ від 05.05.2003 № 191 «Про затвердження тимчасових державних соціальних нормативів за спеціальністю «Загальна практика-сімейна медицина».
6. Наказ від 17.01.2005 № 24 «Про затвердження протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю «Медицина невідкладних станів».
7. Наказ від 03.07.2006 № 436 «Про затвердження протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю «Кардіологія».
8. Наказ від 06.02.2008 № 56 «Про затвердження клінічних протоколів санаторно-курортного лікування в санаторно-курортних закладах (крім туберкульозного профілю) для дорослого населення».
9. Наказ від 07.02.2008 № 57 «Про затвердження державних соціальних нормативів у сфері реабілітації інвалідів».
10. Наказ від 03.11.2008 № 622 «Про затвердження клінічних протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю «Хірургія серця і магістральних судин».

Директор Департаменту
лікувально-профілактичної роботи МОЗ України

Хобзей М.К.

М.Б. Щербинина

ГУ "Институт
гастроэнтерологии
АМН Украины",
г. Днепропетровск

УДК 616-08+615.012.8: 616.33-008.3

ИБЕРОГАСТ®: КЛИНИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ В ЛЕЧЕНИИ ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ ГАСТРОИНТЕСТИНАЛЬНЫХ РАССТРОЙСТВ

Резюме

У статті розкрито клінічні можливості застосування Іберогаста в лікуванні функціональних гастроінтестинальних захворювань. Наведено загальні відомості про препарат, механізми реалізації лікувального ефекту, дані про його ефективність і безпеку. Зроблено висновок про те, що клінічна ефективність, гарна переносимість і безпека препарату, які підтверджені в чисельних дослідженнях, дозволяють рекомендувати Іберогаст® як препарат першого вибору в лікуванні функціональних захворювань шлунково-кишкового тракту та їх окремих симптомів.

Ключові слова

Іберогаст®, функціональна диспепсія, синдром роздратованого кишечника.

В настоящее время особую актуальность приобретает группа функциональных гастроинтестинальных расстройств, в число которых входят функциональная диспепсия (ФД) и синдром раздраженного кишечника (СРК). Такой ситуации способствует, прежде всего, современный ритм жизни: нерациональное питание, «перекусывание» на бегу, «фаст-фуд», ежегодное увеличение потребления табака и алкоголя, постоянные стрессовые нагрузки на работе и дома, малоподвижный образ жизни.

Функциональные заболевания желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) не относятся к прогрессирующим заболеваниям, приводящим к смерти, однако их разнообразные и многочисленные проявления значительно снижают качество жизни пациентов, беспокоя их практически ежедневно. Эти заболевания встречаются во всех возрастных периодах. При этом клинические ситуации, с которыми приходится сталкиваться врачу, достаточно многообразны. Учитывая, что к 1980-м гг. диспепсические расстройства без структурных изменений в органах пищеварения стали причиной 5% от всех визитов к врачам общей практики европейских стран, была создана Международная рабочая группа (Римский комитет) по разработке проблемы функциональных заболеваний пищеварительной системы.

Согласно современным представлениям функциональные гастроинтестинальные расстройства относят к полиэтиологическим заболеваниям. Так, в возникновении ФД выделяют роль генетической предрасположенности, психосоциальных факторов, нарушений моторно-эвакуаторной и секреторной функции, висцеральной гиперчувствительности, воспаления, хеликобактерной инфекции. Каждый из факторов может влиять

отдельно или их действие может суммироваться, приводя к различной степени выраженности клинических симптомов. Например, нарушения эвакуации содержимого желудка сопровождаются чувством раннего насыщения, тошнотой и рвотой. Висцеральная гиперчувствительность вызывает ощущение эпигастральной боли и т.д. В этиопатогенез СРК в различной степени вовлечены измененная моторика кишечника, висцеральная гипералгезия, расстройство взаимодействия в системе «головной мозг - кишечник», т.е. патологическая центральная обработка сенсорной информации, вегетативные и гормональные сдвиги, генетические факторы и факторы окружающей среды, последствия инфекции и психосоциальные расстройства.

В терапии пациентов с функциональными расстройствами ЖКТ используют широкий спектр как немедикаментозных методов, так и фармакологических средств. Однако достичь пролонгированного клинического эффекта у таких больных является сложной задачей при любом варианте течения заболевания. В лечении ФД и СРК обычно используют комплексные схемы, включающие различные комбинации из антисекреторных препаратов, прокинетики, цитопротекторов, висцеральные анальгетики, антидепрессанты, спазмолитики, пеногасители и др. Применение нескольких препаратов позволяет воздействовать на несколько точек патогенетической цепи, уменьшая тяжесть проявлений функционального заболевания или полностью их купируя.

В этой связи многочисленные данные свидетельствуют о целесообразности применения в лечении функциональных расстройств комбинированных растительных препаратов, содержащих активные ингредиенты с множественным дей-

ствием. Одним из таких препаратов является Иберогаст® (Германия), который успешно используется в Германии около 50 лет. В Украине Иберогаст® зарегистрирован в 2007 г. Вопросы и ответы, в виде которых представлена статья, позволяют, на наш взгляд, максимально раскрыть клинические возможности применения Иберогаста, включая общие сведения о препарате, механизмы реализации лечебного эффекта, данные об его эффективности и безопасности при лечении пациентов

с функциональными заболеваниями ЖКТ и др.

Какие компоненты содержит Иберогаст®?

Это комбинированный растительный препарат из спиртовых экстрактов на основе вытяжки одного свежего растения (иберийка горькая) и восьми высушенных лекарственных растений (корень дягиля, цветки ромашки, плоды тмина, плоды расторопши, листья мелиссы, листья мяты перечной, трава чистотела, корни солодки, табл.1).

Таблица 1. Состав и фармакологические свойства компонентов препарата Иберогаст®

Название растения	Используемая часть растения	Основные химические компоненты	Фармакологические свойства
Иберийка горькая	все части	флавоноиды и гликозиды горчичного масла (глюкозинолат)	прокинети́ческие, повышает тонус гладкой мускулатуры ЖКТ
Дягиль	корень	эфирные масла, кумарин, дубильные вещества и флавоноиды	успокаивающее, стимулирующее пищеварение, спазмолитическое
Ромашка	цветки	эфирные масла (азулен), ароматические карбоновые кислоты, кумарин и флавоноиды	противовоспалительное, антибактериальное, спазмолитическое и ранозаживляющее действие, противоаллергическое
Тмин	плоды	эфирные масла, кумарин, флавоногликозиды и флавоноиды	бактерицидное и спазмолитическое, улучшает переносимость пищи, вызывающей газообразование (напр., капуста, бобы)
Расторопша	плоды	флавонолигнаны (силимарин, силибин), неолигнан и флавоноиды	цитопротекторное действие в желудке (Khayyal M.T. et al., 2001) и печени и стимулирует регенерацию клеток печени
Мелисса	листья	эфирные масла, дубильные вещества губоцветных, тритионовые кислоты, горечи и флавоноиды	успокаивающее и ветрогонное, спазмолитическое
Мята перечная	листья	эфирные масла и дубильные вещества губоцветных	оказывает ветрогонное и спазмолитическое действие (Heinle H. et al., 2006) и стимулирует выработку желчи, противовоспалительное действие в желудке (Khayyal M.T. et al., 2001) и антимикробное
Чистотел	трава	алкалоиды и растительные кислоты	спазмолитическое действие на желчные пути и ЖКТ, содействует моторной функции желудка
Солодка	корни	глициризиновая кислота, флавоноиды, фитостеролы и кумарин	спазмолитическое действие и ускоряет заживление язвы желудка

Таблица 2. Спектр фармакологических эффектов препарата Иберогаст®

Фармакологическое действие	Механизмы, лежащие в основе фармакологического действия
Противовоспалительное и антиоксидантное	Синергические эффекты (аддитивный и супрааддитивный) компонентов препарата (иберийка горькая, листья мелиссы, цветки ромашки, листья мяты)
Антисекреторное и гастропротективное	Уменьшение гиперпродукции желудочного сока и повышенной концентрации соляной кислоты; дозозависимое повышение секреции муцина и концентрации простагландина E ₂ , снижение выработки лейкотриенов, а также ряд других эффектов (снижение уровня гастрина в сыворотке крови)
Антибактериальное действие в отношении <i>Helicobacter pylori</i>	Угнетение роста различных видов <i>Helicobacter pylori</i> компонентами препарата (корень дягиля, цветки ромашки, листья мелиссы, листья мяты перечной, трава чистотела и корни солодки)
Устранение запоров	Увеличение секреции хлоридов в кишечнике, что приводит к увеличению кишечной секреции при СРК
Действие на моторику желудка	Значительное повышение фазовой активности и амплитуды сокращений в дистальном отделе (антрум), нормализация опорожнения желудка при нарушенной аккомодации или снижении моторной активности
Двойное действие на тонус мускулатуры ЖКТ	Избирательное (тонизирующее или спазмолитическое) действие препарата в зависимости от исходного состояния тонуса ЖКТ
Действие на гиперчувствительность ЖКТ (десенситизация афферентов)	Значительное уменьшение афферентной импульсации из верхнего отдела ЖКТ, спровоцированной химическими (серотонин, брадикинин) или механическим (растяжение тощей кишки) раздражителями

Форма выпуска: флаконы по 20 мл.

Почему целесообразно использовать многокомпонентный препарат при лечении функциональных гастроинтестинальных расстройств?

В терапии полиэтиологических заболеваний, как правило, используют комплекс лекарственных средств с учетом особенностей воздействия каждого из них. Известно, что с помощью композиций растительных экстрактов можно достигать более эффективного действия, чем применением больших доз отдельного лекарственного вещества. Кроме того, благодаря малым дозам отдельных компонентов риск побочных эффектов может быть значительно снижен или полностью устранен. Такой подход объединяет современная концепция многоцелевой терапии, которая является обоснованной при лечении полиэтиологических по своей природе функциональных гастроинтестинальных расстройств, среди которых наиболее часто встречаются ФД и СРК.

Фитопрепараты имеют те существенные преимущества, что при их употреблении пациент получает комплекс родственных соединений, которые влияют на его организм гораздо мягче, чем синтетические средства, лучше переносятся, значительно реже вызывают побочные аллергические реакции и, как правило, не обладают кумулятивными свойствами (не накапливаются). Комплекс веществ, входящих в состав лекарственных растений, как правило, придает им дополнительные полезные свойства, которые у индивидуальных соединений, выделенных из тех же растений, отсутствуют.

Однако мы не стремимся противопоставить фитопрепараты синтетическим средствам. Напротив, для терапии, по-видимому, наиболее благоприятным является сочетание тех и других. В острой стадии заболевания, когда необходимо быстрое воздействие лекарств, следует применять синтетические препараты или их природные аналоги, но затем следует использовать средства растительного происхождения, которые менее токсичны, действуют мягче и длительнее и в ряде случаев снимают отрицательные последствия от применения синтетических лекарств.

Каковы основные фармакологические свойства Иберогаста®?

Фармакологические свойства Иберогаста установлены на основании большого количества исследований. Их основные результаты, наиболее значимые с клинической точки зрения, представлены в таблице 2.

За счет каких механизмов достигается лечебный эффект Иберогаста®?

Иберогаст® характеризуется хорошей биодоступностью, что объясняет быстрое начало действия препарата. Основные фармакологические свойства Иберогаста обеспечивают реализацию взаимодополняющих механизмов, которые воз-

действуют на несколько ключевых этиопатогенетических факторов при ФД и СРК. В непосредственном достижении эффектов препарата важное значение имеет его способность связываться с серотониновыми (5-НТ₄ и 5-НТ₃), опиоидными и мускариновыми (М₃) рецепторами, а также влияние на электрофизиологические процессы сокращения гладкой мускулатуры ЖКТ.

Серотонин, или 5-гидрокситриптамин (5-hydroxytryptamine/5-HT), является важным медиатором энтеральной нервной системы. Он модулирует чувствительность и моторные функции ЖКТ посредством специфических рецепторов – 5-НТ₃ и 5-НТ₄. Серотониновым (5-НТ₃ и 5-НТ₄) и мускариновым (М₃) рецепторам отводят центральную роль и в патогенезе ФД и СРК. Как показали исследования *in vitro*, Иберогаст® обнаруживает высокую степень сродства к 5-НТ₄ и М3-рецепторам, меньшую – к 5-НТ₃-рецепторам. Отдельные экстракты из состава Иберогаста избирательно связываются с М₃-рецепторами (иберийка горькая), 5-НТ₄-рецепторами (трава чистотела и цветки ромашки) или 5-НТ₃-рецепторам (корень солодки). Иберогаст® также обладает высоким сродством к опиоидным рецепторам. Таким образом, мишенями реализации регулирующего влияния Иберогаста на перистальтику и чувствительность ЖКТ являются в основном 5-НТ₄ и опиоидные рецепторы, в меньшей степени – 5-НТ₃ и М₃-рецепторы.

Кроме того, Иберогаст® обеспечивает модуляцию электрофизиологических процессов в кишечнике, которые управляют моторикой ЖКТ, в частности – уменьшение амплитуды и частоты медленных волн в гладкомышечных клетках циркуляторного слоя мышечной оболочки тонкой кишки. Изучение влияния компонентов препарата показало, что этот эффект достигается благодаря комплексному взаимодействию отдельных экстрактов (обладающих разнонаправленным действием).

Таким образом, позитивный клинический эффект достигается благодаря разнообразным механизмам и точкам приложения.

Каким образом обеспечивается качество компонентов препарата?

Лекарственные растения, применяемые для изготовления входящих в Иберогаст® растительных экстрактов, выращиваются или собираются в определенных областях при точном соблюдении норм надлежащей сельскохозяйственной практики (Good Agricultural Practice/GAP). Иберогаст® изготавливается в соответствии со стандартами надлежащей производственной практики (Good Manufacturing Practice/GMP). Качество лекарственного средства гарантировано контролем изготовления и проверкой всех исходных материалов, промежуточных продуктов и готового лекарства.

Как подтверждена клиническая эффективность и безопасность Иберогаст®?

Иберогаст® в отличие от многих других лекарственных средств растительного происхождения имеет внушительное «доказательное досье», т.е. научные данные в отношении эффективности и безопасности, полученные в ходе исследований, проведенных в соответствии с современными требованиями доказательной медицины и принципами надлежащей клинической практики.

Эффективность Иберогаста в лечении ФД и СРК была показана в целом ряде клинических исследований, опубликованы 3 мета-анализа современных данных рандомизированных клинических испытаний препарата Иберогаст®, 2 систематических обзора. Резюме этих и всех упомянутых выше исследований, приведены в доступной литературе.

На основании проведенных исследований сделан общий вывод о том, что с точки зрения эффективности и безопасности Иберогаст® является действенной терапевтической опцией при выборе фитопрепарата для лечения пациентов с ФД и СРК.

В каких дозах и режимах приема используют Иберогаст® в зависимости от возраста? Какой способ и длительность применения?

Иберогаст® принимают 3 раза в сутки с небольшим количеством воды перед или во время приема пищи. Перед употреблением настойку необходимо взболтать. Препарат разрешен к применению с 3-х лет. Возрастные дозы такие:

взрослые и подростки	по 20 капель
дети от 6 до 12 лет	по 15 капель
дети от 3 до 6 лет	по 10 капель

Продолжительность курса лечения определяется индивидуально.

Есть ли ограничения в назначении препарата, учитывая его спиртовую основу?

Лекарственное средство содержит 31 объемный процент алкоголя. В пересчете на разовую дозу для взрослых (20 капель соответствуют 1 мл

Иберогаста) содержание алкоголя составляет 0,24 г, что в 4 раза меньше, чем в стакане яблочного сока (0,2 л).

В рекомендуемых дозах Иберогаст® не влияет на способность управлять автомобилем и работать с механизмами.

Когда следует назначить Иберогаст®?

Препарат назначают в виде курсовой терапии при функциональных расстройствах со стороны ЖКТ, в первую очередь, ФД и СРК. Как вспомогательное средство Иберогаст® применяют в комплексном лечении гастрита, пептической язвы желудка и двенадцатиперстной кишки, как симптоматическое средство – при болях, спазмах и дискомфорте в желудке и кишечнике, для устранения явлений метеоризма.

Есть ли какие-либо особые указания при назначении Иберогаста®?

Прием препарата при беременности и в период лактации устанавливается врачом индивидуально (в случае, если польза от применения превышает потенциальный риск). Из противопоказаний к назначению отмечена только повышенная чувствительность к компонентам препарата. Иногда могут возникать аллергические реакции.

Выводы

Препарат Иберогаст® обладает широким спектром действия, который отвечает современной концепции многоцелевой терапии, и является целесообразным для лечения функциональных гастроинтестинальных расстройств, в первую очередь, ФД и СРК.

Клиническая эффективность, хорошая переносимость и безопасность препарата подтверждены в многочисленных исследованиях, проведенных в соответствии с критериями доказательной медицины. Эти результаты позволяют рекомендовать Иберогаст® в качестве препарата первого выбора при лечении функциональных заболеваний ЖКТ и их отдельных симптомов.

Література

1. Drossman D. The functional gastrointestinal disorders and the Rome-III process // *Gastroenterology*. – 2006. – Vol. 130, № 5. – P. 1377-1390.
2. Liu J.P., Yang M., Liu Y.X., Wei M.L., Grimsgaard S. (2006) Herbal medicines for treatment of irritable bowel syndrome. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2006, Issue 1. Art. No.: CD004116 (<http://www.cochrane.org/reviews/en/ab004116.html>)
3. Wagner H. (2006) Multitarget therapy — the future of treatment for more than just functional dyspepsia. *Phytomedicine*, 13(Suppl. 5): 122–129.
- 4.-17.*

IBEROGAST®: CLINICAL EFFICACY IN THE TREATMENT OF FUNCTIONAL GASTROINTESTINAL DISORDERS

M.B. Shcherbinina

Summary

The article reveals clinical applicability of Iberogast® in the treatment of functional gastrointestinal disorders. It is also overviewed the mechanisms of therapeutic effect of the drug, and data on its effectiveness and safety. It is concluded that the clinical efficacy, good tolerability and safety of the drug, which have been confirmed in numerous studies, allow us to recommend Iberogast® as the drug of first choice in the treatment of functional disorders of the gastrointestinal tract and their individual symptoms.

Key words

Iberogast®, functional dyspepsia, irritable bowel syndrome.

* Полный перечень литературы находится в редакции

В.А. Козловский³
В.И. Шмалый¹
О.Н. Колесник¹
П.М. Карповец²
Л.И. Григорьева²

¹Винницкий национальный
университет им. Н.И. Пирогова

²Институт экогигиены и
токсикологии им. Л.И. Медведя

³Научно-исследовательский
институт физической
культуры и спорта

АЛКОГОЛЬНОЕ ПОРАЖЕНИЕ ПЕЧЕНИ: ПОЗИЦИИ ДОКАЗАТЕЛЬНОСТИ И ЧТО НОВОГО

Алкогольное поражение печени – алкогольный (токсический) гепатит – состояние, характеризующееся гисто-морфологическими (т.е. структурными) изменениями паренхимы печени с нарушением их функций.

Токсическое действие алкоголя на печень оказывается четырьмя путями, которые все имеют место в клинической ситуации:

- прямое токсическое действие, связанное с влиянием этанола и продуктами его метаболизма на мембранный аппарат клеток и ферментативную активность;
- нарушение моторной функции, сопровождающейся застоем желчи и ее цитолитическим (т.е. разрушающим) действием на клетки и последующей реакции иммунной системы с развитием воспаления;
- аутоиммунная реакция (собственно гепатит);
- окислительный стресс, вызывающий нарушения в системе клеточных ферментов, что усугубляет течение процесса.

Хотя печень является частью ЖКТ, алкогольное поражение этого органа происходит через непосредственное действие, поскольку биотрансформация этанола в основном происходит в печени, а также опосредовано, через изменение микробного состава ЖКТ.

В пересчете на чистый этанол порог токсичности для печени составляет 90 г в сутки в перерасчете на чистый этанол.

Даже при однократном употреблении алкоголя может наблюдаться гистологическая картина транзиторного некроза гепатоцитов, которая может проявляться или не проявляться клиническими симптомами.

Маркерным ферментом, позволяющим заподозрить данное состояние, служит гамма-глутамилтрансфераза (ГГТ). ГГТ-фермент, с наибольшей активностью и представленностью в печени, почках и поджелудочной железе, участвующих в

обмене аминокислот. В крови здорового человека уровень ГГТ ниже: для женщин – до 32 Ед/л., для мужчин – до 49 Ед/л. У новорожденных норма ГГТ в 2-4 раза выше, чем у взрослых.

При хронической интоксикации этанолом (в том числе при употреблении слабоалкогольных напитков и пива) повышаются и другие печеночные ферменты (транспептидазы), в том числе аланинаминотрансфераза (АЛТ) и аспартатаминотрансфераза (АСТ). Для предциррозных стадий характерно преобладание АСТ над АЛТ (понижается, так называемый коэффициент де Ритиса – отношение уровня АСТ к АЛТ. Значение коэффициента в норме составляет $1,33 \pm 0,42$ или $0,91-1,75$, снижение ниже уровня 0,9 – уверенное подтверждение разрушения клеток печени и является прогностически неблагоприятным). В последнее время важным методом выявления злоупотребления алкоголем используют определение углеводдефицитного (десалинированного) трансферрина сыворотки крови – соединения трансферрина с ацетальдегидом (продуктом метаболизма этанола), приводящего к накоплению железа в печени (специфичность 70-90%) и ацетальдегидмодифицированного гемоглобина (специфичность 70-80%). Множественные очаги некрозов ведут к фиброзу и, в конечном итоге, циррозу печени. Цирроз развивается, по меньшей мере, у 10% лиц с алкогольным поражением печени.

Распространенность алкогольного поражения печени имеет прямую зависимость от уровня потребления алкоголя, например этот уровень в Европе в среднем составляет до 9,8 л (ВОЗ, 1995).

Исследования в Канаде показали, что, при увеличении годового потребления алкоголя на 1 л на душу населения, общий показатель по всем циррозам возрастал у мужчин на 17%, а у женщин на 13%. Аналогичные данные, полученные в США, где стойкую алкогольную зависимость имеют 10-12%

Таблица. Усредненные данные по количеству потребляемого этанола на душу населения в год

Страна	Учтенное потребление	Неучтенное потребление	Общее потребление	Пиво	Вино	Крепкие спиртные напитки
Молдова	8,22	10,00	18,22	4,57	4,67	4,42
Чехия	14,97	1,48	16,45	8,51	2,33	3,59
Венгрия	12,27	4,00	16,27	4,42	4,94	3,02
Россия	11,03	4,73	15,76	3,65	0,10	6,88
США	8,44	1,00	9,44	4,47	1,36	2,65
Украина	8,10	7,50	15,60	2,69	0,58	5,21
Израиль	2,39	0,50	2,89	0,97	0,18	1,30
Турция	1,37	0,50	1,87	0,24	0,08	1,35

населения, а алкогольная болезнь печени (стеатоз) составляет 34%, из нее примерно 17% приходится на стеатогепатиты и 5% на цирроз. Данные исследований методом опроса среди тех, кто регулярно употребляет алкоголь свидетельствуют, что в год пьющий гражданин в среднем выпивает по 8,7 литров вина, 5,7 л спирта и 78 литров пива.

При этом мировое потребление алкоголя неуклонно продолжает расти.

Алкогольная болезнь печени развивается в 12-20% случаев. В то же время 80% летальных исходов связаны с избыточным употреблением алкоголя и его токсичных суррогатов, приводящих к тяжелой соматической патологии (печеночная кома, острая сердечная недостаточность, желудочно-кишечные кровотечения, инфекции и др. В Украине по данным официальной статистики примерно 40 000 смертей в год напрямую зависят от злоупотребления этанола.

К факторам риска развития АБП относят: дозы алкоголя, характер и длительность злоупотребления; генетический полиморфизм этанолметаболизирующих ферментов; пол (у женщин склонность к развитию АБП выше); неполноценное питание (дефицит пищевых веществ); применение гепатотоксических лекарственных препаратов, метаболизирующихся в печени; инфицирование гепатотропными вирусами; иммунные факторы.

Метаболизм этанола

В организме человека метаболизм алкоголя проходит в три этапа при участии алкогольдегидрогеназы (АДГ), микросомальной этанолюкислительной системы (МЭОС) и пироксисом [1, 2, 3]. Формирование АБП во многом обусловлено наличием генов, кодирующих ферменты, участвующие в метаболизме этанола — АДГ и альдегиддегидрогеназа (АлДГ) [1, 4]. Эти ферменты строго специфичны и локализируются преимущественно в печени. При попадании в желудок 12-25% введенного в организм алкоголя окисляется под воздействием желудочной АДГ, конвертирующей этанол в ацетальдегид, тем самым редуцируя количество алкоголя, поступающего в систему портального кровотока и соответственно в

печень. Более низкая активность желудочной АДГ у женщин, чем у мужчин отчасти объясняет тот факт, что они более чувствительны к токсическому воздействию алкоголя. Следует учитывать снижение уровня АДГ желудка при приеме блокаторов H_2 -гистаминовых рецепторов, что может привести к значительному увеличению концентрации алкоголя в крови.

Этанол, поступая по системе портального кровотока в печень, подвергается воздействию печеночной фракции АДГ, коферментом которой является никотинамиддинуклеотид (NAD^+), в результате чего происходит образование ацетальдегида, играющего важную роль в развитии АБП, и восстановление кофермента до NAD^+H . АДГ, являясь цитоплазматическим ферментом, участвует в окислении этанола при тканевой концентрации алкоголя не более 10 ммоль/л.

У человека существует три основных гена, кодирующих АДГ: АДГ₁, АДГ₂, АДГ₃. Полиморфизм на локусе АДГ₂, наиболее вероятно, приводит к значительным различиям в метаболизме этанола. Так, изофермент АДГ_{b2} (аллель АДГ_{2*1}), обеспечивающий усиленное образование ацетальдегида, чаще встречается у лиц монголоидной расы, что объясняет их меньшую толерантность к алкоголю, проявляющуюся гиперемией лица, потливостью, тахикардией, а также раскрывает причины более высокого риска формирования АБП. На следующем этапе ацетальдегид под воздействием цитозольного АлДГ₁ и митохондриального АлДГ₂ ферментов в NAD -зависимых реакциях метаболизируется до уксусной кислоты. Около 10-15% этанола метаболизируется в микросомах гладкого эндоплазматического ретикулума с помощью МЭОС, включающей цитохром $P_{450} IIE_1$, здесь же происходит метаболизм многих лекарственных препаратов. Увеличение алкогольной нагрузки приводит к повышению чувствительности к лекарственным веществам, образованию токсических метаболитов и токсическому поражению печени при использовании терапевтических доз препаратов. Наконец, каталазы, содержащиеся в пероксисомах, также могут участвовать в метаболизме этанола.

Патогенез

Токсическое воздействие этанола находится в прямой зависимости от концентрации в крови ацетальдегида и ацетата. При окислении этанола происходит повышенный расход кофермента NAD^+ , увеличение соотношения NAD^+H/NAD^+ , что играет важную роль в формировании жировой дистрофии печени. Увеличение концентрации NAD^+H приводит к возрастанию синтеза глицеро-3-фосфата, способствует эстерификации жирных кислот, синтезу триглицеридов, сопровождается снижением скорости β -окисления жирных кислот, приводит к их накоплению в печени.

Ацетальдегид обладает гепатотоксическим действием, которое проявляется в результате усиления процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ), образования соединения с другими белками и ферментами, что приводит к нарушению функции фосфолипидных клеточных мембран. Комплекс соединений ацетальдегида с белками, в том числе с тубулином, вызывает изменения структуры микротрубочек гепатоцитов, образуя так называемый алкогольный гиалин, и способствует нарушению внутриклеточного транспорта, ретенции белков и воды, развитию баллонной дистрофии гепатоцитов.

Избыточное образование ацетальдегида и жирных кислот приводит к уменьшению активности митохондриальных ферментов, разобщению процессов окисления и фосфорилирования, снижению синтеза аденозинтрифосфата, а также усиливает синтез цитокинов (в частности, трансформирующего фактора роста – $TGF-\beta$). Последний способствует трансформации клеток Ито в фибробласты, которые продуцируют коллаген. Другим механизмом коллагенообразования является стимуляция клеток Купфера продуктами ПОЛ.

Наряду с этим в развитии АБП предполагается роль гена ангиотензиногена (АГТ) – белка, синтезирующегося в печени, и ангиотензина II. Установлен их профиброгенный эффект [5], обнаружено повышение уровня ангиотензина II плазмы крыс в зависимости от алкогольной мотивации [6].

В патогенезе АБП велика роль иммунных механизмов. Выявлены нарушения гуморального иммунитета: повышение уровня сывороточных иммуноглобулинов (преимущественно иммуноглобулина класса А), их отложение в стенке печеночных синусоидов, образование в низких титрах антиядерных и антигладкомышечных антител, а также антител к алкогольному гиалину и др.

Нарушение клеточного иммунитета связано с сенсибилизацией Т-клеток ацетальдегидом, влиянием иммунных комплексов, повышенным образованием цитотоксических Т-лимфоцитов. В результате взаимодействия иммунокомпетентных клеток высвобождаются провоспалительные

цитокины (в том числе и фактор некроза опухоли – $TNF-\alpha$) и индуцируемые им интерлейкины (IL-1, IL-2, IL-6, IL-8), что при участии активных форм кислорода и оксида азота приводит к повреждению различных клеток-мишеней, а в конечном итоге – к развитию полиорганной патологии.

Одновременно у больных, страдающих АБП, обнаруживают избыточный рост бактерий в тонкой кишке, что способствует увеличению синтеза эндотоксина – липополисахарида оболочки грамотрицательных микробов. При попадании в кровь портальной системы эндотоксин, наряду с другими отрицательными факторами (метаболиты ПОЛ), стимулирует активность купферовских клеток, синтез провоспалительных цитокинов, особенно $TNF-\alpha$, при активном влиянии которого усиливается развитие воспаления и фиброзирующих процессов в печени.

Целью терапии АБП является предотвращение формирования фиброза и цирроза печени (ингибирование воспаления и фиброза в ткани печени, снижение активности процессов ПОЛ и биохимических показателей, выведение токсических метаболитов, уменьшение эндотоксемии), улучшение качества жизни и лечение ассоциированных с АБП состояний (хронический холецистит, панкреатит, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки и др.). Тяжесть печеночной недостаточности тесно взаимосвязана с интенсивностью желтухи, гипергаммониемии. Источниками последней являются пищевые белки, кровь, изливающаяся в просвет пищеварительного тракта (чаще при кровотечении из варикозно-расширенных вен пищевода). Под влиянием пищеварительных соков и ферментов из белков образуется аммиак. В условиях нарушения дезинтоксикационной функции печени аммиак не подвергается разрушению и попадает в общий кровоток, оказывая токсическое действие на головной мозг. Степень тяжести печеночной недостаточности определяет выраженность нервно-психических расстройств. На ранних стадиях выявляют психическую депрессию или, наоборот, эйфорию, которые часто сменяют друг друга. Позднее происходят изменения неврологического статуса: нарушение координации движения, речи, заторможенность сознания. В финальной стадии болезни развивается коматозное состояние, тяжесть которого целесообразно определять по шкале Глазго.

Целью воздействия на эндогенную токсемию, связанную с бактериальным обсеменением тонкой кишки, целесообразно в программу лечения пациентов с алкогольным стеатозом печени, АБП включать применение пребиотиков, улучшающих метаболизм кишечных бактерий, а также антибактериальных препаратов, способных сдержи-

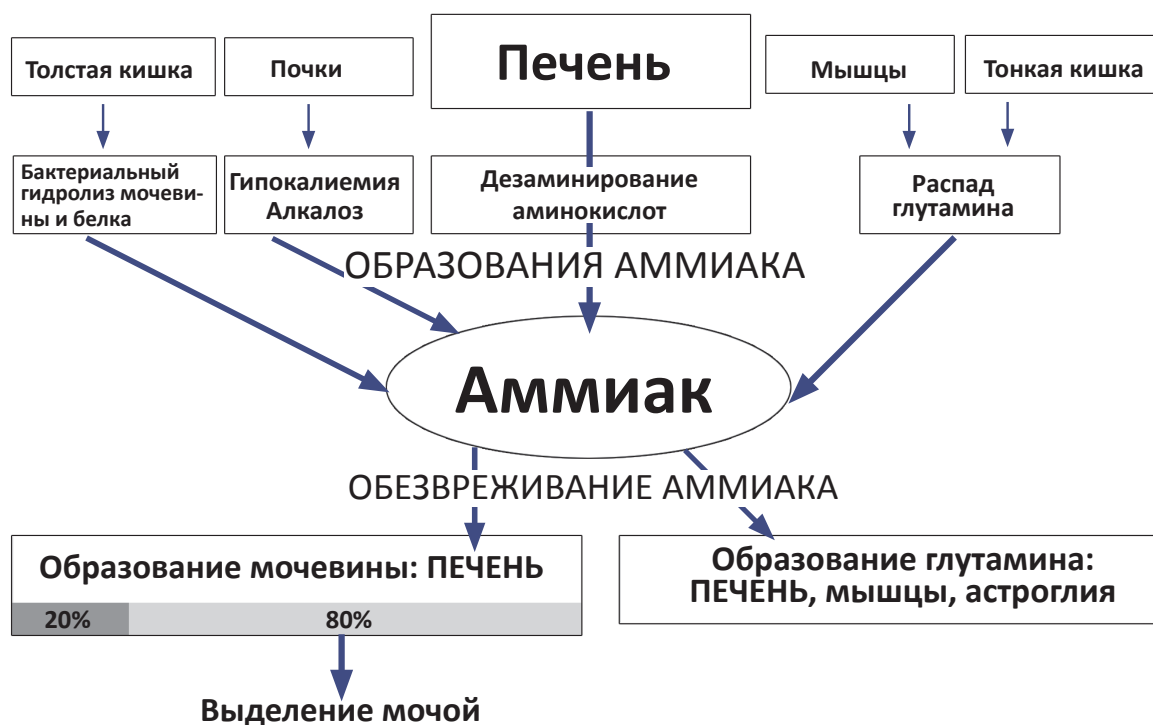


Рисунок 1. Схема обмена аммиака в норме

вать развитие колонизации ЖКТ патогенами. Под влиянием пребиотических препаратов у больных компенсированным ЦП алкогольной этиологии отмечено снижение избыточной бактериальной пролиферации в тонкой кишке, сопровождающееся уменьшением выраженности печеночной энцефалопатии.

Данные мета-анализа свидетельствуют, что лактулоза способна в значительной степени предотвращать выраженность алкогольной энцефалопатии у больных с алкогольным поражением печени.

Неабсорбируемый дисахарид-лактүлоза – начал применяться в лечении ПЭ с конца 60-х годов как безопасная альтернатива антибиотику неомицину.

На основании двух небольших РКИ, где в качестве контроля применяли неомицин, было сделано заключение, что эффективность лактулозы в лечении ПЭ не отличается от эффективности неомицина [7, 9]. Однако эффективность самого неомицина в лечении ПЭ никогда не была подтверждена. В 80-е годы в практику лечения ПЭ был введен другой синтетический дисахарид – лактитол. Его эффективность сравнивалась с эффективностью лактулозы. Дальнейшие исследования и мета-анализ показали, что лактитол и лактулоза одинаково эффективны в лечении ПЭ, при этом частота побочных эффектов (метеоризм, диарея, тошнота) была несколько ниже для лактитола. С 80-х годов неабсорбируемые дисахариды рассматривались как стандарт для лечения ПЭ.

Эти данные подтверждены в 2009 г. В ходе мета-анализа рандомизированных исследований рифаксими́на (неабсорбируемого деривата рифамицина) в сравнении с невсасывающимися дисахаридами (в частности, лактулозой) при лечении пациентов с печеночной энцефалопатией сравнивались положительные и отрицательные моменты указанных двух вариантов терапии.

Было идентифицировано 7 рандомизированных контролируемых исследований, из которых 5 исследований соответствовали критериям включения в мета-анализ (общее число включенных пациентов – 264).

В ходе проведенного мета-анализа не было выявлено существенных различий в улучшении у пациентов с печеночной энцефалопатией при использовании рифаксими́на и невсасывающихся дисахаридов (относительный риск (ОР) 1,08; 95% доверительный интервал (ДИ), 0,85-1,38; $p=0,53$). Показатель ОР составил 0,98 (95% ДИ, 0,85-1,13; $p=0,74$) для острой печеночной энцефалопатии ($n=157$) и 0,87 (95% ДИ, 0,40-1,88; $p=0,72$) для хронической энцефалопатии ($n=96$). Также не было выявлено достоверных различий влияния рифаксими́на и невсасывающихся дисахаридов на диарею (ОР=0,90; 95% ДИ 0,17-4,70; $p=0,90$), однако при использовании рифаксими́на достоверно реже отмечались боли в животе (ОР=0,28; 95% ДИ 0,08-0,95; $p=0,04$).

Таким образом, рифаксимин не превосходит невсасывающиеся дисахариды при лечении острой или хронической энцефалопатии как при

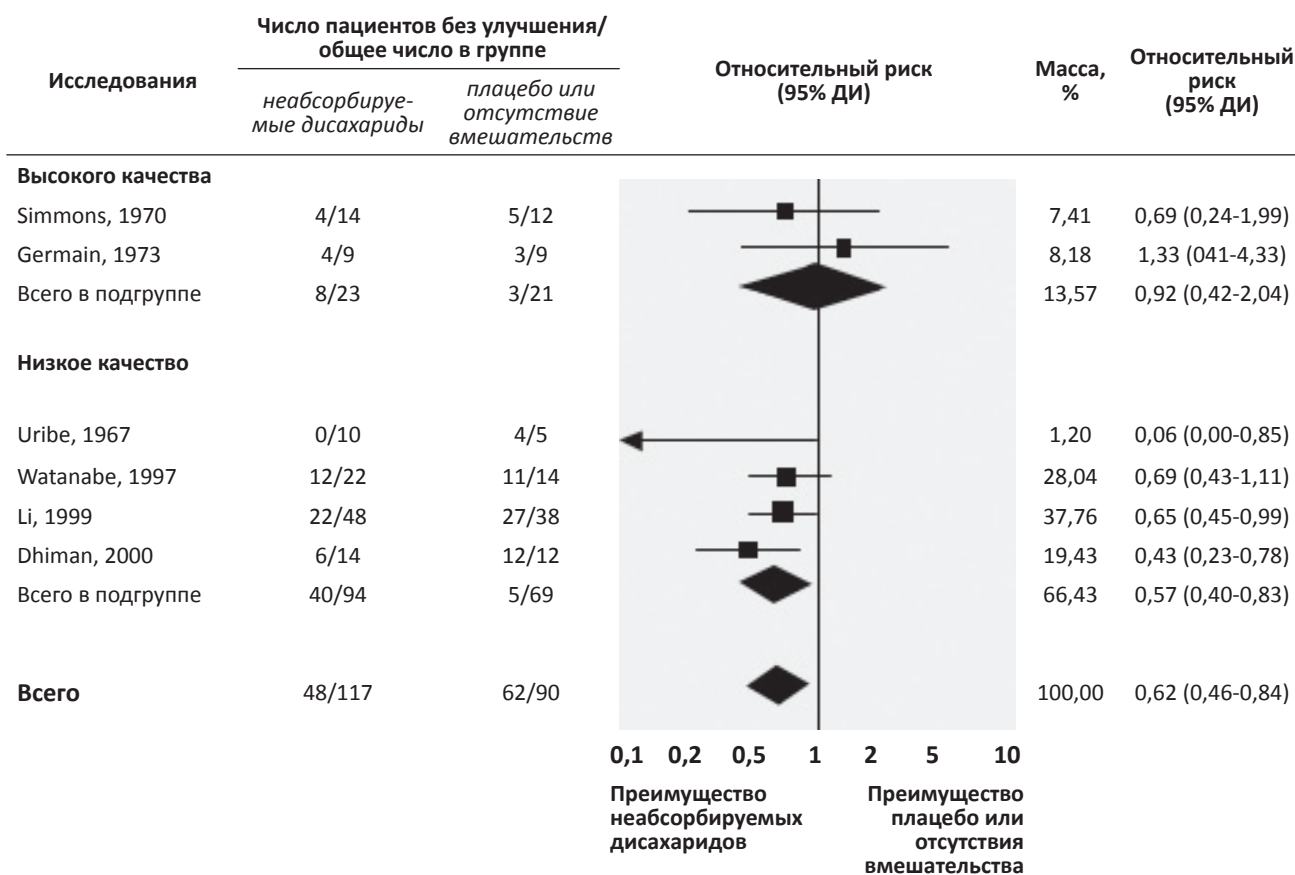


Рисунок 2. Сравнительная эффективность неабсорбируемых дисахаридов, плацебо и отсутствия вмешательства при ПЭ (модифицировано по B.Als-Nielsen, L.Gluud, C.Gluud, 2004).

использовании короткого курса, так и при длительном применении.

Кроме того, как выяснилось в ходе экспериментальных исследований (Козловский В.А., 2011) лактулоза, способна сама по себе уменьшать выраженность влияния этанола на развитие алкогольной интоксикации.

При изучении на животных длительность угнетения ЦНС в группе животных, получавших и не получавших лактулозу, достоверно отличалась. У животных, получавших лактулозу до острого отравления в дозе 500 мг/кг длительность бокового положения (т.е. наркотического сна) на 27% была меньше, чем у группы не леченных животных. Комбинация эталонного сорбента Энтеросгеля и лактулозы оказывала еще более значимое влияние на уменьшение выраженности алкогольного отравления.

Свойство лактулозы ускорять элиминацию ацетальдегида и этанола в крови и кишечнике при длительном применении известно с 2003 г. Этот механизм объясняется пребиотическим эффектом за счет нормализации колонизации микрофлоры кишечника, которая в состоянии продуцировать альдегид — и алкогольдегидрогеназу.

Однако, механизм действия лактулозы на сте-

пень острого отравления сложно объяснить ее стандартным пребиотическим действием. Вряд ли возможно предположить колонизацию микроорганизмов за 15 минут введения лактулозы. Вероятнее всего, возможен прямой механизм взаимодействия лактулозы с этанолом, или стимуляция ферментов семейства цитохромов под влиянием лактулозы.

Последнее предположение опровергается исследованиями Lhoste E.F (2001), показавшим отсутствие влияния лактулозы на систему цитохромов.

Если механизм алкогольпротекторного действия лактулозы в комбинации с Энтеросгелем понятен, то сам по себе впервые установленный антиалкогольный эффект лактулозы требует детального изучения.

Целесообразность применения лактулозы с сорбентами при состояниях, связанных с АПБ очевидна, поскольку сорбенты способны влиять на холестатический синдром. При сравнении эффективности сорбентов на выраженность холестаза, отдается предпочтение кремниевым сорбентам, в частности Энтеросгелю, который по данным Л.В. Мороз с соавт. (2006) превосходит другие сорбенты на выраженность холестаза при вирусном гепатите.

Роль энтеросорбентов при патологии гепатобиллиарной системы освещена во многих работах, в частности при АБП. При этом, по данным И.И. Кутько с соавт. (2012) назначение кремневых сорбентов существенно улучшает клиническое состояние пациентов.

Однако, в комбинированных сорбентах важно, чтобы не наблюдалось фармацевтического взаимодействия, поскольку в зависимости от ультраструктуры сорбента зависит основное его свойство – сорбционная активность.

Экспериментально установлено, что лактулоза, применяемая в сочетании с Энтеросгелем (**ЛактоБиоЭнтеросгель**) не влияет на его сорбционную активность (3,6 у.ед vs 3,2 у.ед), определяемую по красителям, а также не изменяет pH.

Целесообразность такого комбинированного применения подтверждается эффективностью как лактулозы, так и Энтеросгеля в терапии дисбактериоза, представляющего важный патогенетический механизм в развитии осложнений АБП.

Литература

1. Ивашкин В.Т., Маевская М.В. Алкогольно-вирусные заболевания печени. М.: Литтерра, 2007. 160 с.
2. Stickl F., Osterreicher C. The role of genetic polymorphisms in alcoholic liver disease // *Alcohol and Alcoholism*. 2006; 41(3): 209-222.
3. Zima T. Metabolism and toxic effects of ethanol // *Ceska a slovenska gastroenterol a hepatol*. 2006; 60(1): 61-62.
4. Bataller R., North K., Brenner D. Genetic polymorphisms and the progression of liver fibrosis: a critical appraisal // *Hepatology*. 2003; 37(3): 493-503.
5. Русакова О.С., Гармаш И.В., Гуцин А.Е. и др. Алкогольный цирроз печени и генетический полиморфизм алкогольдегидрогеназы (АДГ2) и ангиотензиногена (T174M, M235T) // *Клиническая фармакология и терапия*. 2006. № 5. С. 31-33.
6. Котов А.В., Толпыго С.М., Певцова Е.И., Обухова М.Ф. Алкогольная мотивация у крыс: дифференцированное участие ангиотензинов // *Экспериментальная наркология*. 2004. № 6. С. 37-44.
7. Огурцов П.П., Нужный В.П. Экспресс-диагностика (скрининг) хронической алкогольной интоксикации у больных соматического профиля // *Клиническая фармакология и терапия*. 2001. № 1. С. 34-39.
8. Ивашкин В.Т., Буверов А.О. Токсический гепатит, вызванный отравлением суррогатами алкоголя // *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2007. № 1. С. 4-8.
9. Dunn W., Jamil L.H., Brown L.S. et al. MELD accurately predicts mortality in patients with alcoholic hepatitis // *Hepatology*. 2005; 41(2): 353-358.
10. Махов В.М. Системная патология органов пищеварения алкогольного генеза // *Росс. Мед. Журн., в прилож. «Болезни органов пищеварения»*. 2006. № 1. С. 5-13.
11. Achord J.L. Review and treatment of alcoholic hepatitis: a metaanalysis adjusting for confounding variables // *Gut*. 1995; 37: 1138-1145.
12. Буверов А.О., Маевская М.В., Ивашкин В. Т. Дифференцированный подход к лечению алкогольных поражений печени // *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2005. № 5. С. 4-9.
13. Otake H. Diagnostic problems of clinical criteria for liver cirrhosis – from a view point of laparoscopy // *Gastroenterol*. 2000; 31: 165-174.
14. Хазанов А.И. Важная проблема современности – алкогольная болезнь печени // *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2003. № 3. С. 13-20.
15. Шапошникова Н.А., Дроздов В.Н., Петраков А.В., Ильченко Л.Ю. Дефицит цинка и печеночная энцефалопатия у больных циррозом печени // *Гастроэнтерол. межведомств. сб. / под ред. Ю.О. Филиппова*. Днепропетровск, 2007. Вып. 38. С. 191-196.
16. Maddrey W., Bronbaek M., Bedine M. et al. Corticosteroid therapy of alcoholic hepatitis // *Gastroenterol*. 1978; 75: 193-199.
17. Day C. Alcoholic liver diseases // *Ceska a slovenska gastroenterol. a hepatol*. 2006; 60(1): 67-70.
18. Tilg H., Jalan R., Kaser A. et al. Anti-tumor necrosis factor-alpha monoclonal antibody therapy in severe alcoholic hepatitis // *Hepatology*. 2003; 38: 419-425.
19. Spahr L., Rubbia-Brandt I., Frossard J.-L. et al. Combination of steroids with ifliximab or placebo in severe alcoholic hepatitis: a randomized controlled pilot study // *Hepatology*. 2002; 37: 448-455.
20. Naveau S., Chollet-Martin S., Dharancy P. et al. A double-blind randomized controlled trial of ifliximab associated with prednisolone in acute alcoholic hepatitis // *Hepatology*. 2004; 39: 1390-1397.
21. Acrivadiase, Bolta R., Briggs W. et al. Pentoxifylline improves short-term survival in severe acute alcoholic hepatitis: a double-blind, placebo-controlled trial // *Gastroenterol*. 2000; 119: 1637-1648.
22. Ильченко Л.Ю., Топчиева О.Н., Винницкая Е.В. и др. Клинические аспекты энцефалопатии у больных хроническими заболеваниями печени. *Consilium medicum*, в прилож. «Гастроэнтерология». 2007. № 1. С. 23-28.
23. Lucey M. Is liver transplantation an appropriate treatment for alcoholic hepatitis? // *Hepatology*. 2002; 36: 829-831.
24. O'Shea R., McCullough A. J. Steroids or cocktails for alcoholic hepatitis // *Hepatology*. 2006; 44: 633-636.
25. Богомолов П.О., Петраков А.В., Кузьмина О.С. Коррекция печеночной энцефалопатии: патофизиологические основы применения пребиотиков // *Трудный пациент*. 2006. № 7. С. 37-40. ■

ЗАТВЕРДЖЕНО
Наказ МОЗ України
від 28.12.2009 № 1051

КВАЛІФІКАЦІЙНА ХАРАКТЕРИСТИКА СПЕЦІАЛІСТА ЗІ СПЕЦІАЛЬНОСТІ «ГАСТРОЕНТЕРОЛОГІЯ»

I. Лікар-гастроентеролог повинен знати й уміти:

1. Загальні питання організації охорони здоров'я

Основи законодавства охорони здоров'я та директивні документи, які визначають діяльність органів та установ охорони здоров'я.

Загальні питання організації терапевтичної та гастроентерологічної допомоги в країні, роботу лікарень та поліклінік, організацію роботи швидкої та невідкладної допомоги.

Організацію роботи закладу охорони здоров'я, де працює; взаємозв'язок у роботі відділень, кабінетів та лабораторій.

Показники стану здоров'я населення, структуру гастроентерологічної захворюваності, показники ефективності лікування хворих на гастроентерологічні захворювання.

Обліково-звітну документацію діяльності стаціонару та поліклініки; статистичні методи оцінки показників цієї діяльності.

Організацію роботи ендоскопічних кабінетів та кабінетів ультразвукових досліджень.

Організацію роботи служби інтенсивної терапії та реанімації, де проходять лікування гастроентерологічні хворі.

Контингенти хворих, що потребують стаціонарного та амбулаторного лікування.

Питання експертизи працездатності, організації медико-соціальної експертизи.

Організацію диспансеризації, аналіз її ефективності, диспансерне спостереження за хворими гастроентерологічного профілю.

2. Основи медичних знань

Анатомічну будову органів травлення.

Основні питання нормальної та патологічної фізіології органів і систем людини, взаємозв'язок функціональних систем організму та рівні їх регуляції.

Причини виникнення патологічних процесів у організмі, механізми їх розвитку та клінічного прояву.

Основи біостатистики та клінічної епідеміології.

Генетичні, імунологічні основи патології в гастроентерологічній клініці.

Основи водно-електролітного мінерального обміну, кислотно-лужний баланс, можливі типи їх порушень і принципи корекції.

Показники гемостазу в нормі та при патології.

Клінічну симптоматику та патогенез основних захворювань системи травлення, методи їх профілактики, діагностики та лікування.

Загальні, функціональні та спеціальні методи дослідження, що застосовуються в гастроентерології.

Алгоритми (стандарты) діагностики та лікування гастроентерологічних захворювань.

Диференціальну діагностику та обґрунтування клінічного діагнозу, схему, план і тактику ведення та лікування хворих з гастроентерологічною патологією.

Основи раціонального харчування здорової та хворої людини, принципи дієтотерапії у хворих з гастроентерологічною патологією, реабілітаційні засоби.

Основи фармакотерапії в гастроентерологічній клініці, механізм дії основних лікарських засобів, ускладнення, спричинені використанням ліків, особливості дії лікарських засобів, основи фітотерапії.

Методи фізіотерапії, лікувальної фізкультури, психотерапії, голкорексфлексотерапії, показання та протипоказання до санаторно-курортного лікування, лікувальну дію мінеральних вод.

3. Невідкладні стани в гастроентерології

Гостра дисфагія. Верхня та нижня гастроінтестинальна кровотеча. Гострий абдомінальний біль. Гостра кишкова непрохідність. Гостра печінкова недостатність. Гостра діарея. Гіпоглікемічна та діабетична кома. Уремія.

4. Діагностику та лікування таких захворювань і станів

Хвороби стравоходу: функціональні захворювання стравоходу, гастроезофагеальна рефлюксна хвороба та езофагіти, пептична виразка та стриктури стравоходу, стравохід Барета, діафрагмальні грижі, ахалазія кардії, дивертикул стравоходу.

Хвороби шлунка та 12-палої кишки: необстежена диспепсія, функціональна диспепсія та інші функціональні гастродуоденальні розлади, хронічний гастрит, дуоденіт, виразкова хвороба шлунка та 12-палої кишки, НПЗП-гастропатії, симптоматичні гастродуоденальні виразки, постгастрорезекційні та постваготомні розлади.

Хвороби печінки: хронічний гепатит, цироз печінки, алкогольні ураження печінки, хвороба Вільсона-Коновалова, доброякісні гіпербілірубінемії, хронічні хвороби судин печінки, полікістоз та ехінококоз, ураження печінки при хворобах внутрішніх органів.

Хвороби жовчного міхура і жовчовивідних шляхів: дисфункції жовчного міхура та сфінктера Одді, гострий та хронічний холецистит, холестероз жовчного міхура, жовчекам'яна хвороба, гострий та хронічний холангіт, постхолецистектомічний синдром.

Хвороби підшлункової залози: гострий та хронічний панкреатит, камені та кісти підшлункової залози, муковісцидоз, зовнішньосекреторна недостатність підшлункової залози.

Хвороби кишечника: функціональні захворювання тонкої кишки, гострий ентерит, хронічні ентеропатії, целіакія.

Лактазна недостатність.

Синдром подразненої кишки та інші функціональні захворювання товстої кишки.

Неспецифічний виразковий коліт та хвороба Крона. Інші коліти.

Захворювання прямої кишки та заднього проходу.

Доброякісні та злоякісні пухлини органів травлення: рак стравоходу, доброякісні та злоякісні пухлини шлунка, рак підшлункової залози, доброякісні та злоякісні пухлини печінки, пухлини фатерова соска, жовчного міхура та жовчних ходів.

5. Суміжну патологію

Гостра серцева та дихальна недостатність. Гострі хірургічні захворювання. Коматозні стани. Гострі інтоксикації та отруєння. Харчові токсикоінфекції (ботулізм тощо, сальмонельоз, ієрсиніоз, ешерихіоз, амебіоз, дизентерія, лямбліоз, холера). Вірусні захворювання печінки. Паразитози (нематодози, опісторхоз, трематодоз, токсокароз). ВІЛ-інфекція та органи травлення. Гастроентерологічні прояви при ендокринних захворюваннях та метаболічних розладах. Харчова алергія та непереносимість. Радіаційні ушкодження органів травлення. Гастроентерологічна патологія при психосоматичних захворюваннях.

6. Клінічну інтерпретацію даних додаткових методів дослідження

Даних морфологічного та біологічного дослідження крові, сечі, екскрементів, шлункового соку, дуоденального вмісту, плеврального ексудату, асцитичної рідини.

Даних морфологічного дослідження біоптатів слизових оболонок та печінки.

Даних ендоскопічного обстеження шлунка та кишечника.

Даних ультразвукового обстеження ОЧП.

Характеру та тяжкості порушень водно-електролітного, вуглеводного, жирового та білкового обміну, кислотно-лужного балансу, основного обміну.

Показників коагулограми; даних рентгеноскопії та рентгенографії органів грудної клітки та черевної порожнини; даних електрокардіографії, функціонального обстеження шлунково-кишкового каналу (шлунковий сік, жовч, підшлунковий сік, кишковий вміст); даних кліренсу сечі та функціональних проб нирок.

7. Клінічні обстеження та маніпуляції

Пальпація живота (поверхнева, глибока, ковзаючи - за Образцовим-Стражеском).

Визначення положення шлунка.

Визначення розмірів печінки.

Пальпація підшлункової залози.

Пальцеве обстеження прямої кишки.

Техніка виконання ректосигмоскопії.

Техніка виконання інтрагастральної та інтрастравохідної рН-метрії.
 Техніка виконання езофагогастродуоденоскопії.
 Ультразвукове дослідження органів черевної порожнини.
 Промивання шлунка.
 Дуоденальне зондування.
 Венепункція, краплинна інфузія ліків, визначення груп крові, гемотрансфузія.
 Штучне дихання.
 Закритий масаж серця.
 Зупинка кровотечі.
 Імобілізація кінцівки при транспортуванні.
 Запис електрокардіограми.
 Визначення артеріального та венозного тиску.
 Накладання пов'язки на рану.
 Трахеотомія.

II. Лікар-гастроентеролог II кваліфікаційної категорії

Поряд із вищезазначеним повинен знати і вміти:

Консультувати хворих із метою проведення диференціальної діагностики захворювань органів травлення, призначити спеціальні методи дослідження, розробляти схеми лікування та план ведення хворого.
 Проводити пункцію плевральної та черевної порожнини.
 Самостійно проводити інтрагастральну та інтрастравохідну рН-метрії.
 Самостійно проводити ректосигмоскопію.
 Знати техніку проведення езофагогастродуоденоскопії (повинен здати екзамен на ендоскопічному тренажері).

III. Лікар-гастроентеролог I кваліфікаційної категорії

Поряд із вищезазначеним повинен знати й уміти:

Організацію проведення щорічної диспансеризації.
 Обліково-звітну документацію діяльності гастроентерологічного відділу, кабінету, статистичні методи оцінки показників цієї діяльності, економічні аспекти діяльності гастроентерологічного стаціонару, кабінету.
 Показники роботи гастроентерологічного відділу (кабінету) з основних нозологічних форм, аналіз ускладнень, їх причин, аналіз летальності, статистична обробка одержаних даних, розробка засобів профілактики.
 Складання плану роботи та звіту відділення, кабінету, структури та графіку особистої роботи.
 Організацію інтенсивної терапії та реанімації в гастроентерологічній клініці.
 Систематично вивчати науково-практичні публікації зі своєї спеціальності.
 Самостійно проводити ректосигмоскопію та езофагогастродуоденоскопію.

IV. Лікар-гастроентеролог вищої кваліфікаційної категорії

Поряд із вищезазначеним повинен знати й уміти:

Принципи організації скринінгових обстежень великих контингентів населення.
 Організацію клінічних випробувань лікувальних препаратів.
 Самостійно проводити ендоскопічні хірургічні маніпуляції для зупинки кровотеч зі стравоходу та гастродуоденальної зони.
 Самостійно проводити пункційну біопсію печінки під контролем УЗД.

**Директор Департаменту
розвитку медичної допомоги**

М.П. Жданова

О.М. Гуріна
А.В. Громович

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

ПОШИРЕНІСТЬ ОЖИРІННЯ ЯК ЧИННИК РИЗИКУ СОМАТИЧНОЇ ПАТОЛОГІЇ СЕРЕД ПІДЛІТКІВ

Резюме

Ожиріння – актуальна проблема, яка стрімко прогресує серед дорослого населення. У статті наведено результати дослідження поширеності ожиріння в підлітків як чинник ризику для соматичної патології.

Ключові слова

Індекс маси тіла (ІМТ), підлітки, ожиріння, чинник ризику.

Вступ

Одним із головних напрямків розвитку охорони здоров'я в теперішній час є формування ефективних заходів профілактики серцево-судинних захворювань, на частку яких припадає найвищий відсоток причин інвалідності та смертності серед населення світу [2, 4].

Натепер жоден із чинників, що визначає стан здоров'я населення, неможливо визнати задовільним. Тому збереження та зміцнення здоров'я, профілактика захворювань – актуальна комплексна проблема [9].

Вплив на людину чинників ризику хронічних неінфекційних захворювань сприяє розвитку захворюваності, призводить до передчасної смерті. Підлітковий вік є одним із найбільш несприятливих періодів для виникнення порушень стану здоров'я, формуючись у дитячому та підлітковому віці чинники ризику продовжують діяти і в зрілому віці [7].

Ожиріння є найпоширенішим метаболічним захворюванням у світі, що зростає зі швидкістю епідемії як у розвинутих країнах, так і в країнах, що розвиваються, і, що вражає, не лише серед дорослих, але й серед дітей та підлітків [10].

За результатами досліджень у різних країнах, від 3,8 до 20% дітей страждають від надлишкової маси тіла. Американськими вченими під час вивчення поширеності ожиріння в осіб до 35 років прогнозується збільшення поширеності ожиріння до 2020 року на 30-37% серед чоловіків і від 34 до 44% у жінок [13].

В Україні 30% населення має надлишкову масу тіла. У структурі хвороб ендокринної системи серед дітей і підлітків України ожиріння становить 11,1%. Захворюваність на ожиріння та його по-

ширеність серед дітей за останні 30 років збільшилось у 3 рази, відсоток підлітків віком 12-19 років, які страждали ожирінням, збільшився з 5% до 18% за той же період [13]. Надлишкова вага та ожиріння призводять до розвитку соматичної патології: гіпертонічної хвороби, цукрового діабету 2-го типу, ішемічної хвороби серця тощо. Ці захворювання разом спричиняють смерть 1 млн людей щороку [3,10].

В Україні раннє виявлення, лікування та, особливо, профілактика артеріальної гіпертензії в дітей натепер перебувають на дуже низькому рівні. Як правило, АГ діагностується в осіб працездатного віку, коли формуються судинні ускладнення, що вимагають регулярного медикаментозного лікування, а профілактичні заходи при цьому є не ефективними [5].

Тому профілактичні заходи серед підлітків, що спрямовані на чинники ризику, можуть мати довгострокові наслідки для здоров'я та благополуччя, а також більші медичні, соціальні та економічні ефекти, ніж лікування АГ у дорослих [1, 10, 14].

Мета роботи – оцінити поширеність ожиріння серед підлітків (дітей старшого шкільного віку) в умовах загальноосвітньої школи великого міста (на прикладі міста Києва) шляхом визначення ІМТ, а також визначити соціальний ризик супутніх захворювань, зокрема, ризик серцево-судинних захворювань.

Об'єкт і методи дослідження

У ході проведеної роботи для досягнення поставленої мети було обстежено 149 дітей загальної освітньої школи Шевченківського району м. Києва віком від 15 до 17 років (1994-1996 років народження) в умовах звичайного перебування в школі.

Таблиця 1. Розподіл підлітків за статтю та віком

Рік народження	Усього		Хлопці		Дівчата	
	Абс.	Відн. (%)	Абс.	Відн. (%)	Абс.	Відн. (%)
1994	66	44,3	40	60,6	26	39,4
1995	47	31,5	27	57,4	20	42,6
1996	36	24,2	15	41,7	21	58,3
Усього	149	100	82	55	67	45

Обрана категорія дітей належить до категорії підлітки, діти старшого шкільного віку.

За віковою категорією та статеву приналежністю підлітки розділились таким чином (табл. 1).

Серед обстежених група хлопців виявилась більшою на 10% (хлопців – 55%, дівчат – 45%).

У своїй віковій групі підлітки в розподілі за статеву ознакою майже не відрізнялись, лише в групі 1994 року народження хлопців більше на 21,2% від дівчат.

Найбільш доступними та простими методами оцінки ризику розвитку асоційованих із надлишковою вагою тіла й ожирінням захворювань є визначення індексу маси тіла та окружності живота.

Із метою визначення індексу маси тіла (ІМТ) проводили антропометричні вимірювання: ви-

мірювання зросту тіла та визначення маси тіла. Для розрахунку ІМТ використовують формулу рекомендовану ВООЗ:

$$I = \frac{m}{h^2}$$

де m – маса тіла в кілограмах,

h – зріст у метрах, одиниці виміру – $\text{кг}/\text{м}^2$.

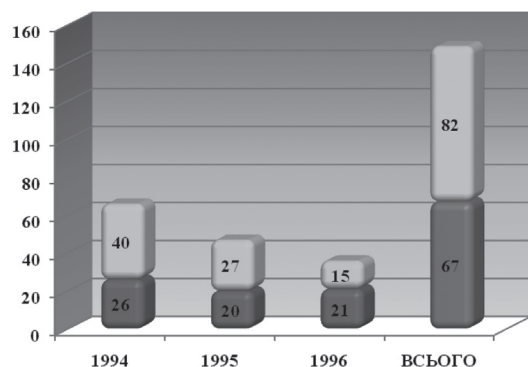
Підлітки за ІМТ та окружністю талії розподілились таким чином (табл. 4).

Результати

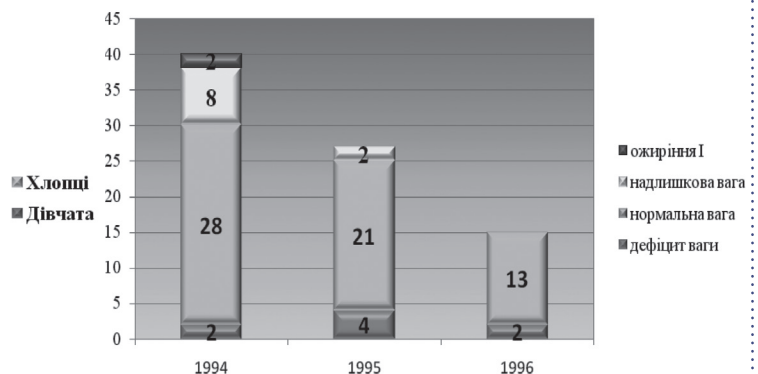
Проведений аналіз розповсюдженості надмірної ваги тіла (ожиріння) як одного з чинників ризику соматичної патології наведено в табл. 5.

У результаті аналізу ІМТ у групі підлітків 1994 року народження серед хлопців надмірна вага визначалась у 20%, ожиріння I ступеня – у 5%, серед хлопців 1995 року народження надмірна вага тіла спостерігалась у 7,4%. Серед дівчат 1994 року народження надмірна вага виявлена у 15,4%, у групі 1996 року народження – у 19,1%.

Отже, збільшений ІМТ серед хлопців виявлено



Діаграма 1.
Віковий та статевий розподіл підлітків



Діаграма 2.
Структура індексу маси тіла у хлопців

Таблиця 2. Класифікація ожиріння за ІМТ і соціальний ризик супутніх захворювань (ВООЗ, 1997)

Типи ожиріння	ІМТ, $\text{кг}/\text{м}^2$	Ризик супутніх захворювань
Дефіцит маси тіла	15,0-18,5	Є ризик захворювань
Нормальна маса тіла	18,5-24,5	Звичайний
Надлишкова маса тіла	25,0-29,9	Підвищений
Ожиріння I ступеня	30,0-34,9	Високий
Ожиріння II ступеня	35,0-39,9	Дуже високий
Ожиріння III ступеня	>40	Надзвичайно високий

Таблиця 3. Окружність талії та соціальний ризик розвитку метаболічних ускладнень (ВООЗ, 1997)

Стать	Збільшений показник, см	Високий показник, см
Чоловіки	≥ 94	≥ 102
Жінки	≥ 80	≥ 88

Таблиця 4. Розподіл підлітків за статтю, віком, ІМТ та окружністю талії

Вікова група	1994			1995			1996		
	Дівчата	Хлопці	Усього	Дівчата	Хлопці	Усього	Дівчата	Хлопці	Усього
ІМТ	21,77 $\pm$ 4,26	20,69 $\pm$ 2,70	21,31 $\pm$ 3,69	20,70 $\pm$ 2,59	19,98 $\pm$ 2,27	20,39 $\pm$ 2,46	18,62 $\pm$ 2,3	20,91 $\pm$ 3,05	20,06 $\pm$ 2,98
Окруж. талії, см	69,81 $\pm$ 14,4	63,96 $\pm$ 6,42	68,18 $\pm$ 11,78	71,08 $\pm$ 5,31	66,1 $\pm$ 6,34	68,59 $\pm$ 5,82	65,46 $\pm$ 7,34	67,19 $\pm$ 6,84	66,52 $\pm$ 6,98

Таблиця 5. Розповсюдженість надмірної ваги тіла за ІМТ серед дівчат та хлопців 1994-1996 року народження

ІМТ	1994				1995				1996			
	Хлопці (n=40)		Дівчата (n=26)		Хлопці (n=27)		Дівчата (n=20)		Хлопці (n=15)		Дівчата (n=21)	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
<18	2	5	1	3,8	4	14,8	3	15	2	13,3	2	9,5
18,5-24,5	28	70	21	80,8	21	77,8	15	75	13	86,7	15	71,4
25-29,9	8	20	4	15,4	2	7,4	2	15	-	-	4	19,1
30-34,9	2	5	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
>40	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

у 12% (із них ожиріння I ступеня спостерігалось у 2%, надмірна вага тіла у 12%); серед дівчат – 15%.

Висновки

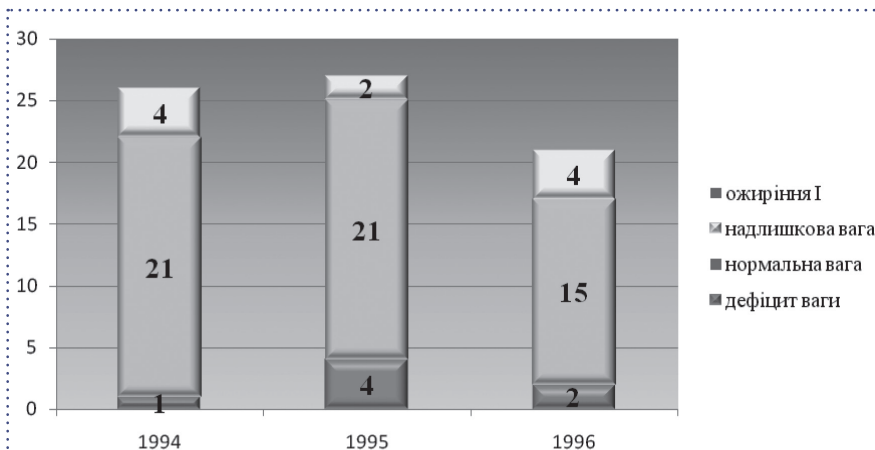
У результаті вивчення показників ІМТ та окружності талії в підлітків загальної освітньої школи м. Києва ви-

явлені порушення маси тіла. Проведений аналіз розповсюдженості надмірної маси тіла серед дітей старшого шкільного віку доводить, що вже в 15-17 років стає актуальним питання надмірної ваги тіла (ожиріння) серед підлітків. При цьому в обстеженій групі поширеність надмірної маси тіла та ожиріння I ступеня переважає серед хлопців віком 17 років. Необхідно з'ясувати, чи являється порушення ваги тіла в підлітковому віці прогностич-

ною ознакою артеріальної гіпертензії в дорослому віці, чи розцінювати такі зміни як модифікований чинник ризику артеріальної гіпертензії в підлітків.

В умовах, що склались, необхідне подальше дослідження цієї проблеми, пошук найбільш ефективних та прийнятних заходів профілактики.

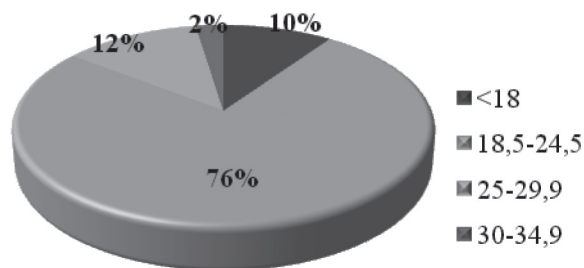
Діаграма 3.
Структура індексу маси тіла в дівчат



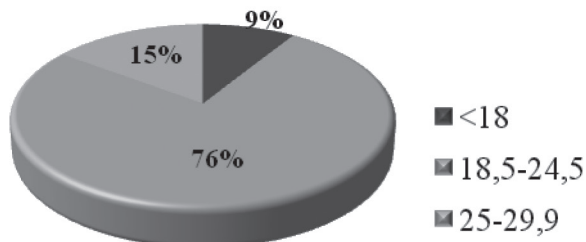
Таблиця 6. Поширеність ожиріння серед підлітків

ІМТ	Хлопці (n=82)		Дівчата (n=67)		Загальна (n=149)	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
<18	8	9,76	6	8,96	14	9,40
18,5-24,5	62	75,6	51	76,12	113	75,84
25-29,9	10	12,2	10	14,92	20	13,42
30-34,9	2	2,44	-	-	2	1,34
35-39,9	-	-	-	-	-	-
>40	-	-	-	-	-	-

Структура розподілу
хлопців залежно від ІМТ



Структура розподілу
дівчат залежно від ІМТ



Діаграма 4.
Структура розподілу підлітків за ІМТ та статтю

Література

1. Александров А.А. Основные факторы риска сердечно - сосудистых заболеваний у детей и подростков и возможности их профилактики: Дис. д-ра мед.наук. — М. — 1991.
2. Амлаев К.Р., Францева В.О., Трегубова Т.Н., Миронович В.Н. Профилактика табакокурения у подростков: некоторые итоги. Профилактика заболеваний и укрепление здоровья, 1, 2006. — С. 39-41.
3. Дедов И.И. Детская эндокринология. — М.: Медицина, 2006. — С. 599-619.
4. Евсеева М.Е., Сергеева О.В., Никулина Г.П. Батурина. Профилактика заболеваний и укрепление здоровья, 3, 2008, с.40-43.
5. Леонтьева И.В. Современные подходы к диагностике, профилактике и лечению артериальной гипертензии у детей. Вестник аритмологии №18, 2000, с.24-25.
6. Мітченко О.І. Ожиріння як фактор ризику розвитку серцево-судинних захворювань // Нова медицина. — 2006. — № 3. — С. 24-29.
7. Пархоменко Л.К. Медико-социальные проблемы сохранения здоровья подростков в Украине.1(1)2006/Организация здравоохранения.
8. Порядков Ю.И., Чурилов Л.П., Чернова Л.А., Бельзов А.Ю. Ожирение у подростков.— СПб.: Элби-спб., 2003. — 216 с.
9. Тиммербулатов И.Ф., Зулькарнаев Т.Р. и др. К вопросу оценки некоторых медико-гигиенических характеристик родителей в свете профилактики пограничных психических расстройств у детей. — Профилактика заболеваний и укрепление здоровья, 4, 2008. — С. 31-33.
10. Яцковская Н.М. Патологіологічні передумови виникнення ожиріння. Лікаря-практику. — № 4(16). — 2009.
11. Daniels S.R., Arnett D.K., Eckel R.H. et al. Overweight in children and adolescents: pathophysiology, consequences, prevention, and treatment. Circulation 2005; 111; 1999-2002.
12. Freedman D.S., Dietz W.H., Stinivasan S.R., Barenson G.S. The relation of overweight to cardiovascular risk factors among children and adolescents: the Bogalusa Heart Study // Pediatrics. — 1999. — Vol. 327. — P. 1175-1182.
13. Hainer Voejtch. Ожиріння — епідемія XXI століття: сучасний погляд на проблему. Прага./В.В.Таранчук./Лікаря-практику.-№4(16).-2009.
14. National Center for Health Statistics. Health, United States, 2010: With Special Features on Death and Dying. Hyattsville, MD; U.S. Department of Health and Human Services; 2011.
15. Kirsten Bibbins-Domingo, Ph.D., M.D., Pamela Coxson, Ph.D., Mark J. Pletcher, M.D., M.P.H., James Lightwood, Ph.D., and Lee Goldman, M.D., M.P.H. Adolescent Overweight and Future Adult Coronary Heart Disease / N Engl J Med 2007; 357:2371-2379December 6, 2007.

THE PREVALENCE OF OBESITY AS A RISK FACTOR FOR SOMATIC PATHOLOGY AMONG ADOLESCENTS

O.M. Girina, A.V. Gromovich

Summary

Obesity — an urgent problem, which is rapidly progressing in the adult population. The article presents the results of a study of prevalence of obesity in adolescents as a risk factor for somatic pathology.

Key words

Body mass index, adolescents, obesity, a risk factor.

Уважаемые коллеги!

Компания «LAVconsult» приглашает Вас принять участие в 1-й Всеукраинской специализированной конференции-практикуме **«Госпитальные продажи в Украине»**, которая состоится **9 ноября 2012 года в г. Киеве** в формате интерактивного диалога и посвящена вопросам эффективности госпитальных продаж в Украине.

Профессиональная аудитория данной конференции ведет специальный разговор с помощью практических кейсов и наглядных примеров о том, как эффективно построить работу: КАМа, регионального менеджера, Field force менеджера в сфере госпитальных продаж. В качестве докладчиков будут выступать ведущие игроки госпитального рынка Украины — производители, представители иностранных компаний, дистрибьюторы, руководители ЛПУ, страховых компаний.

Живая дискуссия в среде коллег-конкурентов и экспертов даст результативные ответы на проблемные вопросы и волнующие темы.

Целевая аудитория конференции: руководители направлений госпитальных продаж, Field force менеджеры, менеджеры по работе с ключевыми клиентами, региональные менеджеры, продакт-менеджеры, отвечающие за госпитальные препараты.

По вопросам оформления участия в конференции-практикуме обращаться:
Компания «LAVconsult», тел.: (044) 425-17-20, факс: (044) 425-08-11.
Коммерческий директор — Виктор Литвиненко, +38 (067) 65-64-105
e-mail: lavconsult.viktor@gmail.com



ПРОТОКОЛ ДІАГНОСТИКИ ТА ЛІКУВАННЯ ФУНКЦІОНАЛЬНИХ ГАСТРОІНТЕСТИНАЛЬНИХ РОЗЛАДІВ У ДІТЕЙ*

Визначення: Функціональні гастроінтестинальні розлади (ФГР) – це порушення функції органів травлення, які пов'язані зі зміною їхньої регуляції та супроводжуються різноманітною комбінацією гастроінтестинальних симптомів без структурних або біохімічних порушень.

Класифікація. Відповідно до прийнятої класифікації та нових критеріїв діагностики ФГР у дітей (Римські критерії діагностики III), табл. 1, ФГР у дітей було розподілено на дві групи: G і H. До групи G включено ФГР, які спостерігаються в новонароджених і дітей раннього віку, а до групи H – ФГР, які зустрічаються в дітей і підлітків.

Таблиця 1. Класифікація функціональних гастроінтестинальних розладів у дітей

G. Дитячі функціональні гастроінтестинальні розлади:

Новонароджені/Діти раннього віку

- G1. Регургітація в немовлят (Infant Regurgitation або дитяча регургітація)
- G2. Синдром румінації в немовлят (Infant Rumination Syndrome)
- G3. Синдром циклічної блювоти (Cyclic Vomiting Syndrome)
- G4. Кольки в немовлят (або малюкові кольки – Infant Colic)
- G5. Функціональна діарея (Functional Diarrhea)
- G6. Дишезія в немовлят (дитяча дишезія – Infant Dyschezia)
- G7. Функціональний запор (Functional Constipation)

H. Дитячі функціональні гастроінтестинальні розлади:

Діти/Підлітки

- H1. Блювота й аерофагія (Vomiting and Aerophagia)
- H1a. Синдром румінації в підлітків (Adolescent Rumination Syndrome)
- H1b. Синдром циклічної блювоти (Cyclic Vomiting Syndrome)
- H1c. Аерофагія (Aerophagia)
- H2. Абдомінальний біль, пов'язаний із функціональними гастродуоденальними розладами (Abdominal Pain-related FGIDs)
- H2a. Функціональна диспепсія (Functional Dyspepsia)
- H2b. Синдром подразненого кишечника (Irritable Bowel Syndrome)
- H2c. Абдомінальна мігрень (Abdominal Migraine)
- H2d. Дитячий функціональний абдомінальний біль (Childhood Functional Abdominal Pain)
- H2d1. Синдром дитячого функціонального абдомінального болю (Childhood Functional Abdominal Pain Syndrome)
- H3. Запор і нетримання калу (Constipation and Incontinence)
- H3a. Функціональний запор (Functional Constipation)
- H3b. Нетримання калу (Non-Retentive Fecal Incontinence)

СИНДРОМ РУМІНАЦІЇ

Шифр МКХ-10 P92.1; F98.2

Визначення. РУМІНАЦІЯ – це постійна регургітація недавно з'їденої їжі, яку дитина знову пережовує й повторно ковтає, але при цьому відсутні ознаки якого-небудь явного органічного захворювання. Розрізняють синдром румінації в немовлят і підлітків.

Синдром румінації в немовлят характеризується періодичними нападами скорочень м'язів черевного пресу, діафрагми та язика, що призводять до закиду шлункового вмісту в ротову порожнину, де він знову пережовується й проковтується. Найчастіше захворювання починається у віці 3-8 місяців.

Діагностична програма. Діагностичні дослідження. Діагноз установлюють на підставі критеріїв, наведених у табл.2. Синдром румінації в немовлят діагностують за наявності повторюваних протягом не менше 3 місяців періодичних нападів скорочень м'язів черевного пресу, діафрагми та язика, що призводять до закиду шлункового вмісту в ротову порожнину, де він знову пережовується й проковтується. Характерними є початок у віці 3–8 місяців й відсутність ефекту від зміни характеру харчування, вигодовування через соску або гастростому. Ознаки дискомфорту відсутні.

Синдром румінації в дітей і підлітків зустрічається частіше в дівчат (68%), й у половини хворих потребує госпіталізації. У дітей старшого віку румінація звичайно виникає через 15-20 хв після їди й триває протягом 40-60 хв, звичайно доти, поки вміст шлунка не стає кислим у результаті впливу соляної кислоти.

*Проект протоколу (2012 рік) затверджено Асоціацією педіатрів-гастроентерологів і нутриціологів України та Вченою Радою ДУ "Інститут педіатрії, акушерства і гінекології НАМН України" й згідно з наказом МОЗ України оприлюднено для громадського обговорення.

Таблиця 2. Римські критерії III діагностики синдрому румінації в немовлят

Діагноз встановлюють за наявності ознак протягом, принаймні, 3 місяців:

1. Повторні скорочення м'язів черевного пресу, діафрагми та язика;
2. Регургітація (закид) шлункового вмісту в ротову порожнину, що або відкашлюється, або пережовується й повторно проковтується;
3. Наявність трьох або більше ознак із перерахованих нижче:
 - початок у віці 3-8 місяців;
 - відсутність ефекту від заходів, застосовуваних при гастроезофагеальній рефлюксній хворобі або анти-холінергічних препаратів, зміни характеру харчування, годування через соску або гастростому;
 - не супроводжується нудотою або ознаками дискомфорту;
 - румінація не відбувається протягом сну й коли дитина спілкується.

В анамнезі у хворих вдається виявити стресорні фактори, що сприяють виникненню румінації, різні хірургічні операції, психічні розлади, а також анорексію чи булімію.

Досить часто в дітей і підлітків із синдромом румінації відмічається зниження маси тіла (у середньому на 7 кг), біль у животі, запори, нудота й діарея. При цьому нічні епізоди румінації зустрічаються дуже рідко. Нерідко в дітей із румінацією виявляються психічні розлади у вигляді депресії, занепокоєння, нав'язливої поведінки, які є характерними для третини хворих.

Діагностична програма. Діагностичні дослідження. Для діагностики синдрому румінації в дітей і підлітків нещодавно вперше було запропоновано досить чіткі критерії, які затверджено в контексті Римських критеріїв III і наведено в табл.3.

Таблиця 3. Римські критерії III діагностики синдрому румінації в підлітків

Діагноз встановлюють за наявності всіх ознак, зазначених нижче:

1. Повторювана безболісна регургітація їжі в ротову порожнину, пережовування, що:
 - а) починається незабаром після прийому їжі;
 - б) не відбувається під час сну;
 - в) не реагує на стандартне лікування, застосовуване при гастроезофагеальному рефлюксі.
2. Відсутність потягу на блювоту.
3. Відсутність доказів запального, анатомічного, метаболічного або неопластичного процесу, що зміг би пояснити ознаки захворювання.

Зазначені ознаки спостерігаються, принаймні, один раз на тиждень протягом 2 місяців до встановлення діагнозу.

Основні принципи лікування. Необхідно допомогти матері змінити стиль взаємовідносин із дитиною, що може бути досягнуто шляхом підвищення відповідальності за фізичні та емоційні потреби дитини.

Рекомендується постійне позиційне лікування: дитину варто укласти з піднятим головним кінцем на 50° (у положенні на спині або на боці) або на 30° (у положенні на животі) [D]**.

Дієтотерапія. Рекомендується змінити склад та характер харчування дитини, більш повільно її вживати, а також обмежити вживання рідини під час їжі [D].

Психотерапія. Широко використовується для лікування румінації. Зокрема, рекомендується використовувати сімейну та поведінкову психотерапію. Так, за відсутності зниження маси тіла у 85% хворих вдається досягти покращання стану за допомогою поведінкової терапії [C].

У дітей старшого віку та підлітків методом вибору лікування румінації є раціональна (пояснююча) психотерапія, яка ставить своєю метою перебудову відношення особи до свого розладу й оточуючого середовища, що досягається прийомами переконання, перевиховання та відволікання. Також сприятливу дію має лікування по типу зворотнього зв'язку, яке направлене на зниження підвищеного внутрішньочеревного тиску, що завжди передуює епізодам регургітації.

Особливо необхідно підкреслити, що аверсивна терапія, яка стимулює відразу за рахунок вживання в їжу речовин, які при регургітації призводять до значних неприємних відчуттів, не повинна використовуватися у хворих з румінацією [D].

Фармакотерапія. Обґрунтоване, доказове та ефективне лікування за допомогою лікарських засобів відсут-

**1 Тут і далі в квадратних дужках рівні доказовості.

A (I) – окреме високоякісне рандомізоване контрольоване дослідження, систематичний огляд рандомізованих контрольованих досліджень та/або високоякісний мета-аналіз. Рекомендації цього рівня є найбільш достовірними і науково обґрунтованими.

B (II-III) – високоякісний систематичний огляд когортних досліджень або досліджень «випадок-контроль», високоякісне когортне дослідження або дослідження «випадок-контроль». Рекомендації цього рівня мають високий рівень достовірності та можуть бути підґрунтям для прийняття клінічного рішення.

C (IV) – дослідження серії випадків, когортне дослідження або дослідження «випадок-контроль» без рандомізації. Рекомендації цього рівня використовуються для обґрунтування певних клінічних рішень при відсутності доказів рівня A (I) і B (II-III).

D (V) – експериментальні дослідження або думка експертів. Рекомендації цього рівня використовуються для прийняття клінічних рішень у разі, якщо дослідження рівнів A(I), B(II-III), C(IV) не проводилися.

не. Можна використовувати прокінетики [D] та антисекреторні препарати (блокатори H_2 -гістамінових рецепторів, інгібітори протонної помпи) [D]. Трициклічні антидепресанти використовують обережно, оскільки їх терапевтична ефективність обмежена [D].

АЕРОФАГІЯ

Шифр МКХ-10 R14; F45.3

Визначення. АЕРОФАГІЯ – відчуття розпирання в епігастрії, що виникає внаслідок надмірного заковтування повітря й зменшується після відрижки повітрям. Як відомо, заковтування повітря є несвідомим фізіологічним актом, але при аерофагії відбувається надмірне заковтування повітря, причому не обов'язково пов'язане із прийомом їжі.

Діагностична програма. Діагностичні дослідження. Для діагностики аерофагії рекомендується проводити рентгенологічне дослідження, при якому виявляється високе стояння купола діафрагми й великий газовий міхур у шлунку. Обов'язково проводиться фіброезофагогастродуоденоскопія.

Діагноз аерофагії здебільшого ґрунтується на даних анамнезу й факті об'єктивної верифікації надмірного заковтування повітря. У типових випадках ніякого обстеження не потрібно. Однак необхідно виключити психічне захворювання, особливо депресивний синдром. Діагностичні критерії аерофагії наведено в табл. 4. Як мінімум протягом 8 тижнів до встановлення діагнозу відмічаються, принаймні, один раз на тиждень дві з таких ознак, як: 1) об'єктивно верифіковане заковтування повітря, 2) здуття живота через скупчення повітря в кишечнику, 3) повторювана відрижка й/або підвищене виділення газів із кишечника.

Таблиця 4. Римські критерії III діагностики аерофагії в дітей

Діагноз встановлюють за наявності, принаймні, двох ознак, зазначених нижче:

1. Заковтування повітря.
2. Здуття живота через скупчення повітря в кишечнику.
3. Повторювана відрижка й/або підвищене виділення газів із кишечника.

Зазначені ознаки спостерігаються, принаймні, один раз на тиждень протягом, принаймні, 2 місяців до встановлення діагнозу.

Основні принципи лікування. При аерофагії лікувальні заходи звичайно починають із інформаційного впливу на хворого: заспокоїливі бесіди та роз'яснення суті захворювання, елементи психоаналізу, методики зняття напруги й зворотнього зв'язку.

Дієтотерапія. Необхідно внести корективи в техніку годування (допомога дитині в правильному захопленні соска, контроль діаметру отвору в пляшечці та ін.). Важливе позиційне лікування – годування дитини у вертикальному або напіввертикальному положенні, протягом 10-15 хв після годування забезпечення відрижки повітря, що накопичилося в шлунку. Досить корисними можуть виявитися дієтичні рекомендації (відмова від льодяників, жувальної гумки та газованих напоїв, повільний прийом їжі маленькими ковтками).

Фармакотерапія. При неефективності психо- та дієтотерапії використовуються за призначенням психоневролога:

- анксіолітики (транквілізатори);
- антиеметики з легким нейролептичним ефектом (етаперазин, тіетилперазин);
- протисудомні препарати, зокрема, клоназепам [B].

СИНДРОМ ЦИКЛІЧНОЇ БЛЮВОТИ

Шифр МКХ-10 R11

Визначення. СИНДРОМ ЦИКЛІЧНОЇ БЛЮВОТИ (СЦБ) – захворювання переважно дитячого віку, яке проявляється стереотипними повторними епізодами блювоти, що змінюються періодами повного благополуччя.

У клінічній картині синдрому циклічної блювоти розрізняють чотири періоди: між нападами, продромальний, період нападу і період видужання.

Між нападами діти почувають себе добре, і часто не хочуть говорити і навіть думати про страждання, які були під час хвороби.

Продромальний період – це проміжок часу, протягом якого пацієнт починає відчувати наближення епізоду циклічної блювоти, але все ще може йому запобігти за допомогою прийому медикаментів. Цей період закінчується разом із початком блювоти. Продромальний період може тривати від кількох хвилин до кількох годин і навіть кількох днів. Однак нерідко цей період відсутній. Так, симптоми СЦБ виявляються тільки у 25% дітей у продромальному періоді. Разом із тим, завдяки однотипності дебюту захворювання хворі здебільшого відчують напад, що наближається. Цю особливість СЦБ необхідно використовувати для проведення превентивних заходів.

Період нападу характеризується неприборканими нудотою та блювотою, що спостерігаються в усіх дітей. Блювота може виникати до 6 разів протягом години, і бути як з домішкою жовчі, так і крові. Це унеможлиблює будь-яке питво і прийом їжі та медикаментів. Практично в усіх хворих під час нападу виявляються ознаки вегетативних порушень. Летаргія (патологічний стан, що характеризується ослабленням усіх проявів життя) спостерігається в 93% дітей. Діти загальмовані, сонливі, у міру посилення блювоти нарастають явища дегідратації. Причому, летаргія може бути глибокою, і хворі не здатні пересуватися чи говорити, деякі з них можуть здаватися коматозними.

Крім того, виявляється блідість шкірних покривів і слинотеча. У багатьох хворих із СЦБ відмічаються неврологічні порушення. У 82% пацієнтів в анамнезі мають місце сімейні випадки мігрені. Досить часто під час нападу відмічається головний біль, фотофобія, фонофобія й запаморочення. Дуже часто перебіг нападу супроводжується гастроінтестинальними симптомами, такими, як біль у животі, блювота, анорексія, нудота та діарея.

Звичайно середня тривалість періоду нападів складає 24-48 год (мінімально 2 год), але може тривати протягом 10 днів і більше. Тривалість періоду нападів, як правило, складає від 3 до 10 днів (у середньому 5 днів). У 50% хворих приступи відмічають кожні 2-4 тижні, епізоди зустрічаються вночі або вранці у 30-60% пацієнтів.

У періоді *видужання* відмічається підвищення активності дитини, відновлення апетиту, нормалізація кольору шкірних покривів, повертаються позитивні емоції, поступово відновлюється водно-сольовий баланс.

Діагностична програма. Діагностичні дослідження. Критерії діагностики синдрому циклічної блювоти в дітей наведено в табл.5.

Таблиця 5. Діагностичні критерії синдрому циклічної блювоти в дітей

Діагноз встановлюють за наявності всіх ознак, зазначених нижче:

1. Два або більше періоди інтенсивної нудоти й стійкої блювоти або тривалої блювоти протягом кількох годин чи днів.
2. Повернення до звичайного стану здоров'я протягом кількох тижнів або місяців.

Якщо в дитини є всі основні симптоми СЦБ, – діагноз можна вважати встановленим, проте, навіть у цьому разі необхідні додаткові параклінічні дослідження і ретельний диференціальний діагноз. Необхідно підкреслити, що діагноз СЦБ може бути встановлений тільки при безумовному виключенні іншої патології, що супроводжується блювотою.

Для виключення метаболічних та ендокринних захворювань, перебіг яких може супроводжуватися блювотою, необхідно досліджувати рівень електролітів, рН, глюкози, молочної кислоти, аміаку, амінокислот, АКТГ й адіуретичного гормону, а також кетонів тіла, органічні кислоти тощо. Результати цих метаболічних й ендокринних досліджень повинні бути отримані протягом епізоду блювоти. Це може дозволити виявити порушення окислювання жирних кислот або частковий дефіцит орнітин-транскарбамілази.

Основні принципи лікування. Насамперед, слід пам'ятати, що хворі потребують турботливого відношення. Негативні емоційні реакції, перегляд певних телевізійних передач, харчові продукти й багато інших факторів здатні спровокувати приступ.

На жаль, недостатнє знання механізмів розвитку захворювання призводить до того, що лікування СЦБ є багато в чому емпіричним. Однак, ведення хворого повинне бути максимально індивідуалізованим.

Стратегія медикаментозного лікування ґрунтується на тому, що застосовуване лікування залежить від періоду захворювання. Для кожного періоду є своя мета і варіанти лікування (табл.6).

Таблиця 6. Терапевтична тактика при синдромі циклічної блювоти в дітей

Період	I	II	III	IV
Симптоми	Відсутні	Продрома	Напад	Видужання
Мета терапії	Запобігання нападу	Аборткування нападу	Термінація приступу і, якщо невдало, седація до закінчення нападу	Відновлення харчування без рецидиву
Терапія	Усунення тригерів. Профілактика мігрені (ципрогептадин, амітриптилін, пропранолол)	Лоразепам та/або ондансетрон (<i>per os</i> чи сублінгвально). Сон. Анальгезія (при абдомінальному болю). Триптан (при головному болю)	Внутрішньовенне поповнення рідини в поєднанні з H ₂ -блокаторами. Для термінації нападу внутрішньовенно лоразепам або ондансетрон. Для седації хлорпромазин (по 0,5-1,0 мг/кг) і дифенілгідрамін (по 0,5-1,0 мг/кг) разом. Повторювати кожні 3-4 години при нудоті в стані неспання	Розширення дієти, якщо вона переноситься

КИШКОВІ КОЛІКИ

Шифр МКХ-10 K59.0

Визначення. КИШКОВІ КОЛІКИ – це раптові та виражені напади плачу й неспокою немовлят протягом 3 і більше годин на добу не менше 3 днів на тиждень протягом хоча б одного тижня.

Діагностична програма. Діагностичні дослідження. Клінічна картина дитячих колік є достатньо характерною. Зазвичай коліки вперше проявляються на 3-4-му тижні життя дитини. Найбільш характерний час доби для колік – вечірні години. У дітей у місячному віці кишкові коліки повторюються 1-2 рази на тиждень і тривають до 30 хвилин, потім збільшується їх інтенсивність і тривалість.

Напад колік, як правило, починається раптово, дитина голосно та пронизливо кричить. Так звані пароксизми можуть тривати довго, може відмічатися почервоніння обличчя або блідість носо-губного трикутника. Живіт піддутий і напружений, ноги підтягнуті до живота та можуть миттєво випрямлятися, стопи часто холодні на дотик, руки притиснуті до тулуба. У важких випадках напад іноді закінчується тільки після того, коли дитина повністю виснажена. Часто помітне полегшення настає відразу після дефекації. Напади виникають під час або відразу після годування.

Незважаючи на те, що напади кишкових колік повторюються часто та є достатньо важкою картиною для батьків, можна вважати, що реально загальний стан дитини не порушений і в період між нападами вона спокійна, нормально додає в масі тіла, має добрий апетит. Діти смокчуть активно, інколи «жадібно».

У прояві колік спостерігається закономірність, яка називається «Правилом трьох»: коліки починаються в перші 3 тижні життя, продовжуються близько 3-х годин на день і зустрічаються переважно в дітей перших 3 місяців життя.

Діагноз кишкової коліки встановлюють на підставі критеріїв Римського консенсусу III, які представлені в табл. 7.

Таблиця 7. Критерії діагностики дитячих колік

Діагноз встановлюють за наявності всіх перерахованих нижче ознак у дитини до 4-місячного віку:

1. Пароксизми дратівливості, неспокою або крику, які починаються та припиняються без очевидної причини;
2. Тривалість епізодів 3 години або більше на день і вони з'являються не менше 3 днів на тиждень протягом хоча б 1 тижня;
3. Відсутні ознаки прогресування.

Основні принципи лікування. При лікуванні хворих із кишковими коліками необхідно, перш за все, створити заспокійливу обстановку в сім'ї. Важливо підтримати психоемоційний стан матері, заспокоїти батьків, пояснивши їм, що кишкові коліки зустрічаються в більшості немовлят, і не є загрозою для життя та найближчим часом припиняться при правильному догляді та лікуванні [D].

Дієтотерапія. Матерям немовлят, які знаходяться на природному вигодовуванні, слід нормалізувати раціон їх харчування. Зокрема, необхідна гіпоалергенна дієта, при якій слід виключити з раціону коров'яче молоко [B]. При штучному вигодовуванні немовлятам рекомендуються гіпоалергенні суміші [A].

Необхідно також внести корективи в режим годування дитини: інтервали між годуваннями скоротити, і, відповідно, зменшити об'єм разового годування (особливо при штучному вигодовуванні).

Дуже важливим заходом є постуральна терапія. Після годування необхідно потримати дитину в нахиленому положенні (під кутом 45°, животиком вниз) протягом 10-15 хвилин, для відхождення повітря, заковтнутого під час годування. Між годуваннями і під час нападу колік малюка кладуть на живіт [D].

Фармакотерапія. Для корекції функціонального стану кишечника доцільно використовувати фітопрепарати з вітрогінною та м'якою спазмолітичною дією [C].

При розвитку кишкових колік на фоні дисбіотичних порушень рекомендовано виявлення причини з подальшим застосуванням пробіотичних препаратів [C].

Для лікування кишкових колік у немовлят рекомендується застосувати дицикломін, який являється антихолінергічним засобом, що блокує переважно М-холінорецептори, розташовані в гладких м'язах, екзокринних залозах і деяких утвореннях ЦНС, і статистично значимо знижує частоту виникнення нападів кишкових колік [A]. На жаль, при застосуванні дицикломіну нерідко спостерігаються досить серйозні побічні ефекти. Так, на фоні застосування діцикломіну можуть спостерігатися дихальні розлади, судом, непритомний стан, асфіксія, м'язова гіпотонія та кома.

При лікуванні кишкових колік у немовлят можливе застосування ферменту лактази. Початкова доза ферменту лактази – 3000 од. 750 Од (1 / 4 капсули) на 100 мл молока. При кожному годуванні додавати фермент у невелику кількість зцідженного грудного молока або молочної суміші (10-15 мл), залишити на 5-10 хвилин для ферментації та давати дитині на початку годування, після чого дитину догодовують до необхідного обсягу, розрахованого за віком дитини.

Із метою лікування дитячих колік рекомендують використовувати симетикон, який входить до складу різних лікарських препаратів. Препарати симетикону, які володіють вітрогінною дією, знижують поверхневий натяг бульбашок газу в хімусі й у слизі в просвіті кишківника, призводячи до їх розриву або злиття, зменшуючи газоутворення та метеоризм. Гази, що вивільняються при цьому, можуть поглинатися стінками кишківника або виводитися з організму завдяки перистальтиці. Враховуючи механізм дії, ці препарати навряд чи можуть слугувати засобом профілактики колік. До того ж, якщо в генезі коліки провідну роль відіграє метеоризм, то ефект буде суттєвим, а коли в генезі переважає порушення перистальтики за рахунок незрілості іннервації кишківника, то ефект буде значно меншим [C].

При відсутності позитивного ефекту при кишкових коліках призначаються прокінетики та спазмолітичні препарати, а для зняття гостроти болю в момент коліки застосовують газовідвідну трубку або клізму [D].

ФУНКЦІОНАЛЬНА ДІАРЕЯ

Шифр МКХ-10 K59.1

Визначення. ФУНКЦІОНАЛЬНА ДІАРЕЯ – це безболісна дефекація 3 і більше разів на добу більшою кількістю неоформлених випорожнень, що тривають 4 і більше тижнів із дебютом у періоді новонародженості або в до-

шкільні роки. При цьому відсутнє відставання росту, якщо раціон досить калорійний.

За наявними даними в 60-80% випадків в основі персистуючої діареї в дітей лежать функціональні розлади. Частіше функціональна діарея є клінічним варіантом синдрому подразненого кишечника, але якщо інші діагностичні критерії відсутні, то персистуюча функціональна діарея розглядається як самостійне захворювання (приблизно в 20% випадків).

Діагностична програма. Діагностичні дослідження. Діагноз функціональної діареї встановлюють при наявності у хворого протягом понад 4 тижнів безболісної щоденної повторюваної дефекації 3 і більше разів на добу неоформленими випорожненнями. При цьому необхідно враховувати, що симптоми з'являються між 6-м й 36-м місяцями життя, дефекація з'являється під час неспання й відсутня затримка в розвитку, якщо енергетичні потреби адекватно задовольняються. Симптоми спонтанно зникають у шкільні роки.

Діагностичні ознаки функціональної діареї, що затверджені в рамках Римського консенсусу III, наведені в табл. 8.

Таблиця 8. Критерії діагностики функціональної діареї в дітей

Діагноз встановлюють при наявності всіх перерахованих нижче ознак:

1. Безболісна щоденно повторювана дефекація 3 і більше разів на добу неоформленими випорожненнями
2. Протягом понад 4 тижнів.
3. Початок симптомів відзначається у віці між 6-м і 36-м місяцями життя.
4. Дефекація з'являється під час неспання.
5. Відсутня затримка в розвитку, якщо енергетичні потреби адекватно задовольняються.

Основні принципи лікування. Основними напрямками терапії функціональних порушень органів травлення є лікування причини, що призвела до розвитку функціональних порушень, ліквідація провокуючих факторів, а також лікування супутніх захворювань, що збільшують прояви функціональних порушень.

Дуже важливо заспокоїти батьків і не допускати обмеження харчування, тому що може виникнути енергетична недостатність.

Фармакотерапія. Досить ефективним при функціональній діареї є застосування пробіотиків [В] Для лікування функціональної діареї рекомендується також застосувати смектит, який завдяки своїм адсорбуючим і мукоцитопротекторним властивостям, є досить ефективним лікарським засобом [С] та гідрогель метилкремніевої кислоти.

ФУНКЦІОНАЛЬНИЙ ЗАКРЕП

Шифр МКХ-10 K59.0

Визначення. ФУНКЦІОНАЛЬНИЙ ЗАКРЕП – порушення функції кишечника, що проявляється збільшенням інтервалів між дефекаціями (порівняно з індивідуальною нормою) або систематичним недостатнім спорожнюванням кишечника.

Функціональний закреп (ФЗ) є однією найбільш частих патологій шлунково-кишкового тракту у дітей. Звертання до педіатра з приводу ФЗ становлять 3% від всіх візитів та близько 30% – до дитячого гастроентеролога.

Діагностична програма. Діагностичні дослідження. Симптоми ФЗ у дітей досить різноманітні та значною мірою залежать від характеру патологічних станів, що стали їхньою причиною. В одних випадках хворих турбує тільки закреп, в інших – вони пред'являють велику кількість різноманітних скарг. Частота дефекацій також може бути різною: від одного разу на два-три дні до одного разу на тиждень і рідше. У деяких хворих самостійні випорожнення відсутні. У частини дітей випорожнення щоденні, але акт дефекації утруднений, або є кілька дефекацій на день малими порціями калу, без відчуття задоволення після випорожнення кишечника. Кал при цьому підвищеної твердості та сухості, фрагментований, у вигляді сухих темних кульок або грудок, нагадує овечий; іноді він може бути бобовидним.

Тривала затримка випорожнень при ФЗ приводить до хронічної калової інтоксикації, що негативно впливає на гомеостаз дитячого організму. У формуванні різних ускладнень мають значення нервово-рефлекторні взаємозв'язки. Відзначаються посилення вегетативних дисфункцій, розвиток іпохондричних, депресивних станів, дисбіоз кишечника, гіповітаміноз, зниження імунітету, алергійні та інші захворювання.

При тривалій затримці випорожнень може спостерігатися травматизація слизової оболонки прямої кишки при дефекації (тріщини анального каналу), а також розвиток реактивного запалення (проктит, проктосигмоидит).

Діагноз ФЗ встановлюють на підставі критеріїв Римського консенсусу III (2006), які наведені в табл.9.

Основні принципи лікування. Лікування ФЗ залежить від причини, видів порушення моторики товстої кишки та акту дефекації, наявності ускладнень і супутніх захворювань.

У профілактиці та лікуванні ФЗ у дітей важливо дотримуватися режиму дня та відпочинку, а також достатньої рухової активності дитини. Рекомендуються плавання, лижні прогулянки, їзда на велосипеді. Призначаються лікувальна фізкультура, масаж, які крім загально зміцнювальної та оздоровлюючої дії на весь організм дитини, сприяють поліпшенню кровопостачання в органах черевної порожнини та у кишечнику; стимулюють рухову активність кишечника, зміцнюють м'язи черевної стінки, сприятливо діють на нервово-психічну сферу.

Дієтотерапія. Важливе значення в лікуванні ФЗ надається дієтичним заходам. Так, дітям першого року життя в раціон варто включити харчові волокна у вигляді висівків, фруктів (фруктове пюре: яблучне, абрикосове, персикове, пюре із чорносливу) і овочів, до складу яких входить целюлоза.

При цьому вважають, що адекватна доза харчових волокон визначається як вік (у роках) + 5 (у грамах).

Таблиця 9. Критерії діагностики функціонального закреплю в дітей

1. Діагноз встановлюють при наявності в дітей до 4-літнього віку протягом 1 місяця не менш 2 з таких ознак:
 - Два або менше спорожнювання кишечника на тиждень;
 - Принаймні 1 епізод на тиждень нетримання після придбання гігієнічних навичок;
 - Наявність епізодів затримки дефекації;
 - Наявність хворобливого спорожнювання кишечника або твердих випорожнень;
 - Присутність великої кількості фекальних мас у прямій кишці;
 - Утворення «калових каменів», які можуть утруднювати дефекацію.
2. Наявність перерахованих вище ознак супроводжується:
 - Дратівливістю;
 - Зниженням апетиту;
 - Почуттям раннього насичення.
3. Зазначені ознаки зникають негайно після дефекації.

Також дуже важливим є забезпечення достатнього прийому рідини. Для успішної дії харчових волокон необхідний добовий обсяг рідини не менше 1,5 л, у протилежному випадку вони виконують функцію сорбентів, тобто поглинають рідину з кишечника, і посилюють запор.

Однак систематичний огляд, (2009), не показав істотного впливу на частоту дефекацій порівняно з плацебо призначення клітковини.

При закрепах призначається дієтичний стіл №3, фізіологічно повноцінна дієта з підвищеним вмістом продуктів, що посилюють моторну функцію кишечника, хімічно, механічно та термічно подразлива їжа з достатньою кількістю рідини та клітковини. Рекомендується дробне харчування, 5-6 разів на день.

До продуктів, що підсилюють моторну функцію товстої кишки та сприяють її спорожнюванню, відносяться: чорний хліб, сирі овочі та фрукти, особливо банани, диня, морква; овочі в кулінарній обробці (гарбуз, кабачки, буряк, морква); сухофрукти, особливо чернослив, курага, інжир; вівсяна крупа; м'ясо з більшою кількістю сполучної тканини (сухожилля, фасції), соління, маринади, соки, газовані мінеральні води, квас, компоти, кисломолочні продукти, варення, мед; рослинні масла.

Не рекомендується включати в дієту продукти, що затримують спорожнювання кишечника: бульйони, протерті супи, каші (рисова, манна), киселі, компоти із груш, айви, чорниці, міцний чай, кава, фрукти – груша, айва, гранат.

Хворим із закрепами показані мінеральні води. При гіпермоторних закрепах рекомендується прийом слабкомінералізованих, слабколужних мінеральних вод (Єсентуки 4, Славяновська, Смирновська та ін.) у теплого вигляді. При гіпомоторних закрепах рекомендують сильномінералізовану воду (Єсентуки 17) у холодного вигляді. Воду приймають із розрахунку 3-5 мл на кг маси тіла на прийом, 2-3 рази на день, за 40 хвилин до їжі.

Фармакотерапія. При ФЗ використовують тримебутин, який за допомогою енкефалінергічних механізмів нормалізує моторику шлунково-кишкового тракту. Препарат призначають із розрахунку – дітям від 6 міс. 5 мг/кг на добу за 2-3 прийоми за 30 хв до їжі.

Лише при неефективності зазначених заходів у терапію ФЗ можуть бути включені окремі проносні препарати. Слід зазначити, що в лікування ФЗ у дітей не рекомендується тривале використання проносних препаратів, які підсилюють моторику кишки та гальмують абсорбцію води та солей із кишечника (антраглікозиди, похідні фенолфталеїну, касторове масло, сольові проносні). Тривале застосування цих препаратів призводить до розвитку звикання, необхідності постійного підвищення дози.

У комплексі лікування використовують також клізми, вид яких (очисна, гіпертонічна, сифонна), склад і тривалість застосування залежать від тривалості затримки випорожнень і виразності симптомів калової інтоксикації.

Дитина з ФЗ потребує медичного спостереження лікарем загальної практики – сімейної медицини або педіатром та підтримуючої терапії протягом 6-24 місяців. Про видужання свідчить кількість дефекацій більше 6 разів на тиждень, інакше необхідно продовжувати терапію.

Директор Департменту материнства,
дитинства та санаторного забезпечення

С.І. Осташко

В.С. Андрух
В.Н. Андрух

Міська дитяча лікарня
Івано-Франківської обл.
м. Долина

ДУМКИ ПРАКТИКУЮЧОГО ПЕДІАТРА ЩОДО ПНЕВМОНІЙ У ДІТЕЙ ТА ОПТИМІЗАЦІЇ ЇХ ЛІКУВАННЯ

Резюме

Висвітлено сучасний стан проблеми дітей із пневмоніями та акцентовано увагу на етіологічній структурі захворювання, визначення якої є важливим для прийняття правильного рішення щодо раціональної антибіотикотерапії. На підставі даних літератури та особистого досвіду систематизовано показання до застосування протівірусних препаратів, муколітиків, інфузійної та оксигенотерапії. Наголошується на недопустимості застосування медикаментів та інших методів лікування пневмоній у дітей, якщо вони не доведені засобами доказової медицини.

Ключові слова

Пневмонія, етіологія, клініка, діагностика, лікування, профілактика, діти.

Протягом останніх десятиріч серед захворювань органів дихання в дітей зберігають свою актуальність запальні процеси в легенях. Вони є причиною високої захворюваності і смертності в багатьох країнах. Так, щорічно у світі реєструється близько 150 млн випадків пневмонії в дітей у віці до 5-ти років, причому 20 млн випадків перебігають достатньо серйозно і вимагають шпиталізації. Кожний рік гострі пневмонії зумовлюють 2-4 млн смертельних випадків і у структурі дитячої смертності займають від 10 до 20%. Щохвилини у світі помирає 4 дитини.

Згідно з експертними оцінками, в Україні захворюваність на пневмонії досягає 20 випадків на 1000 дітей, а, за даними статистики, за останні 10 років захворюваність зросла на 40%. Стали реєструватися пневмонії з дуже важким і блискавичним перебігом, які дають високий відсоток летальності, незважаючи на сучасну медикamentозну терапію. Так, у різних регіонах держави летальність від пневмонії в дітей раннього віку сягає 1,5-6 випадків на 10000 дітей, що складає 3-5% у загальній структурі смертності немовлят. Як бачимо, пневмонії в дітей і у XXI столітті залишаються важливою медико-соціальною проблемою, що зумовлено як їх значною поширеністю, так і достатньо високою смертністю.

Згідно з наказом МОЗ України №18 від 13.01.05 року, пневмонія в дітей – неспецифічне запалення легень в основі якого лежить інфекційний токсикоз, дихальна недостатність, водно-електролітні та інші метаболічні порушення з патологічними змінами в усіх органах і системах дитячого організму.

Етіологічна структура типових пневмоній представлена позаклітинними пневмотропними бак-

теріями (*Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus aureus*, *Haemophilus influenzae*) і грамнегативними паличками кишкової групи (*E. Coli*, *Kl. pneumoniae*, *Enterobacter spp.*, *Proteus spp.*). Ці пневмонії практично завжди перебігають сприятливо й добре піддаються курації. Атипові пневмонії викликаються вірусами та внутрішньоклітинними бактеріями: мікоплазми, хламідії, легіонели тощо.

Вірусні пневмонії діагностують при грипі, бронхіоліті аденовірусної і РС-вірусної етіології в період епідеміологічного спалаху цих інфекцій, вони супроводжуються другою хвилею клінічних ознак, перебігають без типових для бактеріальної пневмонії змін гемограми, неефективно лікуються антибіотиками.

Характерними ознаками **хламідійної** пневмонії є охриплість голосу та частий сухий кашель, який навіть на фоні антибактеріальної терапії може тривати від 2-х тижнів до кількох місяців. Можливі різні варіанти перебігу захворювання: гострий початок із високою гарячкою або малосимптомний перебіг без гіпертермії та інтоксикації. Кашель – кашлюкоподібний, але без реприз, може наростати тахіпноє. Фізикальні дані – не презентативні, має місце гіперлейкоцитоз або лейкопенія, є тенденція до анемії та тромбоцитопенії, підвищена ШОЕ.

Мікоплазменні пневмонії зустрічаються рідше, переважно в осінньо-зимовий період. Клінічна картина не характерна, симптоми неспецифічні. Звертає на себе увагу дисоціація симптомів гіпертермії та помірно виражених ознак токсикозу. Деколи зустрічається пролонгований (до 1-го місяця) субфебрилітет. Кашель – сухий, потім вологий із відходженням невеликої кількості в'язкого харкотиння. Невідповідність між бідними

аускультативними даними (мікоплазменні пневмонії нерідко називають «німими») і вираженими змінами на X-Ray плівці являють собою другу дисоціацію симптомів. При аналізі лабораторних даних знаходимо лейкоцитоз, прискорену ШОЕ.

Легіонельозні пневмонії викликаються грамнегативною паличкою *Legionella pneumophylla* та низкою інших видів легіонел. Захворювання частіше зустрічається в 50-60-ти річних людей, але описані випадки й у дітей раннього віку. Клінічна картина характеризується важкою пневмонією з токсикозом і наростанням дихальної недостатності. Звично описуються масивні інфільтрати або множинні вогнища деструкції, пневмоторакс.

Аспіраційні пневмонії в дітей раннього віку, зокрема, з гастроєзофагеальним рефлюксом, частіше всього викликаються грамнегативною флорою та зумовлені зригуванням і блюванням. Захворювання може перебігати як гостро з токсикозом, високою температурою тіла, задишкою, так і малосимптомно. Локалізується процес частіше у верхній правій долі, довго розсмоктується.

Госпітальні (нозокоміальні) пневмонії – захворювання, що характеризується «ною» хвилею загальноінфекційних ознак, як-от: повторний підйом температури тіла, посилення кашлю з виділенням харкотиння. Ці симптоми та нові вогнищево-інфільтративні зміни на X-Ray плівці виникають через дві доби після шпиталізації в пацієнтів із основним захворюванням. Крім характерного спектру збудників (*P. aeruginosa*, *Acinetobacter spp.*, метилрезистентний *S. Aureus* тощо), ці пневмонії відзначаються важкістю перебігу та неефективністю лікування в результаті високої стійкості мікрофлори.

Важкі пневмонії, як правило, зумовлені змішаною флорою: бактеріально-бактеріальною, вірусно-бактеріальною, вірусно-мікоплазменною.

При затяжних пневмоніях (від 1,5 міс. до 6 міс. від початку захворювання) та частих рецидивах, дитину слід обстежити на наявність муковісцидозу, імунodefіцитного стану, хронічної аспірації їжі тощо.

«Золотим стандартом» у діагностиці пневмоній у дітей є кашель, підвищена температура тіла, тахіпное, ціаноз, інтоксикація, а також типові перкуторні (локалізоване вкорочення перкуторного звуку) і аускультативні (локалізоване ослаблене дихання і/або вологі хрипи) зміни в легенях. Щоб виявити описані ознаки в дитини раннього віку, слід спровокувати в неї глибокий вдих (змінити положення тіла, відібрати іграшку). При цьому вислуховування спеціальним фонендоскопом для дітей повинно продовжуватися до того часу, поки на «глибоких вдихах» не буде проведено аускультацию всіх ділянок легень. Важливо оцінювати аускультативні дані як на вдиху, так і на видиху не тільки під час плачу, а й тоді, коли немовля заспокоїться або засне.

Якщо в дитини, що «гарячкує», є хоча б одна з таких ознак, як токсикоз, тахіпное, ціаноз і типові фізикальні дані, слід провести обстеження грудної клітини X-Ray променями у вертикальному положенні. При цьому виявлення в легенях гомогенних інфільтративних змін вогнищового, вогнищево-зливного, сегментарного або долевого характеру, частіше односторонніх, дозволяє підтвердити клінічно запідозрену пневмонію, викликану типовими збудниками. Дрібні негетогенні інфільтрати, що мають двобічну локалізацію й виявлені на фоні посиленого судинно-інтерстиціального малюнка, свідчать на користь атипичної етіології захворювання. Підтвердження пневмонії X-Ray дослідженням легень є обов'язковим критерієм «золотого стандарту» діагностики цього захворювання. Допоможе в діагностиці й дослідження крові, де реєструються підвищення рівня вмісту у плазмі крові фібриногену, серомукоїду, С-реактивного протеїну, прокальцитоніну, не у всіх випадках – лейкоцитоз та прискорена ШОЕ. Обов'язковим повинен бути запис ЕКГ і моніторинг насичення крові киснем (O_2 saturation), за можливості – газовий склад крові.

Принципи лікування пневмонії в дітей достатньо добре вивчені й представлені в багатьох міжнародних, національних, регіональних рекомендаціях та офіційних документах. Усе ж проблема раціональної терапії не втрачає актуальності й на цей час. Уточнення діагнозу та етіології пневмонії визначає вибір адекватної тактики спостереження й лікування. При цьому, у першу чергу, слід вирішити, чи вимагає дитина невідкладної терапії й термінової шпиталізації. Показання для безумовної шпиталізації чітко визначені ВООЗ та Британським торакальним комітетом, де діти до 6-ти місячного віку, навіть при підозрі на пневмонію, шпиталізуються у всіх країнах світу. Наступними показаннями є:

- відомі імунodefіцити, вроджена або набута патологія органів дихання, кровообігу, нервової та інших систем;
- ознаки дихальної недостатності;
- необхідність в оксигенотерапії;
- підозра на ускладнення пневмонії;
- дегідратація, персистуюче блювання, токсикоз;
- неадекватність лікування вдома протягом 24-36 год.

Таким чином, шпиталізація дітей із пневмонією показана в усіх випадках, коли важкість стану і характер перебігу хвороби вимагає проведення інтенсивної терапії, або є високий ризик розвитку ускладнень. Їх можна виявити лише за умови постійного моніторингу за дитиною у стаціонарних умовах. У всіх інших випадках лікування пневмонії може здійснюватися амбулаторно, де необхідно забезпечити адекватний догляд, правильний режим дня й харчування, раціональне використан-

ня антимікробних і симптоматичних середників з урахуванням сучасних концепцій науково-докладної медицини та максимального уникнення поліпрагмації – такої поширеної на теренах пострадянського простору.

Лікування пневмоній, як і інших інфекційних захворювань у дітей, є складним завданням. Перш за все, щоб правильно призначити лікування, необхідна точна діагностика. Тому перший і найважливіший аспект, що впливає на вибір терапії, – відповідний кваліфікаційний рівень педіатра. Крім цього необхідно знати епідеміологічну ситуацію в країні, регіоні, і навіть у дитячому стаціонарі, а також те, що мікроорганізми мають тропність до дітей визначеного віку (табл. 1).

На жаль, ми поглиблено вивчаємо й знаємо патогенез хвороби, але не можемо оперативної дати відповідь на основні й практично значимі запитання – яка етіологічна структура інфекційних захворювань на даний момент, який збудник викликав пневмонію в пацієнта та його антибіотикорезистентність. Заради справедливості слід сказати, що і в зарубіжних клініках із добре розвинутою лабораторною базою у 40-60% хворих не вдається виявити причинно-значимого збудника. Тільки знаходження антигенів мікробів у складі імунних комплексів може свідчити про етіологічну роль його, як збудника хвороби. У зв'язку з цим, стартова антибактеріальна терапія передбачає емпіричний підхід до призначення антибіотиків. Критеріями адекватного їх призначення є:

- використання доказової формулярної медицини;
- врахування терапевтичних переваг (безпечність використовуваних препаратів, врахування відношення ціна/якість);
- вибір оптимального режиму терапії (вибір оптимального шляху введення препарату, врахування його фармакокінетики, комплаєнсу, використання дитячих форм препаратів із високим профілем безпечності).

Терапія антибіотиками повинна бути послідовною, ступінчатою, деескалаційною на певному етапі. Слід керуватися принципом мінімальної достатності, використовувати технологію проліків, що дозволяє поліпшити біодоступність і мінімізувати побічні ефекти у шлунково-кишковому тракті. У сучасних умовах із великої кількості

різних груп антибіотиків таким критеріям найбільше відповідають β-лактами та макроліди, які рекомендовані при пневмоніях у дітей як стартові. Лікування пневмоній із тяжким перебігом і нозокоміальної пневмонії слід почати лікувати цефалоспоринами III-го покоління в поєднанні з аміноглікозидами III-го покоління. Макроліди активні відносно внутрішньоклітинних збудників – мікоплазм і хламідій, а також коків, але не діють (крім азитроміцину) на гемофільну паличку. При розвитку гнійного легеневого синдрому, загрози генералізації інфекції використовують антибіотики резерву (карбапенеми, глікопептиди, цефалоспорини IV покоління). Показаннями до зміни антибіотика є відсутність клінічного ефекту впродовж 48-72 год. або розвиток небажаних медикаментозних реакцій. У випадку верифікації збудника – етіотропну терапію призначають за антибіотикограмою.

Рекомендована тривалість антибіотикотерапії – досягнення терапевтичного ефекту плюс два дні. Усупереч існуючій у країнах пострадянського простору тенденції, **призначення сучасних антибіотиків не вимагає паралельного призначення препаратів «прикриття» (антигістамінних, пробіотиків), препаратів, що посилюють їх дію тощо. І якщо антибіотик якісний і вибраний правильно – він ефективний!**

Вибір протівірусних середників у педіатричній практиці є обмеженим. Протівірусний ефект, який приписується в нашій країні численній кількості лікарських засобів, не має доказової бази й не використовується в економічно розвинутих країнах. До препаратів із доведеною клінічною ефективністю належать ремантадин, амантадин, озельтамівір та інші (арбідол, аміксин, інозину пранобекс, рекомбінантні α-інтерферони). Їх застосовують при середньо-важких та важких формах грипу, важких формах бронхіоліту, а також для профілактики в період епідемії грипу в групах ризику. Слід пам'ятати, що протівірусні препарати ефективні в перші 24-36 годин від початку захворювання.

Муколітичні препарати в педіатричній практиці також повинні мати обмежене використання при лікуванні гострого кашлю (тривалістю <3-х тижнів), оскільки не є препаратами з доведеною ефективністю, а відіграють роль плацебо. Ризик

Таблиця 1. Тропність мікроорганізмів у дітей різного віку

Вік	Етіологія
1-6 міс., типова пневмонія	Стафілокок, <i>E. coli</i> , ін. ентеробактерії, рідше пневмокок і <i>H. influenzae</i> типу b
1-6 міс., атипова пневмонія	<i>C. trachomatis</i> , рідше <i>P. jiroveci</i> , <i>U. urealyticum</i>
6 міс. - 15 р. типова пневмонія, не ускладнена	Пневмокок (+ <i>H. influenza</i> безкапсульний, у дітей до 5-ти років також типу b)
6 міс. - 15 р. атипова пневмонія	<i>M. pneumoniae</i> , <i>C. pneumoniae</i>
6 міс. - 15 р., ускладнена плевритом або деструкцією	Пневмокок, <i>H. influenzae</i> типу b, рідше стрептокок

же токсичних, алергічних реакцій переважає можливі переваги. Найкращий муколітичний ефект забезпечується достатнім питтєвим режимом у вигляді глюкозо-сольових розчинів (регідрон, ораліт, хумана-електроліт) або фруктових, овочевих відварів. У приміщенні, де перебуває хвора дитина, повинно бути прохолодно (18-19 °C), волого (50-70%). Ефективними є часті інгаляції 0,9% розчином хлористого натрію через небулайзер. Інколи показана інфузійна терапія (ІТ), але загальний об'єм рідини не повинен перевищувати 20-30 мл/кг/24, із них 1/3 об'єму – колоїдні розчини. ІТ також показана при сопорі, комі, рефрактерній до жарознижувальної гіперпірексії, багаторазовому блюванні, ексікозі та парезі кишківника, деструкції легеневої тканини.

Терапія дихальної недостатності передбачає відновлення прохідності дихальних шляхів, поліпшення дренажної функції бронхів і кисневу підтримку. Із засобів оксигенотерапії використовують інгаляції кисню за допомогою носових катетерів, кисневих палаток або використовують метод спонтанного дихання під постійним додатнім тиском у дихальних шляхах (СДПДТ). При відсутності ефекту – апаратна штучна вентиляція легень.

Показаннями до медикаментозного лікування гарячки є:

- температура тіла вище 39 °C;
- погана переносимість підвищеної температури (млявість, сонливість, цефалгії, міалгії);
- підвищена температура тіла до 38 °C у дітей до 3-х місячного віку з фебрильними судомми в анамнезі, захворюваннями центральної нервової системи, або хронічними суб- та некомпенсованими захворюваннями серця, нирок та ін;
- виражена централізація кровообігу.

Препаратами вибору для лікування гіпертермії є спазмолітики (папаверин, но-шпа), метилксантини (ксантинолу нікотинат, ніотинова кислота) та парацетамол або ібупрофен (або їх поєднання). Із жарознижувальною метою застосовувати в дітей аспірин (ацетилсаліцилову кислоту), анальгін не рекомендується через їх серйозні побічні дії.

Антигістамінні препарати й засоби, що пригнічують кашель, – не показані. Банки, гірчичники, компреси на спину та розтирання різними мазями в цей час не використовуються. Численні рекомендації по т.з. патогенетичній терапії – «імуномодулятори», «дезінтоксикаційні», «стимулюючі», «загальнозміцнюючі» засоби не впливають на перебіг пневмонії, а лише здорожують лікування та створюють ризик ускладнень.

Із фізіотерапевтичних методів у гострий період ефективними є: а) небулайзерна терапія, тому що лікарські речовини безпосередньо потрапляють в орган-мішень у достатній кількості та за малий проміжок часу; небулайзерну терапію в дитячому віці слід застосовувати, як сучасний, ефективний, а іноді єдиний метод лікування органів дихання; застосування небулайзерної терапії нівелює психічне навантаження на дитину; б) органний електрофорез (ОЕФ), який проводиться на висоті концентрації антибіотика в плазмі крові й судинах малого кола кровообігу. Пероральні антибіотики приймаються за 1,5-2 год. до ОЕФ, після доведеної інфузії – ОЕФ здійснюється одразу ж.

Реабілітацію дітей, що перенесли пневмонію, звичайно проводять у домашніх умовах або спеціалізованих санаторіях у зв'язку зі значною небезпекою суперінфекції у стаціонарі. Використовують масаж і ЛФК, прийом комплексу вітамінно-мінеральних препаратів та імунореабілітацію рибосомальними імуномодуляторами типу рибомуніл, респіброн, ІРС-19, лікопід у частохворюючих. Корисними є загартовуючі процедури, поступове збільшення фізичних навантажень. «Медикаментозну реабілітацію» (уведення алое, біостимуляторів, різних аерозолів тощо) слід рахувати необґрунтованою і недопустимою, оскільки місцеві зміни в легенях безслідно зникають у всіх дітей через 1-2 міс. без будь-яких додаткових засобів впливу.

Диспансеризація дітей після перенесеного захворювання здійснюється протягом одного року (табл. 2).

Профілактика пневмоній ґрунтується на дотри-

Таблиця 2. Диспансеризація дітей, які перехворіли на пневмонію

Нагляд	Кратність
	Спостереження
Педіатр	діти до 1 року – щомісяця, 1-3 роки – щоквартально, після 3 років – 1 раз на півріччя (за відсутності скарг)
ЛОР	2 рази на рік
Стоматолог	2 рази на рік дітей після року
Пульмонолог	за показами
Імунолог	при повторних захворюваннях упродовж року
	Обстеження
Загальний аналіз крові	щоквартально
Аналіз сечі	2 рази на рік
Аналіз калу на яйця глистів	2 рази на рік
X-Ray легень	за показами

манні загальних санітарно-гігієнічних принципів. На зниження рівня захворюваності достовірно впливає щорічна вакцинація проти грипу та кашлюку, пневмококової та Hib-інфекції згідно з календарем профщеплень.

Резюмуючи наведене, а також на підставі нашого досвіду, ми переконані, що в лікуванні пневмонії важливим є:

- забезпечення оптимальних умов перебування дітей, налагодження достатнього питтєвого режиму, за показаннями – інфузійна терапія;
- забезпечення прохідності дихальних шляхів, за показаннями – оксигенотерапія;
- вибір одного або комбінації двох антибіотиків з урахуванням їхньої ефективності та синергізму;

- незастосування медикаментів, фізичних, фізіотерапевтичних та ін. засобів, ефективність яких не доведена засобами доказової медицини.

На завершення не будемо приховувати, що завданням цієї статті є не тільки ознайомлення сімейних лікарів, педіатрів із сучасним станом проблеми пневмоній у дітей, а й розвінчання міфів у медицині, у результаті яких дітям призначається велика кількість медикаментів без урахування будь-якої доказовості. На сьогодні є потреба в знанні і застосуванні цивілізованих стандартів лікування, що ґрунтуються на засадах науково-доказової медицини.

Література

1. Антипкін Ю.Г. Позалікарняна пневмонія у дітей / Ю.Г. Антипкін, А.О. Гурецька //Здоров'я жінки, – 2005 – №4 – С. 159-161.
2. Вікторов О.П. Противірусні лікарські засоби при лікуванні грипу: активність та безпека / О.П. Вікторов із співав. //Український медичний часопис, - 2010 - №2 – С. 7-12.
3. Ершов Ф.И. Противовирусные препараты /Ф.И. Ершов //Клиническая фармакология и терапия, 2004. – Т. 4, №4 – С. 72-75.
4. Замотаев И.П. Острые пневмонии / И.П. Замотаев //Болезни органов дыхания, - 1989. – Т.2, №3. – С. 41-45.
5. Кривопустов С.П. Емпирическая антибиотикотерапия респираторных инфекций: что нового / С.П. Кривопустов //Дитячий лікар – 2011 - №1 – С. 22-24.
6. Наказ МОЗ України №18 від 13.01.05 Про затвердження Протоколів надання медичної допомоги дітям за спеціальністю «Дитяча пульмонологія».
7. Норе́йко С.Б. Пневмония: диагностика и лечение / С.Б. Норе́йко //Новости медицины и фармации. – 2011 – №7 – С. 14-17.
8. Таточенко В.К. Пневмония у детей – диагностика и лечение /В.К. Таточенко //Современная педиатрия, – 2010 – №2(30) – С. 1-3.
9. Пневмонія у дітей: етіопатогенез, клініка, діагностика, лікування, профілактика та реабілітація перехворілих. /Методичні рекомендації, Київ – 2008 р. Укладачі: д. мед. н. О.Л. Цимбаліста, к. мед. н. Л.М. Сенюта.
10. Рациональна антимікробна терапія найбільш поширених захворювань дитячого віку. Круглий стіл /Педіатрія, акушерство і гінекологія – 2010 – №1 – С. 19-20.
11. Фещенко Ю.И. Пульмонология в вопросах и ответах / Ю.И. Фещенко //Бібліотека «Здоров'я України» Київ – 2010.
12. Шабалов Н.П. Пневмонии у детей раннего возраста /Н.П. Шабалов //Лечащий врач – 2003 – №3 – С. 16-22.
13. Bhutta Z.A. Managing severe pneumonia in developing countries /BMJ – 2008 – 336: 57-58.
14. Cartin A.M. Childhood pneumonia and oxygen treatment /Lancet – 2008 – 372: 1278-1280.
15. R. Kliegman, R. Behrman, H. Yenson, F. Stanton /Chapter 395 - Community-Acquired Pneumonia /Nelson Textbook of pediatrics, 19 edition// P. 5321-5338.
16. Steinhoff M., Black T. Childhood pneumonia we must move forward //Lancet – 2007 – 369: 1409-1410.

IDEAS OF PRACTICING PEDIATRICIAN ABOUT PNEUMONIA IN CHILDREN AND OPTIMIZATION OF ITS TREATMENT

V.S. Androukh, V.N. Andruokh

Summary

It is shown the current state of the problem of children with pneumonia and emphasized on the etiological structure of the disease, the definition of which is essential to making the right decisions on rational antibiotic therapy. Based on the literature and personal experience, it is systematized indications for use of antiviral drugs, mucolytics, infusion therapy and oxygen therapy. It is accented on the inadmissibility of the use of medications and other treatments of pneumonia in children, if they have not been proven by means of evidence-based medicine.

Key words

Pneumonia, etiology, symptoms, diagnosis, treatment, children.

**Н.В. Свиридов
С.В. Болгарская¹**

*Донецкий государственный
медицинский университет
им. М. Горького,
Донецкий городской «Центр
диабетической стопы»,
¹ГУ «Институт эндокринологии
и обмена веществ
им. В.П. Комиссаренко НАМН Украины*

КОМПЛЕКСНОЕ ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ И ПОСЛЕОПЕРАЦИОННАЯ РЕАБИЛИТАЦИЯ БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ С ДЕСТРУКТИВНЫМИ ПРОЦЕССАМИ НА СТОПЕ

Резюме

В статье представлен опыт взаимодействия специалистов хирургов и эндокринологов по оптимизации лечения язвенно-некротических дефектов стоп, осложненных флегмонами и остеомиелитами. Были обследованы 2 клинические группы больных СД 2 типа с гнойно-некротическими поражениями стоп – основная группа (59 пациентов) и контрольная (63 пациента). Всего в обеих группах было прооперировано 122 пациента с нейропатической и нейроишемической формой СДС (III и IV стадии процесса по Wagner). У 59 больных основной группы в схему послеоперационного лечения входило внутривенное капельное введение α -липоевой кислоты в виде препарата Диалипон® в дозе 1200 мг/сут. на протяжении 20 дней. Оптимизированный таким образом хирургический способ лечения и расширение показаний для использования препарата Диалипон® в послеоперационном периоде у больных с гнойно-некротическими проявлениями СДС способствовали сокращению сроков заживления послеоперационных ран в основной группе наблюдаемых больных до 28-30 суток, тогда как в контрольной группе сроки заживления составили 56-60 суток. Разработанные алгоритм и схема комплексного хирургического лечения данной категории больных позволили свести к минимуму количество высоких и увеличить на 40% количество дистальных ампутаций стопы, и тем самым в 92% случаев сохранить опорную функцию ноги.

Ключевые слова

Лечение язвенно-некротических дефектов стоп, флегмон, остеомиелит, α -липоевая кислота, Диалипон®.

Актуальность проблемы

Каждые 30 секунд в мире одному больному сахарным диабетом (СД) проводят ампутацию нижней конечности [1]. Известно, что частота атравматических ампутаций нижних конечностей среди больных СД в 15-46 раз больше, чем данный показатель в популяции [3]. В развитых странах мира с середины прошлого столетия начала развиваться так называемая «подиатрия» (от латинского *pes* – стопа) – раздел медицины, изучающий заболевания стоп. Так, опыт Великобритании по оказанию специализированной медицинской помощи пациентам с синдромом диабетической стопы (СДС) можно рассматривать как позитивный, поскольку распространенность ампутаций нижних конечностей среди больных СД в этой стране одна из наименьших в мире (7 на 100000 населения), а затраты служб соцобеспечения на одного больного СД у них составляют 3610 евро в год. Согласно статистике, в 2009 году в России частота высоких ампутаций снизилась на 62% (7,4 до 2,8 на 100000 населения).

Во многих развитых странах в клиниках или региональных госпиталях с больными СД работает мультидисциплинарная команда врачей, в состав которой входят диабетолог, подиатрист, хирург ортопед-травматолог, сосудистый хирург.

Позитивный опыт передовых стран и соседнего государства можно связать не только с активным развитием сети кабинетов диабетической стопы, но и взаимодействием эндокринологической и хирургической служб, а также с растущим из года в год государственным финансированием.

В настоящей статье представлен опыт взаимодействия специалистов хирургов и эндокринологов по пути оптимизации лечения язвенно-некротических дефектов стоп, осложненных флегмонами и остеомиелитами.

Для успешного заживления диабетических язв нижних конечностей необходимы следующие условия: метаболическая компенсация, контроль раневого и воспалительного процесса (адекватная антибактериальная терапия), разгрузка пораженной конечности, а также относительно сохра-

ненный кровоток в области нижних конечностей. Однако, зачастую язвенные дефекты из-за несоблюдения первых трех условий, даже при сохраненном кровотоке, осложняются гнойно-некротическими поражениями стоп. Следовательно, дальнейшее консервативное лечение пациента невозможно и возникает необходимость проведения оперативного вмешательства.

Выбор способа хирургического лечения для сохранения нижней конечности у больных с гнойно-деструктивными формами диабетической стопы является предметом обсуждения. После операций на стопе местное лечение обширных ран открытым способом с использованием раневых покрытий часто приводит к «хронизации» процесса заживления, развитию «синдрома застывшей раны», что требует повторных операций вплоть до высокой ампутации. Становится очевидным, что на фоне диабета в условиях недостатка мезенхимальной ткани и медленной эпителизации проблема стимуляции заживления и раннего закрытия обширных раневых дефектов стоп при данной патологии, остается актуальной. Использование нейротропных препаратов (α -липоевой кислоты) на фоне неосложненных нейропатических проявлений у диабетиков достаточно хорошо описано в научной литературе. Вместе с тем, обоснована неэффективность применения этой группы препаратов с точки зрения нейропротективного эффекта у больных СДС с выраженным гнойно-деструктивным процессом на стопе (Бреговский В.Б., 2008).

Однако, наблюдений в обоснованности и оценке применения α -липоевой кислоты (с точки зрения гепатопротекторного эффекта) в послеоперационном периоде у больных СДС на фоне выраженного эндотоксикоза мы не встретили.

Целью настоящего исследования была оптимизация способов заживления обширных раневых дефектов стоп после хирургических вмешательств у больных СД с использованием хирургических способов стимуляции заживления ран и инновационных клеточно-тканевых технологий, а также комплексная послеоперационная реабилитация данной категории больных, включающая использование высоких доз α -липоевой кислоты.

Материалы и методы

Сформировано 2 клинические группы больных СД 2 типа с гнойно-некротическими поражениями стоп. Клиническая характеристика и результаты биохимического обследования больных обеих

Таблица 1. Клиническая и биохимическая характеристика обследованных пациентов

Показатель	Основная группа (n=59)	Контрольная группа (n=63)
Возраст, лет	58,85±1,55	60,2±1,33
Длительность диабета, лет	10,81±0,71	11,01±0,91
ТсР _{О₂} , мм рт ст	33,1±1,3	28,9±1,9
ОХС, ммоль/л	8,05±1,15	9,01±1,22
ТГ, ммоль/л	2,82±0,18	2,67±0,54
ЛПНП, ммоль/л	5,99±1,14	4,97±1,23
ЛПОНП, ммоль/л	0,91±0,07	0,89±0,09
ЛПВП, ммоль/л	1,21±0,06	1,34±0,09
Глюкоза, ммоль/л	12,3±1,6	13,1±1,4
АЛТ, ммоль/л	75,2±3,17	74,11±4,78
АСТ, ммоль/л	35,45±2,12	33,98±3,11
Щелочная фосфатаза, Ед/л	98,54±5,16	89,16±5,45

*ОХС – общий холестерин сыворотки, ТГ – триглицериды, ТсР_{О₂} – транскutánное исследование напряжения кислорода в тканях стопы и голени, ЛПНП – липопротеиды низкой плотности, ЛПОНП – липопротеиды очень низкой плотности, ЛПВП – липопротеиды высокой плотности.

групп представлены в табл. 1.

Всего в обеих группах было прооперировано 122 пациента с нейропатической и нейроишемической формой СДС (III и IV стадии процесса по Wagner), у которых после расширенных некрэктомий или дистальных ампутаций стопы для укрытия обширного раневого дефекта мягких тканей или костных обпилов культи использовали в качестве «биологического тампона» аутоотрансплантат в виде кожно-жирового лоскута, предварительно взятого из передней брюшной стенки с параллельной катетеризацией а. epigastrica inferior для пролонгированной внутриартериальной лекарственной терапии. В течение 2-3 недель мумифицированный кожно-жировой аутолоскут поэтапно иссекался и в последующем выполнялась аутодермопластика в сочетании с клеточно-тканевой стимуляцией заживления ран.

В контрольной группе (63 пациента) послеоперационная дезинтоксикационная терапия проходила традиционным способом (коррекция гликемии, антибактериальная и дезагрегантная и иммунотерапия). У 59 больных основной группы в схему послеоперационного лечения входило внутривенное капельное введение α -липоевой кислоты в виде препарата Диалипон® Фармак в дозе 1200 мг/сут. на протяжении 20 дней. В последующем, на основании клинических, морфологических и гистохимических показателей решалась задача местного стимулирования репаративных процессов незрелой грануляционной ткани для эффективной ранней аутодермопластики. С этой целью применена инновационная клеточно-тканевая терапия дермальным эквивалентом (ДЭ) в виде аппликации на рану коллагенового геля с культивированными аутофибробластами и биологически активными факторами роста. Через 3-4

суток после аппликации ДЭ выполнялась аутодермопластика по Тиршу. Оценивали сроки заживления ран в обеих группах, эффективность аутодермопластики, частоту повторных оперативных вмешательств, количество «малых» операций и высоких ампутаций нижней конечности.

Результаты и обсуждение

У пациентов основной группы после операций на стопе образовавшийся обширный раневой дефект тампонировался заготовленным кожно-жировым аутолоскутом, тем самым создавался местный бактериозащитный и иммуномодулирующий эффект в ране под защитой внутривенной антибактериальной терапии и препарата Диалипон® Фармак, что способствовало ликвидации распространения гнойно-некротического процесса в проксимальном направлении, а также уменьшению проявлений интоксикации. В этих условиях жировая ткань выполняет барьерную функцию и становится источником образования грануляций. После удаления кожно-жирового лоскута под ним образуется грануляционная ткань и определяется тракция краев раны. Применяемые этапные аутодермопластики на неподготовленную незрелую рану становятся, зачастую, малоэффективными. Это подтверждается супрессией клеточного звена иммунитета в раневых биоптатах и раневых отпечатках. Стимуляция репаративных процессов с помощью ДЭ позволила существенно повысить процент приживляемости аутолоскутов и ускорило заживление ран.

Отмечено, что в комбинации с оптимизированным хирургическим лечением использование клеточных технологий в сочетании с в/в введением препарата Диалипон® Фармак в дозе 1200 мг/сут. у больных основной группы быстро переводит I фазу течения раневого процесса во II, которая существенно сокращалась и трансформировалась в фазу эпителизации. В литературе существует целый ряд указаний о том, что α -липоевая кислота является высокоэффективным средством патогенетического лечения диабетической полинейропатии [1-5, 28]. На ранних этапах развития болезни или при неосложненном течении СД препараты α -липоевой кислоты проявляют антиоксидантные и мембраностабилизирующие свой-

ства, способствует восстановлению нарушенного эндоневрального кровотока [1-5, 28]. Результаты исследований также доказывают, что α -липоевая кислота может быть отнесена к препаратам с иммуностропной активностью. Поскольку существуют данные о том, что последние существенно уменьшают в крови концентрацию противовоспалительных цитокинов, что говорит и об опосредованном противовоспалительном эффекте α -липоевой кислоты [5]. Применение клеточных технологий в сочетании с в/в введением препарата Диалипон® Фармак в основной группе позволило в 92% случаев добиться приживляемости кожных лоскутов в отличие от пациентов контрольной группы, у которых эффективность аутодермопластики была около 60%. Субъективных расстройств в виде диспепсии, тошноты, рвоты и других осложнений при использовании высоких доз препарата Диалипон® Фармак мы не наблюдали.

Следует отметить, что в группе больных, получавших в реабилитационный период препарат Диалипон® Фармак, по сравнению с контрольной группой пациентов достоверно улучшались и показатели печеночных проб (табл. 2), что может быть связано с доказанным ранее гепатопротекторным и дезинтоксикационным эффектами α -липоевой кислоты [8]. Отмеченные гепатопротекторные свойства препарата Диалипон® Фармак, были основополагающими для его назначения в послеоперационном периоде в составе комплексной терапии гнойно-некротических осложнений больных СДС.

Таким образом, оптимизированные хирургические способы лечения и расширение показаний для использования препарата Диалипон® Фармак, в послеоперационном периоде у больных с гнойно-некротическими проявлениями СДС способствовали сокращению сроков заживления послеоперационных ран в основной группе наблюдаемых больных до 28-30 суток, тогда как в контрольной группе сроки заживления составили 56-60 суток. Разработанные алгоритм и схема комплексного хирургического лечения данной категории больных позволили свести к минимуму количество высоких и увеличить на 40% количество дистальных ампутаций стопы, тем самым в 92% случаев сохранить опорную функцию ноги.

Таблица 2. Динамика показателей печеночных проб у обследованных пациентов в послеоперационном периоде

Показатели	Основная группа(n=59)		Группа контроля(n=63)	
	До операции	После операции	До операции	После операции
Алт, моль/л	75,2 $\pm$ 3,17	38,84 $\pm$ 3,11*	74,11 $\pm$ 4,78	69,16 $\pm$ 4,82
АСТ, моль/л	35,45 $\pm$ 2,12	29,78 $\pm$ 2,15*	33,98 $\pm$ 3,11	32,84 $\pm$ 3,11
Щелочная фосфатаза, Ед/л	98,54 $\pm$ 5,16	81,12 $\pm$ 5,64*	89,16 $\pm$ 5,45	87,16 $\pm$ 4,45

Примечание: * - различия показателей достоверны (p<0,05)

Выводы

1. Усовершенствованные способы хирургического лечения в сочетании с инновационными клеточно-тканевыми технологиями способствуют повышению качества комплексного хирургического лечения осложненных форм СДС в виде сокращения количества выполненных высоких ампутаций нижних конечностей.

2. Гепатопротекторные свойства и эффективность применения препарата Диалипон® Фармак позволяют рекомендовать его к использованию при нейропатических проявлениях заболевания в раннем послеоперационном периоде у больных с гнойно-некротическими формами СДС.

Литература

1. Балаболкин М.И., Чернышева Т.Е., Трусов В.В., Гурьева И.В. *Диабетическая нейропатия. Учебно-методическое пособие.* – М. – 2003.
2. Гурьева И.В. *Профилактика, лечение, медико-социальная реабилитация и организация междисциплинарной помощи больным с синдромом диабетической стопы: Дис...д-ра мед.наук.* – М. – 2001.
3. Гурьева И.В., Кузина И.В., Воронин А.В., Комелягина Е.Ю., Мамонтова Е.Ю. *Синдром диабетической стопы. Методические рекомендации* – М. – 2000. – 40 с.
4. Болгарська С.В. *Диференційно-діагностичні особливості та підхід до лікування трофічних виразок нижніх кінцівок у хворих на цукровий діабет: Автореф. Дис...канд.мед.наук: 14.01.14.* / ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка АМН України». – К. – 2004. – 17 с.
5. Скибун В.Н. *Патогенетические аспекты терапии нейропатической формы синдрома диабетической стопы: Автореф. Дис...канд.мед.наук: 14.01.14.* / ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка АМН України». – К. – 2003. – 17 с.
6. *Международное Соглашение по диабетической стопе.* – 2000.
7. *Clinical Guidelines for Type 2 Diabetes UK.*
8. Jesudason E.P., Masilamani J.G., Jebaraj C.E. et al. *Efficacy of DL-alpha lipoic acid against systemic inflammation-induced mice: antioxidant defense system. Mol Cell Biochem.* – 2008 Jun. – 313(1–2): S. 113–23.
9. Boulton A.J.M. *International collaboration on the diabetic foot: a 15-year progress report // Diabet. Metab. Res. Rev.* – 2004. – Vol. 20, supp.1. – P. 2-3.
10. *International Consensus for Wound healing and treatments for people with diabetic foot ulcers.* – *Diabetes Metab. Res. Rev.* – 2007. – 20 (supp. 1). – P. 78-89.

COMPLEX SURGICAL TREATMENT AND POSTOPERATIVE REHABILITATION OF DIABETIC PATIENTS WITH FOOT DESTRUCTIVE DISEASE N.V. Sviridov, S.V. Bolgarskaya

Summary

The article presents the experience of working of professional surgeons and endocrinologists for ways to optimize the treatment of ulcer-necrotic foot defects, complicated by phlegmons and osteomyelitis. It had been studied two groups of patients with clinical type 2 diabetes with purulent-necrotic foot defects – the primary group (59 persons) and the control group (63 persons). 122 patients with neuropathic and neuro-ischemic forms of diabetic foot (III and IV stage of the process by Wagner) were operated on in both groups. The scheme of post-operative treatment of 59 patients of the primary group contained an intravenous drip of α -lipoic acid as a drug Dialipon® at a dose of 1200 mg/day for 20 days. So optimized surgical method of treatment and the expansion of indications for use of the drug Dialipon® in the postoperative period in patients with purulent-necrotic presentations of diabetic foot helped to reduce the period of healing of postoperative wounds in the primary group of patients up to 28-30 days, whereas in the control group, the healing time were 56-60 days. The developed algorithm and the scheme of complex surgical treatment of these patients allowed to minimize the number of high amputations and increased by 40% the number of distal amputations of the foot, and thus it helped to keep the foot bearing function in 92% of cases.

Key words

Treatment of ulcer-necrotic foot defects, phlegmon, osteomyelitis, α -lipoic acid, Dialipon®.

І.П. Катеренчук

*Вищий державний
навчальний заклад України
«Українська медична
стоматологічна академія»*

УДК 616.33-002:615.3

ЕФЕКТИВНІСТЬ І БЕЗПЕКА ЗАСТОСУВАННЯ НІМЕСУЛІДУ В ТЕРАПІЇ ЗАХВОРЮВАНЬ ІЗ ПРОВІДНИМ СУГЛОБОВИМ СИНДРОМОМ

Резюме

У статті наведено дані щодо ефективності та безпеки використання нестероїдного протизапального засобу німесулід у терапії захворювань із суглобовим синдромом. Проведено порівняльний аналіз ефективності та безпеки німесулід з іншими неселективними та селективними інгібіторами циклооксигенази-2. Аргументується перевага використання німесулід, як засобу, що є більш ефективним та безпечним як при короткотривалому, так і довготривалому використанні.

Ключові слова

Суглобовий синдром, німесулід, ефективність, безпека.

Захворювання, у клініці яких переважають прояви суглобового синдрому, є розповсюдженою патологією та однією з найбільш актуальних медичних і соціально-економічних проблем сучасного суспільства, оскільки вони суттєво знижують якість життя та обумовлюють суттєві витрати на охорону здоров'я. Забезпечення належної якості життя, суттєве збільшення його тривалості та зниження непрацездатності й смертності у зв'язку з ревматичними захворюваннями, для яких суглобовий синдром найбільш характерний, є актуальними завданнями сучасної ревматології. Значною мірою досягнення цієї мети залежить від раціонально визначених методів лікування та оптимальних схем фармакотерапії [9, 12, 13].

Пошук оптимальної схеми терапії запальних захворювань суглобів та навколосуглобових тканин є досить складною проблемою у практичній діяльності лікаря.

Нестероїдні протизапальні засоби (НПЗЗ) займають одне з провідних місць у комплексній терапії ревматичних захворювань, при яких біль і запалення, як ознаки суглобового синдрому, є основними проявами уражень суглобів і хребта. Саме НПЗЗ, яким притаманна протизапальна, анальгезуюча і жарознижувальна дія, ефективно забезпечують контроль основних клінічних проявів, характерних для уражень суглобів і хребта, сприяють відновленню порушених функцій та покращують якість життя пацієнтів. Тому призначення цього класу лікарських засобів є обґрунтованим і доцільним усім пацієнтам, що зазнають болю, пов'язаного з гострими або хронічними ураженнями опорно-рухового апарату [31, 32, 37, 40, 42]. НПЗЗ відрізняють доведена ефективність,

передбачуваність фармакологічної дії, доступність і зручність застосування [17, 18].

В останні десятиріччя створені і з успіхом використовуються у клінічній практиці різноманітні за хімічною структурою та механізмом дії, особливостями клінічних ефектів, частотою побічних ускладнень медикаментозні засоби, що забезпечує можливість індивідуального підходу щодо вибору терапії при кожному призначенні НПЗЗ.

Практикуючий лікар у своїй повсякденній діяльності повинен при виборі НПЗЗ надавати перевагу препаратам, які з одного боку, володіють достатнім клінічним ефектом, а з іншого - відрізняються максимальною безпекою [17]. До таких препаратів належить німесулід, один із найбільш широко використовуваних НПЗЗ, що характеризується переважною селективністю дії у відношенні до ЦОГ-2.

Німесулід, зважаючи на його виражену протизапальну та анальгетичну дію з успіхом використовують у терапії захворювань, що супроводжуються суглобовим синдромом (ревматоїдний артрит, остеоартроз, подагричний артрит, артрита при системних захворюваннях сполучної тканини) та при інших захворюваннях, які супроводжуються болем та запаленням. Німесулід може бути використаний при запальних артропатіях, таких як РА, псоріатичний і реактивний артрита, завдяки вираженій протизапальній та знеболювальній дії [3, 21].

Німесулід – селективний інгібітор ЦОГ-2, коефіцієнт селективності якого понад 1000, тобто вираженість селективних властивостей німесулід щодо ЦОГ-2 вище, ніж інших нестероїдних протизапальних засобів [60].

Хороша переносимість препарату обумовле-

на його хімічною структурою і тривалим періодом напіввиведення (у німесуліді – 1,5-5 годин, у піроксикаму – близько 2 днів) [25]. Німесулід належить до класу сульфонанлідів, з переважним інгібуванням активності циклооксигенази-2 (ЦОГ-2) і в меншій мірі ЦОГ-1 [26]. Абсорбція препарату при пероральному прийомі відбувається швидко, що обумовлює високу швидкість досягнення терапевтичної концентрації препарату в плазмі, її ступінь не залежить від прийому їжі. Зв'язування німесуліді з альбуміном плазми складає 95% (з еритроцитами – 2%, з ліпопротеїнами і кислими α -протеїдами – 1%) і його слід з обережністю поєднувати з препаратами, що відрізняються утворенням екстрацелюлярного депо шляхом зв'язування з білками плазми.

Відомо, що розподіл препарату багато в чому залежить від його спорідненості до певних органів і тканин, і нерівномірність розподілу препарату багато в чому обумовлює його клінічні ефекти. Так, концентрація вільного німесуліді безпосередньо у вогнищі запалення, де рН середовища нижче, може бути набагато вище щодо плазмової його концентрації [30].

Німесулід відрізняється високою біодоступністю. Достатня для здійснення аналгезії концентрація досягається швидко (вже протягом 30 хв після першого прийому вона становить 25-80% від максимальної), а пік концентрації в крові (2,86-6,5 мг/л) відзначається через 1,2-2,8 годин після перорального прийому препарату. Відповідно, і максимальна аналгетична дія досягаються через 1-3 години [27, 62].

Ефект при призначенні німесуліді настає не менш стрімко, вже в перші 15-30 хвилин після перорального прийому [28, 61].

Висока швидкість розвитку аналгетичної дії німесуліді була продемонстрована при призначенні його хворим на подагру, якій властива швидко наростаюча інтенсивність болю. Оцінка динаміки болю у хворих із гострим нападом подагричного артриту засвідчила явну перевагу німесуліді перед диклофенаком натрію [15].

Так при прийомі німесуліді достовірно зниження індексів, що відображають інтенсивність болю, у більшості хворих відзначалося вже через 20-40 хвилин після перорального прийому препарату в дозі 100 мг.

Період напіврозпаду німесуліді коливається в інтервалі від 1,8 до 4,7 годин, але інгібіція ЦОГ-2 зберігається щонайменше 8 год., а в синовіальній рідині – близько 12 год. після тижневого перорального прийому в дозі 200 мг.

Фармакокінетика німесуліді навіть при помірному зниженні кліренсу ендogenous креатиніну (до 30-80 мл/хв.) практично не змінюється і зниження дози в цьому випадку не потрібно. При

важкому ураженні нирок, а також у літніх жінок з ожирінням (механізми нефротоксичності у цієї групи ризику не ясні) німесулід потрібно призначати з обережністю.

До важливих із терапевтичної точки зору особливостей препарату слід віднести:

- швидкий розвиток аналгетичного ефекту (уже через 30 хвилин після прийому);
- здатність інгібувати вільнорадикальне окислення та активність металопротеїназ;
- низьку гепатотоксичність;
- відсутність, на відміну від індометацину та інших відомих НПЗП, ушкоджуючої дії на хрящ [14, 39].

На відміну від багатьох інших НПЗЗ молекула німесуліді володіє лужними властивостями, що ускладнює її проникнення в слизову верхніх відділів шлунково-кишкового тракту (ШКТ), істотно знижуючи ймовірність контактного подразнення. З іншого боку, завдяки своїм хімічним властивостям, німесулід може легко проникати і накопичуватися у вогнищах запалення (наприклад, у запаленому суглобі) у вищій концентрації, ніж у плазмі крові [62].

Слід відзначити, що німесулід має ряд фармакологічних ефектів, не залежних від клас-специфічного впливу на активність ЦОГ, які багато в чому визначають його терапевтичні особливості. Він здатний блокувати синтез основних прозапальних цитокінів (інтерлікін-6, фактор некрозу пухлини α), пригнічувати активність металопротеїназ (відповідальних, зокрема, за руйнування глікопротеїнового матриксу хрящової тканини при остеоартрозі), здійснювати антигістамінну дію, а також викликати блокаду ферменту фосфодієстерази IV, знижуючи активність клітин запальної агресії – макрофагів і нейтрофілів [24, 41, 54-56, 63].

Німесулід володіє протизапальною та аналгетичною активністю, яка переважає над інгібуванням ЦОГ, і залучає широке коло запальних і больових медіаторів [26].

Основна фармакологічна дія НПЗЗ визначається блокадою ЦОГ-2 – ферменту, який активно синтезується у вогнищах пошкодження та запалення клітинами запальної відповіді і відповідає за синтез найважливіших медіаторів болю і запалення – простагландинів. Водночас асоційовані з прийомом НПЗЗ ускладнення (перш за все, з боку шлунково-кишкового тракту) в основному визначаються блокадою структурної форми циклооксигенази – ЦОГ типу 1, що відіграє важливу роль у підтримці багатьох параметрів гомеостазу організму людини. Тим не менш, ЦОГ-1 також бере участь у запальному процесі, тому локальне пригнічення її активності у сфері ушкодження слід розглядати як позитивний момент. Німесулід, що володіє помірною селективністю відносно ЦОГ-2, відносно слабо впливаючи на структурну ЦОГ-1 слизової оболонки шлунка, ефективно блокує

її активність в осередках запалення і тканинного пошкодження [26, 54, 62, 65].

Доказова база переваг клінічної ефективності німесуліді при суглобовому синдромі свідчить про його високу доведену ефективність у терапії гострого і хронічного болю і запалення при ураженнях суглобів та навколо суглобових тканин. Німесулід при плечолопатковому періартриті, бурситах і тендинітах проявляв подібний (або дещо вищий) ефект у відношенні усунення болю і відновлення функції опорно-рухової системи порівняно з високими дозами «традиційних» НПЗЗ – диклофенаку та напроксену. Так, у дослідженні Wober W. 122 хворих із плечолопатковим періартритом протягом 14 днів приймали німесулід по 200 мг на добу або диклофенак 150 мг на добу. У кінці періоду спостереження «хороший» або «відмінний» ефект терапії частіше відзначали пацієнти, які приймали німесулід (82,3% проти 78,0%). Суб'єктивна оцінка пацієнтів щодо переносимості ліків демонструвала ще більш значиму перевагу німесуліді. Так, 96,8% хворих вважали, що німесулід переноситься «добре» або «відмінно», у той час як аналогічну оцінку диклофенаку дали лише 72,9% пацієнтів ($p < 0,05$) [71, 72].

Важливим аспектом ургентного застосування німесуліді є усунення неспецифічного болю в нижній частині спини. За даними дослідження, проведеного у Фінляндії ($n = 102$), німесулід 100 мг, призначений 2 рази на добу, перевершував ефект ібупрофену в дозі 600 мг, як по вираженості знеболюючого ефекту, так і по відновленню функції хребта. До 10-го дня від початку лікування на фоні прийому німесуліді відзначено більш, ніж дворазове поліпшення функціональної активності. Важливо, що німесулід істотно рідше (приблизно у 2 рази – 7% проти 13%) викликав побічні ефекти з боку шлунково-кишкового тракту порівняно з препаратом контролю [57].

Принципове значення мають дослідження, що демонструють високий терапевтичний потенціал німесуліді при гострому та хронічному подагричному артриті – метаболічному захворюванні, яке характеризується значним інтенсивним болем, пов'язаним із мікрокристалічним запаленням.

Успіх застосування німесуліді при гострому подагричному артриті визначається не лише його анагетичною ефективністю, але, у першу чергу, вираженою протизапальною дією. Імовірно, що важливу роль у цій ситуації може відігравати пригнічення активності мононуклеарних клітин (насамперед макрофагів), опосередковане специфічною здатністю німесуліді впливати на фосфодієстеразу VI. Дуже важливо, що призначення цього препарату дозволяло домагатися зворотного розвитку клініки артриту навіть у пацієнтів, у яких була недостатньо ефективною попередня

терапія високими дозами диклофенаку [2].

Нестероїдні протизапальні засоби досить широко використовуються в терапії остеоартрозу, а вибір оптимального засобу є найбільш актуальним завданням терапії цього захворювання [10]. Німесулід, як було відзначено вище, має здатність блокувати активність металопротеїназ, що відіграють найважливішу роль у патогенезі руйнування суглобного хряща. Цей фармакологічний ефект визначає доцільність застосування цього препарату при остеоартрозі. Зниження концентрації маркерів катаболізму хрящової тканини відображає позитивний вплив німесуліді на деградацію хряща у хворих з ОА колінних і кульшових суглобів [48, 50].

Доведена ефективність використання німесуліді при ревматоїдному артриті (РА). При порівняльному аналізі німесуліді і диклофенаку німесулід виявився дещо ефективнішим за знеболювальною дією – зниження рівня болю на 50% і більше (по ВАШ) відмічено у 44,8 і 40,8% хворих відповідно, більш, ніж у третини пацієнтів – істотне (на 50% і більше) поліпшення загального самопочуття. У п'ятьох хворих на тлі монотерапії НПЗЗ відзначено повне зникнення клінічних проявів артриту [7].

Таким чином, переваги використання НПЗЗ, у цілому, і німесуліді, зокрема, при короткочасному лікуванні болю не викликає сумнівів. Зовсім інша ситуація виникає, коли мова йде про тривале застосування НПЗЗ. І проблема тут пов'язана не з ефективністю цих препаратів, а з їх переносимістю та можливим розвитком побічних ефектів.

Найважливішою причиною втрати працездатності та соціальної активності пацієнтів із ревматичними захворюваннями є хронічний біль (ХБ), пов'язаний із захворюваннями суглобів і хребта. ХБ тісно асоціюється з такими патологічними станами, як депресія, порушення сну, розвиток і дестабілізація серцево-судинних захворювань. Фармакотерапія хронічних больових синдромів різного генезу є значною як медичною, так і соціально-економічною проблемою. У цьому зв'язку проблема ХБ привертає все більшу увагу представників багатьох медичних спеціальностей та організаторів охорони здоров'я [35, 52, 64].

Чітким підтвердженням ролі ХБ як найважливішого чинника, що впливає на життєвий прогноз, стала робота австралійських вчених Zhu K. і співавт., які протягом 5 років спостерігали когорту з 1484 літніх жінок (старше 70 років) із ХБ у нижній частині спини. Серед цих пацієнток 21,7% початково і 26,9% у кінці періоду спостереження відчували цей біль щодня. Результати спостереження засвідчили, що в даній підгрупі ризик загибелі від інфаркту міокарда та ішемічного інсульту був більш, ніж у 2 рази вище (відносний ризик – 2,13) порівняно з пацієнтками, які відчують біль рідше, ніж 1 раз на день [73].

Ці дані мають принципове значення, оскільки

багато хворих похилого віку, які відчувають ХБ, мають супутню патологію серцево-судинної системи. Аналіз коморбідних захворювань у 15 тис. жителів США віком 65 років і старше, які страждають на остеоартроз (ОА), засвідчив, що у 80% із них є артеріальна гіпертензія, у 31,3% – цукровий діабет, у 38% – ознаки серцевої недостатності, у 16,9% – ішемічна хвороба серця, у 17,3% – цереброваскулярні порушення [70].

Тому швидке і максимально повне купування болю належить до першочергових завдань фармакотерапії більшості гострих і хронічних захворювань. Не є перебільшенням твердження, що ефективність усунення болю є найважливішим критерієм якості медичної допомоги та кваліфікації лікаря.

Звичайно, застосування НПЗЗ дозволяє домогтися лише симптоматичного поліпшення, але не сповільнення прогресування захворювання. Проте досягнення ремісії або суттєвого поліпшення стану хворих на тлі сучасної комплексної терапії вимагає місяців, а часом і кількох років. Так, при РА навіть на тлі застосування комбінації біологічних препаратів і цитостатиків у 50-60% хворих зберігається помірно виражений суглобовий біль і, отже, постійно зберігається потреба в знеболювальній симптоматичній терапії [22].

З іншого боку, істотну частину пацієнтів із РЗ у реальній клінічній практиці складають особи, які тривалий час страждають на ці захворювання. Це інваліди, що мають виражені деформації суглобів, у яких навіть адекватна сучасна терапія не дозволяє повністю усунути суглобовий біль і симптоматичне лікування стає найважливішим напрямком фармакотерапії.

Для цих хворих НПЗЗ незамінні, оскільки їх використання забезпечує стабільний рівень знеболення та поліпшення загального самопочуття. Серія тривалих масштабних досліджень тривалістю від 6 до 18 місяців (таких як VIGOR, CLASS, TARGET і MEDAL) чітко продемонструвала, що застосування НПЗЗ дозволяє досягти 25-30% зниження вираженості болю і покращання загального самопочуття в пацієнтів із хронічними РЗ. При цьому частота випадків неефективності терапії не перевищувала 12-15%. Дуже важливо, що на відміну від опіоїдів НПЗЗ не викликають звикання і не втрачають своєї ефективності при тривалому використанні.

При тривалому застосуванні НПЗЗ особливо актуальною є проблема безпеки лікування, оскільки при їх прийомі можливий розвиток різноманітних побічних ефектів. У першу чергу це стосується неселективних інгібіторів ЦОГ-2.

Характерною особливістю німесулідів є значно нижчий, ніж при використанні інших НПЗЗ ризик розвитку гастропатій. При проведенні ретроспективного аналізу частоти ерозивно-виразкових ускладнень шлунково-кишкового тракту

при прийомі диклофенаку та ЦОГ-2 селективних НПЗЗ у хворих ревматичними захворюваннями, було продемонстровано рідше виникнення множинних ерозій та виразок, при прийомі ЦОГ-2 селективних НПЗЗ, особливо в разі наявності виразкового анамнезу. Найбільш рідко ураження шлунково-кишкового тракту розвивалися саме при прийомі німесулідів [5].

У популяційному дослідженні було проведено аналіз 10608 випадків повідомлень про побічні ефекти НПЗЗ. Результати засвідчили, що несприятливі реакції з боку шлунково-кишкового тракту при прийомі німесулідів розвивалися в 10,4% випадків, тоді як ускладнення з боку шлунково-кишкового тракту при прийомі диклофенаку і кетопрофену – більше, ніж у 2 рази частіше [36].

В іншому дослідженні проаналізована частота розвитку несприятливих ефектів із боку шлунково-кишкового тракту при прийомі німесулідів і диклофенаку. Виявилося, що прийом німесулідів послужив причиною цих ускладнень у 8% хворих, у той час як прийом диклофенаку – у 12,1% [30].

Значно рідше, порівняно з традиційними НПЗЗ реєструються асоційовані з прийомом німесулідів гастропатії у хворих із наявною патологією шлунково-кишкового тракту. Встановлено, що у хворих на остеоартроз, асоційований із супутньою патологією шлунково-кишкового тракту 30-денний прийом німесулідів обумовлював ускладнення з боку шлунково-кишкового тракту у 9% хворих, тоді як прийом диклофенаку – у 31% випадків [19].

При 4-тижневому прийомі німесулідів і диклофенаку пацієнтами з ревматоїдним артритом протизапальна і анагетична ефективність цих НПЗЗ були практично однаковими, однак німесулід значно рідше обумовлював виразкові ураження верхніх відділів шлунково-кишкового тракту [8].

Незважаючи на те, що в механізмі дії провідним патофізіологічним механізмом є пригнічення ферменту циклооксигенази, вираженість анагетичної та протизапальної дії, частота побічних ефектів та їх важкість можуть суттєво відрізнятися.

Перш за все, це пояснюється тим, що протизапальна дія НПЗЗ обумовлена переважно пригніченням активності циклооксигенази-2 – ізоферменту, що бере участь у синтезі простагландинів, що індукують прояви запального та больового синдрому.

Побічні ж ефекти асоціюються з пригніченням іншого ізоферменту – ЦОГ-1, контролюючого тромбосанзалежну агрегацію тромбоцитів і синтез простагландинів та володіючого цитопротективними властивостями [16, 34, 69].

Різні НПЗЗ забезпечують різний ступінь пригнічення активності ЦОГ-1 і ЦОГ-2, що обумовлює відмінності у вираженості клінічних ефектів і небажаних явищ при їх застосуванні [4, 19].

Низька гастротоксичність німесулідів та його

висока ефективність, що не поступається традиційним НПЗЗ, обумовлює часткова селективність препарату до ЦОГ-2. Крім інгібіції ЦОГ-2, німесулід здатний пригнічувати активність і ЦОГ-1, яка також може приймати участь у запаленні. Доведено, що німесулід здатний інгібувати ЦОГ-1 саме у вогнищі запалення, практично не впливаючи на секрецію ейкозаноїдів у слизовій оболонці ШКТ [67].

Крім того, дії німесуліду притаманні власні ефекти, не пов'язані з метаболізмом арахідонової кислоти. Зокрема, німесулід знижує продукцію *ex vivo* супероксидних аніонів при фагоцитозі нейтрофілів і моноцитів шляхом інгібування транслокації протеїнкінази C і фосфодіестерази IV типу, інгібує чинник некрозу пухлини- α і інтерлейкін-6, урокіназу, зменшує вивільнення гістаміну з опастистих клітин і з базофілів, активує глюкокортикоїдні рецептори [54-56, 63].

Побутує точка зору, що фармакокінетика німесуліду може змінюватись при ураженнях печінки, у зв'язку з чим призначати німесулід пацієнтам з ураженнями печінки протипоказано. Однак, варто зазначити, що випадки розвитку побічних реакцій при застосуванні німесуліду зустрічаються рідко і їх частота не перевищує частоту аналогічних реакцій при застосуванні інших НПЗЗ. Ураження печінки розвиваються не частіше, ніж у 1 з 10000 хворих, що приймають німесулід, а сумарна частота подібних реакцій складає 0,0001% [6, 29].

Порівняльне дослідження небажаних ефектів при прийомі НПЗЗ у майже 400 тис. хворих показало, що гепатопатії розвиваються значно рідше, ніж при призначенні інших НПЗЗ: порівняно з диклофенаком в 1,1 рази, ібупрофеном - майже в 1,3 рази, а кеторолаком – в 1,9 рази [68].

Conforti A. і співавт. оцінили число повідомлень про серйозні небажані ефекти, пов'язані з прийомом різних НПЗЗ. У ході цього дослідження було проаналізовано 10608 подібних повідомлень. Згідно з отриманими даними, німесулід викликав серйозні ускладнення з боку шлунково-кишкового тракту у 2 рази рідше, ніж інші НПЗЗ. Число повідомлень, пов'язаних із цим препаратом, склало 10,4%, у той час як із диклофенаком – 21,2%, кетопрофеном – 21,7%, піроксикамом – 18,6% [36].

Небезпека розвитку шлунково-кишкових кровотеч на тлі прийому німесуліду в реальній клінічній практиці оцінювалася в масштабному епідеміологічному дослідженні Laporte J. і співавт. Аналіз включав 2813 епізодів шлунково-кишкових кровотеч, а контроль склали 7193 хворих без цього ускладнення, відповідних за статтю та віком. Німесулід показав себе більш безпечним препаратом, ніж ряд інших популярних в Європі НПЗЗ: відносний ризик шлунково-кишкових кровотеч для німесуліду склав 3,2, для диклофенаку – 3,7, мелоксикаму – 5,7, а рофекоксибу – 7,2 [49].

Дані мета-аналізів свідчать про те, що до зростання артеріального тиску (АТ) може вести прийом як традиційних, так і селективних НПЗЗ [59]. Johnson A. і співавт., узагальнивши результати 50 досліджень, показали, що прийом НПЗЗ приводить до збільшення артеріального тиску в середньому на 5 мм рт.ст. Цей ефект виявився більш вираженим у пацієнтів, які отримували антигіпертензивну терапію, ніж в осіб із початково нормальним АТ [46].

Результати рандомізованих клінічних досліджень свідчать, що індометацин, піроксикам і напроксен (у середніх дозах), а також ібупрофен (у високій дозі) здатні знижувати ефективність β -адреноблокаторів, діуретиків, інгібіторів АПФ і меншою мірою – антагоністів кальцію [51, 58, 66]. На жаль, застосування селективних НПЗЗ (коксибів) не вирішує цю проблему: за даними мета-аналізу Aw T.J. (2005), при їх використанні зазначено таке ж збільшення систолічного і діастолічного АТ, як і при лікуванні традиційними неселективними НПЗЗ [23].

Водночас не викликає сумніву той факт, що застосування НПЗЗ може асоціюватися з підвищенням ризику розвитку кардіоваскулярних катастроф. За оцінкою результатів проспективних досліджень абсолютна частота серйозних ускладнень із боку серцево-судинної системи перевищує аналогічні показники небезпечної патології з боку шлунково-кишкового тракту. Це чітко підтверджують дані дослідження MEDAL. У ході цього дослідження 34701 хворий на ОА або РА протягом 18 місяців приймали селективний НПЗЗ (еторикоксиб 60 і 90 мг) або диклофенак 150 мг/добу. Виявилось, що сумарна частота серйозних ускладнень із боку шлунково-кишкового тракту (виразки, шлунково-кишкові кровотечі, перфорації) склала 1,0% на тлі прийому еторикоксибу і 1,4% у контрольній групі. Водночас кардіоваскулярні ускладнення відмічені у 1,9% пацієнтів у кожній із груп, а цереброваскулярні – у 0,53 і 0,48% хворих відповідно [34].

Важливо підкреслити, що небажані ефекти НПЗЗ є серйозною проблемою, однак такою, що існують шляхи для її подолання. Справа в тому, що переважна більшість небезпечних ускладнень виникає переважно у хворих із різноманітними факторами ризику. Для НПЗЗ-гастропатії – це літній вік (старше 65 років), виразковий анамнез і супутній прийом препаратів, що впливають на згортання крові (найбільш часто – низькі дози аспірину). Для кардіоваскулярних катастроф – наявність некомпенсованої адекватним лікуванням артеріальної гіпертензії та серцевої недостатності, ішемічної хвороби серця, а також захворювань і патологічних станів, що супроводжуються підвищеним ризиком розвитку судинних тромбозів.

При прийомі пацієнтами з остеоартрозом і ревматоїдним артритом німесуліду і диклофенаку

протягом 20 днів суттєвого підвищення артеріального тиску не було виявлено, тоді як при прийомі диклофенаку відзначено значне зростання середніх значень систолічного і діастолічного артеріального тиску. Прийом німесулід не потребував корекції терапії, у той час як 4 із 20 хворих, що приймали диклофенак були змушені припинити прийом препарату через стійке підвищення артеріального тиску [20].

Прийом німесулід не здійснював негативного впливу на показники артеріального тиску за даними добового моніторингу артеріального тиску в пацієнтів із подагрою, незалежно від наявності артеріальної гіпертензії та прийому антигіпертензивних препаратів [1].

При проведенні порівняльної оцінки впливу німесулід і диклофенаку на показники гемодинаміки у хворих на остеоартроз поєднаний з есенціальною артеріальною гіпертензією виявлено більш виражене зростання рівня АТ за даними добового моніторингу при прийомі диклофенаку порівняно з німесулідом. Крім того, прийом диклофенаку призводив до погіршення показників функції ендотелію в плечовій артерії, яка характеризується зниженням як ендотелійзалежної, так і ендотелійнезалежної вазодилатації, збільшенням кількості десквамованих ендотеліоцитів. Слід зауважити, що поєднане призначення сечогінних препаратів та німесулід вимагає особливої уваги. Так, призначення німесулід одночасно з фуросемідом може призвести до фуросемідіндукованого підвищення реніну плазми, альдостерону, зниження екскреції з сечею простагландину E_2 при зменшенні натрій-і калійуретичних, як власне і діуретичного ефектів фуросеміду [38].

Доведена можливість безпечного використання німесулід і у випадку попереднього розвитку алергічних реакцій при прийомі інших НПЗЗ. При призначенні німесулід 381 хворому з попередньою алергічною реакцією на застосування інших НПЗЗ у 98,4% випадках не супроводжувалося проявами алергії [65].

Німесулід, на відміну від індометацину не здійснює несприятливого впливу на суглобовий хрящ, і більш того, навіть у низькій концентрації здатний інгібувати колагеназу в синовіальній рідині [24, 44]. При цьому аналгетичний ефект німесулід не поступається диклофенаку і напроксену, перевершуючи такий у рофекоксибу [45, 47, 53].

Зокрема, при порівнянні з рофекоксибом німесулід продемонстрував більший знеболювальний ефект щодо зменшення болю вже на другу-тре-

тю добу прийому, і ці відмінності зберігалися до 30-го дня, демонструючи суттєвий вплив препарату на якість життя пацієнтів [45].

На відміну від індометацину німесулід знижує викид гістаміну при анафілаксії, зменшуючи бронхоконстрикцію і гістамінвивільняючий ефект ацетальдегіду [63].

Застосування препарату, наприклад, при бронхіальній астмі виправдано навіть у хворих, яким протипоказаний прийом ацетилсаліцилової кислоти або інших НПЗЗ [26].

Вітчизняні фармацевтичні компанії випускають селективні інгібітори ЦОГ-2 і, зокрема, німесулід під різними торговими назвами [11]. Так, Фармак виробляє німесулід, який реалізується в аптечній мережі під торговою назвою Ремесулід. Характерною фармакологічною особливістю дії Ремесулід є досить швидкий початок аналгетичної дії, який відзначається через 10-15 хвилин. Такий швидкий початок дії обумовлений низкою особливостей, серед яких:

- високий показник швидкої розчинності самої субстанції німесулід;
- особливим складом допоміжних речовин препарату Ремесулід виробництва Фармак.

Зокрема, включення кросповідону до складу таблеток Ремесулід забезпечує швидку розчинність препарату і початок терапевтичної дії через 10-15 хвилин. Швидка дія, на відміну від інших аналогів німесулід, також обумовлена відсутністю допоміжних речовин, які сповільнюють вивільнення діючої субстанції.

Ремесулід з успіхом використовується не лише в терапії захворювань, що супроводжуються суглобовим синдромом (ревматоїдний артрит, анкілозуючий спондилоартрит, гострі подагричні, інфекційні, псоріатичні і травматичні артрити, остеоартрози, радикуліти, бурсити, тендовагініти, міальгії), але і при інших захворюваннях і станах, що вимагають швидкого усунення болю і запалення (травматичне та післяопераційне запалення м'яких тканин і опорно-рухового апарату, гінекологічні та інші інфекційно-запальні захворювання, що супроводжуються больовим синдромом та гарячкою).

Не викликає сумнівів, що німесулід, сучасний селективний щодо циклооксигенази-2 НПЗЗ, який характеризується високою безпекою та ефективністю, різними механізмами протизапальної та аналгетичної дії, слід віднести до найбільш перспективних при застосуванні як у ревматологічній практиці, так і в лікуванні багатьох інших патологічних станів.

Література

1. Барскова В.Г., Насонова В.А., Цапина Т.Н. и др. Эффективность и безопасность применения нимесулида (нимесила) у больных подагрическим артритом // Клиническая медицина. - 2004. - №12. - С. 49-54.
2. Барскова В.Г., Якунина И.А., Насонова В.А. Применение нимесила при подагрическом артрите // Терапевтический архив. - 2003. - № 5. - С. 60-64.
3. Дзяк Г.В., Симонова Т.А. и соавт. Применение нимесила в лечении больных ревматоидным артритом и остеоартрозом. Укр. ревматол. журн. - 2002. - № 1. - С. 38-41.
4. Ждан В.М., Катеренчук І.П., Ярмола Т.І. Діагностика, профілактика і лікування НПЗП-гастропатій. Полтава, 2005. - 135 с.
5. Каратеев А.Е. Гастродуоденальная безопасность селективных ингибиторов циклооксигеназы-2: проверка практикой // Терапевтический архив. - 2005. - №5. - С. 69-72.
6. Каратеев А.Е., Барскова В.Г. Безопасность нимесулида: эмоции или взвешенная оценка // Consilium medicum. - 2007. - № 2. - С. 60-64.
7. Каратеев А.Е., Каратеев Д.Е., Лучихина Е.Л. и др. Эффективность и безопасность монотерапии высокими дозами НПВС при раннем артрите // РМЖ. - 2006. - № 16. - С. 24-29.
8. Каратеев А.Е., Каратеев Д.Е., Лучихина Е.Л. и др. Эффективность и безопасность монотерапии высокими дозами НПВП при раннем ревматоидном артрите (открытое рандомизированное контролируемое 4-недельное исследование эффективности высоких и среднетерапевтических доз нимесулида и диклофенака при раннем артрите: предварительные данные // Русский медицинский журнал - 2006. - Т. 25. - С. 1805-1809.
9. Катеренчук І.П. Препимущества селективных ингибиторов ЦОГ-2 (опыт лечения ревматических заболеваний) // Международный неврологический журнал. - 2006. - №1. - С. 130-133.
10. Катеренчук І.П., Ткаченко Л.А., Ярмола Т.І. і співав. Запобігання розвитку НПЗП-гастропатій у хворих на остеоартроз: вибір оптимального медикаментозного засобу // Клінічна та експериментальна патологія. - 2011. - Т.10. - №2. - Ч.2. - С. 39-42.
11. Катеренчук І.П., Свінціцький А.С., Ярмола Т.І. Селективні інгібітори ЦОГ-2 українського виробництва як ефективні і безпечні засоби терапії ревматичних захворювань // XI Конгрес світової федерації Українських лікарських товариств. Полтава-Київ-Чикаго, 2006. - 286 с.
12. Коваленко В.М. (2010) Організаційно-методичні аспекти діагностики та попередження ускладнень ревматичних хвороб з аутоімунними та імунокомплексними механізмами розвитку. Тез. наук. доп. Всеукр. наук.-практ. конф. «Актуальні питання ревматології» 21-22.10.2010. Укр. ревматол. журн. - 2010. - 3(Додаток): 2-3.
13. Коваленко В.М., Корнацький В.М. (ред.) Регіональні особливості рівня здоров'я народу України (Аналітично-статистичний посібник). Київ, 2011. - 165 с.
14. Корж Н.А., Москаленко В.Ф., Филиппенко В.А. и др. Месулид при лечении артрозов: Метод. рекомендации. Харьков, 1998. -14 с.
15. Кудяева Ф.М., Барскова В.Г., Насонова В.А. Сравнение скорости наступления противовоспалительного и анальгетического эффектов таблетированных нимесулидов и диклофенака натрия при подагрическом артрите (рандомизированное исследование) // Научно-практич. ревматология. - 2008. - Т.1. - С. 55-59.
16. Насонов Е.Л. Противовоспалительная терапия ревматических болезней. М., М-Сити 1996. - С. 60-72.
17. Насонов Е.Л. Нестероидные противовоспалительные препараты (Перспективы применения в медицине). М, 2000. - 142 с.
18. Насонов Е.Л., Лазебник Л.Б., Беленков Ю.Н. и др. Применение нестероидных противовоспалительных препаратов. Клинические рекомендации. М., 2006. - 88 с.
19. Свінціцький А.С., Катеренчук І.П., Ярмола Т.І. НПЗП-гастропатії: минуле, сьогодення, майбутнє // Сучасні медичні технології. - 2010. - №1. - С. 95-100.
20. Чичасова Н.В., Имаматдинова Г.Р., Насонов Е.Л. Возможность применения селективных ингибиторов ЦОГ-2 у больных с заболеваниями суставов и артериальной гипертензией // Научно-практическая ревматология. - 2004. - № 2. - С. 27-40.
21. Яременко О.Б., Тер-Вартаньян С.Х. Селективный ингибитор ЦОГ-2 месулид в лечении псориатического и реактивного артритов // Укр. ревматол. журн. - 2000. - №2. - С. 31-33.
22. Alonso-Ruiz A., Pijoan J., Ansuategui E. et al. Tumor necrosis factor alpha drugs in rheumatoid arthritis: systematic review and metaanalysis of efficacy and safety // BMC Musculoskelet Disord. - 2008. - V.9. - P. 52.
23. Aw T-J., Haas S., Liew D. Meta-analysis of cyclooxygenase-2 inhibitors and their effects on blood pressure // Arch. Intern. Med. - 2005. - V.165. - P. 490-496.
24. Barracchini A., Franceschini N., Amicosante G. et al. Can non-steroidal anti-inflammatory drugs act as metalloproteinase modulators? An in-vitro study of inhibition of collagenase activity // J. Pharm. Pharmacol. 1998. - V.50. - P. 1417-1423.
25. Bennett A. Overview: the pharmacology of nimesulide. In: Proseeding of a satellite symposium of EULAR 96, October 9 1996. Madrid, 1996. - P. 6-11.
26. Bennett A. Nimesulide: a well-established cyclooxygenase-2 inhibitor with many other pharmacological properties relevant to inflammatory diseases. In: Vane JR, Botting R, eds. Therapeutic Roles of Selective COX-2 Inhibitors. London: William Harvey Press, 2001. - P. 524-540.
27. Bernareggi A. Pharmacokinetics of nimesulide // Clin. Pharm. 1998. - V. 35. - P. 247-274.
28. Bianchi M., Broggini M. Anti-hyperalgesic effects of nimesulide: Studies in rats and humans. Intern. // J. Clin. Pract. 2002. - Suppl 128. - P. 11-19.
29. Boelsterli U. Nimesulide and hepatic adverse effects: roles of reactive metabolites and host factors // Int. J. Clin. Pract. - 2002. - Supl. 128. - P. 30-36.
30. Bradbury F. How important is the role of the physician in the correct use of a drug? An observational cohort study in general practice // Int. J. Clin. Pract. - 2004. - Supl. 144/P. 27-32.
31. Brooks P, Day R. Non-steroidal anti-inflammatory drugs: differences and similarities. N. Engl. J. Med. - 1993. - V.324. - P. 1716-1725.
32. Brune K., Hinz B. The discovery and development of anti-inflammatory drugs // Arthritis Rheum. - 2004. - V.50. P. 2391-2399.
33. Bunczak-Reeh M.A., Hargreaves K.M. Effect of inflammation on the delivery of drugs to dental pulp. J. Endodontics. - 1998. - V.24. - P. 822-824.
34. Cannon C., Curtis S., Fitzgerald G. et al. Cardiovascular outcomes with etoricoxib and diclofenac in patients with osteoarthritis and rheumatoid arthritis in the Multinational Etoricoxib and Diclofenac Arthritis Long-term (MEDAL) programme: a randomised comparison // Lancet. - 2006 - V.18. - P. 1771-1781.
35. Clark J. D. Chronic pain prevalence and analgesic prescribing in a general medical population // J. Pain Symp. Manag. 2002. - V.23. - P. 131-137.

EFFICACY AND SAFETY OF NIMESULIDE USAGE IN TREATMENT OF THE DISEASES WITH LEADING ARTICULAR SYNDROME

I.P. Katerenchuk

Summary

The article presents data on the efficacy and safety of non-steroidal anti-inflammatory drug of nimesulide in the treatment of diseases with leading articular syndrome. The comparative analysis of effectiveness and safety of nimesulide vs other non-selective and selective inhibitors of cyclooxygenase-2 has showed the advantages of using nimesulide as a medication because of its more effectiveness and safety for short-term and long-term use.

Key words

Articular syndrome, nimesulide, efficacy, safety.

* Повний перелік літератури знаходиться в редакції

М.І. Дземан

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

УДК: 616.24 Ч 002.27

ІНТЕРСТИЦІАЛЬНІ ЗАХВОРЮВАННЯ ЛЕГЕНЬ: ДЕНЬ СЬОГОДНІШНІЙ (лекція)

Резюме

У статті з позицій сьогодення представлено аспекти клінічної діагностики, лікування та профілактики інтерстиціальних захворювань легень.

Ключові слова

Ідіопатичний фіброзуючий альвеоліт, пневмонії, лікування.

Пневмосклероз супроводжує більше 160 захворювань. Серед них особливе місце займають інтерстиціальні захворювання легень – гетерогенна група непухлинних уражень легень із дифузним ушкодженням легеневої паренхіми, що реалізується її різноманітною структурною патологічною перебудовою. Інтерстицій становить простір між базальними мембранами епітеліального покриття альвеол та ендотеліальних клітин судин капілярного русла, розташованих у міжальвеолярних перетинках. Він і є первинною анатомічною структурою, що ушкоджується за інтерстиціальних захворювань легень. Однак, досить часто ушкоджується не тільки власне інтерстицій, а також й альвеолярні простори, структури периферичних повітряноних шляхів, судини, які розташовані вздовж залучених до патологічного процесу базальних мембран. Ураження, головним чином інтерстицію легень, є більш характерним для так званих ідіопатичних інтерстиціальних пневмоній (синонім, здебільшого в країнах пострадянського простору, – «фіброзуючі альвеоліти»). Щодо цієї групи захворювань Європейським респіраторним та Американським торакальним товариствами в 1999-2001 роках прийнято міжнародні узгодження. В Україні під керівництвом академіка Ю.І. Феценка в Національному інституті фтизіатрії і пульмонології ім. Ф.Г. Яновського НАМНУ розроблений проект національної угоди по ідіопатичним інтерстиціальним пневмоніям. Ними визначено, що ідіопатичні інтерстиціальні пневмонії (ІІП) це група захворювань легень невстановленої етіології, які відрізняються патоморфологічним типом неінфекційного запалення та фіброзу в інтерстиції легень, а також варіантом клінічного перебігу та прогнозу – від гострого із високим рівнем смертності, хронічного із формуванням «стілнкової легені» та наростаючою легеневою недостатністю до сприятливого аж до клінічного вилікування. Термін «ідіопатичні» наголошує факт невідомості

причини виникнення патології, а словосполучення «інтерстиціальна пневмонія» визначає переважне залучення до патологічного процесу саме легеневої паренхіми із різними кількісними комбінаціями фіброзу та запалення, на відміну від ураження переважно альвеол, що є характерним для банальної бактеріальної пневмонії. Термін «фіброзуючі альвеоліти» визначає характер та констатує результат патологічного процесу.

Епідеміологія

Дані стосовно розповсюдженості окремих форм фіброзуючих альвеолітів відсутні. Виняток становить ідіопатичний фіброзуючий альвеоліт (ІФА) – найбільш часта форма ідіопатичних інтерстиціальних пневмоній (до 80% усіх випадків). Захворюваність на ІФА частіше зустрічається в пацієнтів віком старше 50 років і становить 11 випадків на 100000 населення в чоловіків та 7 випадків на 100000 населення в жінок. Таким чином, чоловіки хворіють значно частіше за жінок, а відношення відповідно становить приблизно 1,7:1. Летальність від ІФА становить 3,3 випадки на 100000 населення в чоловіків і 2,5 на 100000 населення – у жінок. За останні роки кількість хворих на ІФА збільшується.

Етіологія та патогенез

Етіологія фіброзуючих альвеолітів невідома. Більшість авторів вважає, що запальний процес при фіброзуючих альвеолітах імовірніше за все викликається імунними комплексами, про що свідчить виявлення їх безпосередньо в тканині легень, на поверхні альвеолярних макрофагів, а також у бронхоальвеолярній рідині та сироватці крові. Альвеолярні макрофаги відіграють основну роль у розвитку фіброзу легень. У зв'язку з невизначеністю етіопатогенезу, власне, патоморфологічний еквівалент неінфекційного запалення та фіброзу в інтерстиції легень й характер клінічного перебігу ідіопатичних інтерстиціальних пневмоній стали основою для їх класифікації.

Таблиця. Патоморфологічна характеристика різних форм ідіопатичних інтерстиціальних пневмоній (фіброзуючих альвеолітів)

Патогістологія	Клінічний діагноз
Звичайна інтерстиціальна пневмонія	Ідіопатичний фіброзуючий альвеоліт
Неспецифічна інтерстиціальна пневмонія	Неспецифічна інтерстиціальна пневмонія
Організуюча пневмонія	Криптогенна організуюча пневмонія
Дифузне альвеолярне ушкодження	Гостра інтерстиціальна пневмонія
Респіраторний бронхіоліт	Респіраторний бронхіоліт, асоційований з інтерстиціальним захворюванням легень
Десквамативна інтерстиціальна пневмонія	Десквамативна інтерстиціальна пневмонія
Лімфоцитарна інтерстиціальна пневмонія	Лімфоцитарна інтерстиціальна пневмонія

Класифікація

Згідно з міжнародним узгодженням («American Thoracic Society, European Respiratory Society. Idiopathic pulmonary fibrosis: diagnosis and treatment. International consensus statement, 1999», «American Thoracic Society/European Respiratory Society. International Multidisciplinary Consensus on the Idiopathic Interstitial Pneumonias, 2001») та проектом національної угоди, на сьогоднішній день виділяють 7 типів (табл.) ідіопатичних інтерстиціальних пневмоній:

- 1) ідіопатичний легеневи фіброз (у країнах пострадянського простору більш вживаним є термін «ідіопатичний фіброзуючий альвеоліт»), у Європі, особливо у Великобританії, – «криптогенний фіброзуючий альвеоліт»);
- 2) неспецифічна інтерстиціальна пневмонія;
- 3) криптогенна організуюча пневмонія;
- 4) гостра інтерстиціальна пневмонія;
- 5) респіраторний бронхіоліт, асоційований з інтерстиціальним захворюванням легень;
- 6) десквамативна інтерстиціальна пневмонія;
- 7) лімфоїдна інтерстиціальна пневмонія.

Терміни «ідіопатичний» та «криптогенний» слід вважати синонімами.

Клініка й діагностика

Ідіопатичний фіброзуючий альвеоліт. Початок хвороби непомітний. На момент звертання до лікаря тривалість симптомів становить 1-3 роки. До 50% всіх пацієнтів на момент звертання вже мають задишку, яка має прогресуючий характер. Основними симптомами захворювання є задишка при фізичному навантаженні та непродуктивний кашель. Продуктивний кашель зустрічається у 20% хворих, особливо у хворих із важкими формами захворювання. Такі загальні симптоми, як слабкість, артралгії та міалгії зустрічаються у 20%. При огляді хворих виявляється акроціаноз, ступінь вираженості якого залежить від тяжкості захворювання. Зміна нігтьових фаланг у вигляді «барабаних паличок» спостерігається у 50%. При перкусії виявляється укорочення перкуторного тону над ділянкою ураження, частіше за все це нижні легеневі поля. Аускультативною ознакою ІФА є крепітація на фоні ослабленого везикулярного дихання, а характерний аускультативний феномен – кінцево-інспіраторна крепітація найбільш часто вислуховується в задньобазальних відділах. Цей аускультативний феномен отримав

назву «тріскцелофану», а в закордонній літературі використовується термін *velcro-type crackles* (тріск застібки-липучки при її розстібанні). За прогресування захворювання з'являються ознаки дихальної недостатності та хронічного легеневого серця: дифузний ціаноз, посилення II тону над легеневою артерією, тахікардія, набряки шийних вен, периферичні набряки. Зниження маси тіла хворих (аж до розвитку кахексії) – характерна ознака термінальної стадії захворювання. Лихоманка та кровохаркання – не характерні для ІФА, та їх поява повинна орієнтувати лікаря на пошук пухлини легень. При рентгенографії легень найбільш часто спостерігаються периферичні ретикулярні тіні переважно в базальних відділах, пов'язані з формуванням стільникових змін у легеневій тканині та зменшенням об'єму нижніх часток. Разом із тим, кількість діагностичних помилок при аналізі рентгенограм досягає 50%. При комп'ютерній томографії високої роздільної здатності (КТВРЗ) визначаються ретикулярні зміни, зазвичай двобічні, які частково пов'язані з фракційними бронхоектазами. Часто спостерігаються ознаки формування «стільникової легені». Ділянки «матового скла» розповсюджені значно менше, ніж ретикулярні зміни. Точність діагностики ІФА за даними КТВРЗ досягає 90 %.

Неспецифічна інтерстиціальна пневмонія. Розвивається у віці від 40 до 50 років, однаково часто в чоловіків і жінок. Не пов'язана із палінням. Захворювання починається поступово, у деяких хворих можливий більш гострий початок. Середня тривалість існування симптомів до встановлення діагнозу – від 1,5 до 3 років. Клінічна картина неспецифічної інтерстиціальної пневмонії схожа з ІФА, однак задишка та кашель не мають таких проявів і не наростають із такою швидкістю. Приблизно в половини хворих має місце зменшення маси тіла (у середньому на 6 кг). Підвищення температури тіла спостерігається відносно рідко, зміни нігтьових фаланг – у середньому в 10-35% хворих. При дослідженні функції зовнішнього дихання (ФЗД) визначаються незначні або помірно виражені рестриктивні розлади легеневої вентиляції, зниження дифузійної здатності легень, при навантаженні виникає гіпоксемія. Рентгенографія виявляє білатеральні інфільтративні зміни в нижніх відділах легень. На КТВРЗ найчастіше визначаються симетричні субплеврально розташовані ділянки «матового скла». У третини хворих цей симптом є єдиним проявом захворювання. Ретикулярні зміни спостерігаються приблизно в половині випадків. Ознаки «стільникової легені»,

ділянки ущільнення легеневої тканини реєструються відносно рідко. При повторних обстеженнях у процесі лікування в більшості хворих спостерігається позитивна рентгенологічна динаміка. У більшості випадків неспецифічна інтерстиціальна пневмонія добре піддається лікуванню глюкокортикостероїдами (ГКС) та має сприятливий прогноз аж до клінічного виліковування.

Криптогенна організуюча пневмонія. Характеризується залученням до патологічного процесу дистальних повітряних просторів — альвеолярних ходів й альвеол у поєднанні із поліпоедним бронхіолітом або без нього. Криптогенна організуюча пневмонія однаково часто спостерігається в чоловіків і жінок. Середній вік початку хвороби — 55 років. Характерним є грипоподібний початок хвороби із кашлем, лихоманкою, міальгією, нездужанням. Кашель може бути продуктивним із виділенням прозорого безбарвного харкотиння. У легенях вислуховуються локалізовані або розповсюджені тріскучі хрипи. Форма нігтьових фаланг не змінюється. Симптоми зазвичай розцінюються як прояв інфекції нижніх дихальних шляхів, у зв'язку з чим значній кількості хворих призначається антибіотикотерапія. При лабораторному дослідженні крові часто виявляється підвищення вмісту С-реактивного білка, нейтрофілів, підвищення ШОЕ. При дослідженні ФЗД визначаються помірні рестриктивні розлади, зниження дифузійної здатності легень, можлива незначна артеріальна гіпоксемія. При призначенні ГКС у більшості хворих настає повне видужання. Однак, у період від 1 до 3 місяців після припинення ГКС-терапії або зменшення дози понад 15 мг на добу часто спостерігаються рецидиви захворювання. У зв'язку з цим тривалість ГКС-терапії не повинна тривати менше 6 місяців. Найбільш характерними рентгенологічними проявами захворювання є білатеральні або односторонні латеральні затемнення. Невеликі вузликові тіні мають місце у 10-50% випадків, більші вузликові утвори (> 1 см) спостерігаються приблизно у 15% хворих. Ретикуло-вузликовий патерн рентгенологічних змін реєструється відносно рідко. Зменшення площі легеневого поліу спостерігається у 25% випадків. На КТВРЗ у 90% випадків визначаються субплевральні та перибронхіальні ущільнення легеневої тканини, частіше — у нижніх ділянках легень. Невеликі вузлики, які розташовані вздовж бронхо-судинних пучків, спостерігаються менш ніж у 50% випадків. У 60% хворих мають місце ділянки «матового скла». У більшості хворих у процесі лікування відзначається покращання рентгенологічної картини. У пацієнтів, які не приймають ГКС, за можливого регресу уражень паренхіми в одних зонах легень водночас виникають їх нові вогнища в інших ділянках.

Гостра інтерстиціальна пневмонія (синдром Хамена-Річа) — рідкісна швидкопрогресуюча

форма альвеолярного організуючого ураження легень. Патоморфологічно — це одна з форм дифузного альвеолярного ушкодження, яка не має відмінностей від гістологічного патерну гострого респіраторного дистрес-синдрому, що розвивається при сепсисі або внаслідок шоку. Захворювання може розвинути в будь-якому віці з однаковою частотою в чоловіків і жінок, незалежно від паління. Розвитку важкої наростаючої задишки часто передують симптоми — міальгії, артралгії, лихоманка, озноб, нездужання. У легенях вислуховуються розповсюджені «целофанові» хрипи. Протягом кількох днів розвивається важка задишка та ціаноз. Пульмональні функціональні тести демонструють рестриктивний тип порушення вентиляції в поєднанні з розладами дифузійної здатності легень. Легенева недостатність швидко прогресує, при цьому часто спостерігається рефрактерність до оксигенотерапії. Як правило, хворі потребують штучної вентиляції легень. Диференціальна діагностика повинна проводитися між гострою інтерстиціальною пневмонією та дифузним альвеолярним ушкодженням при гострому респіраторному дистрес-синдромі, колагенових хворобах, інфекціях (особливо пневмонії, збудником якої є *Pneumocystis carinii* та цитомегаловірус), пневмонітах (зумовлених прийомом ліків), гострій еозинофільній пневмонії, гіпосенситивному пневмоніті. Лікування ГКС та цитостатиками є мало-ефективним. Смертність перевищує 50%, і більшість хворих помирає протягом 1-2 місяців після появи симптомів. У пацієнтів, які вижили, можуть бути рецидиви або розвиток прогресуючого інтерстиціального захворювання легень. На рентгенограмі виявляються дифузні білатеральні затемнення, які мають неоднорідний плямистий характер. Плевральний випіт зазвичай відсутній. При КТВРЗ наявні двобічні симетричні, головним чином, субплевральні розташовані неомогенні зони «матового скла», ділянки ущільнення повітряних просторів, розширення бронхіол на тлі порушення нормальної архітекτονіки легень. Пізніше, на організуючій стадії, з'являються порушення структури бронхосудинних пучків, фракційні брохоектази. У пацієнтів, які перенесли гостру фазу хвороби, спостерігається поступове зменшення ділянок ущільнення та «матового скла», при цьому можуть формуватися зміни сіткоподібного характеру.

Респіраторний бронхіоліт, асоційований із інтерстиціальним захворюванням легень — хвороба курців зі стажем понад 30 пачка-років. Вона характеризується ураженням респіраторних бронхіол із наявністю пігментованих макрофагів в їх стінках, що поєднується з інтерстиціальним захворюванням легень. У більшості пацієнтів симптоми захворювання виражені незначно, але в частини хворих можуть розвинути тяжка задишка та гіпоксемія. Захворювання розпочинається поступово — з'являється або посилюється

кашель, починає турбувати задишка. При фізикальному обстеженні патологічні зміни в легенях часто не визначаються, у частини хворих можуть прослуховуватися тріскучі хрипи. Характерною є наявність при дослідженні ФЗД не лише рестриктивних, але й обструктивних порушень легеневої вентиляції зі збільшенням залишкового об'єму легень. Реєструється також помірне зниження дифузійної здатності легень. Клінічний перебіг і прогноз респіраторного бронхіоліту, асоційованого із інтерстиціальним захворюванням легень, є сприятливими. Припинення паління, як правило, зумовлює зменшення проявів задишки. Терапія ГКС є ефективною. Найбільш характерні зміни на рентгенограмі – потовщення стінок центральних та периферичних бронхів (75% хворих), зони «матового скла» (60%). Приблизно в 14% хворих рентгенограма може відповідати нормі.

При КТВРЗ визначаються центрилобулярні вузлики, розповсюджені зони «матового скла», потовщення стінок бронхів, ознаки центрилобулярної емфіземи в легенях.

Десквамативна інтерстиціальна пневмонія за характером патоморфологічних змін у легенях і клінічними проявами є близькою до респіраторного бронхіоліту, асоційованого з інтерстиціальним захворюванням легень. Відмінним є накопичення в альвеолах макрофагів. Десквамативна інтерстиціальна пневмонія зустрічається рідко (< 3% усіх випадків інтерстиціальних ідіопатичних пневмоній), головним чином у курців-чоловіків віком 40-50 років. У більшості пацієнтів захворювання має підгострий перебіг протягом декількох тижнів або місяців, проявляється сухим кашлем і задишкою, що наростає. При дослідженні ФЗД виявляються помірні рестриктивні порушення, зниження дифузійної здатності легень. На рентгенограмі переважає симптом «матового скла» (переважно в нижніх відділах легень). Описана також вузликова текстура ділянок «матового скла». При КТВРЗ ділянки «матового скла» визначаються в усіх випадках. У нижніх зонах досить часто визначаються лінійні та ретикулярні тіні, можливе формування обмежених субплевральних ділянок «стільникової легені».

Лімфоїдна інтерстиціальна пневмонія зустрічається рідко, як правило, у жінок, частіше після 40 років. Захворювання розвивається поступово, задишка й кашель посилюються протягом 3 і більше років. Характерними є лихоманка, біль у грудях, артралгії, схуднення. У легенях вислуховуються тріскучі хрипи. Можуть спостерігатися анемія, гіпергамаглобулінемія. Захворювання піддається терапії ГКС і має сприятливий прогноз, однак приблизно в 1/3 хворих формується дифузний інтерстиціальний фіброз. При рентгенографії легень можуть спостерігатися два типи змін: нижньодольові змішані альвеолярно-інтерстиціальні інфільтрати та дифузне ураження із формуванням «стільнико-

вої легені». На КТВРЗ, як правило, визначаються ділянки «матового скла». Іноді виявляються периваскулярні кисти та зони «стільникової легені». Зміни ретикулярного характеру спостерігаються приблизно в 50% випадків.

Лабораторні дослідження

Лабораторні тести мають певне діагностичне значення при фіброзуючих альвеолітах. У 70-90% хворих спостерігається підвищення ШОЕ та/або сироваткового рівня загальної лактатдегідрогенази. У 30-40% пацієнтів виявляють підвищення загального рівня Ig та кріоглобулінів. У 10-20% хворих без супутніх системних захворювань виявляють підвищені титри (але зазвичай нижче рівня 1:160) ревматоїдного чинника. У хворих із гіпоксемією ($\text{PaO}_2 < 60$ мм рт.ст.) підвищені кількість еритроцитів і рівень гематокриту.

Інструментальні методи

На підставі рентгенографічної картини грудної клітки діагноз певної форми ідіопатичних інтерстиціальних пневмоній може бути встановлений у 48-87% випадків. Виникнення рентгенологічних симптомів, як правило, збігається з появою провідної клінічної ознаки – задишки. На різних етапах захворювання рентгенологічна картина має свої особливості. Початкові фази хвороби (стадія інтерстиціального набряку та інтерстиціального «запалення») рентгенологічно можуть проявлятися появою додаткових елементів легеневого малюнка, втратою їх чіткості, втратою структури коренів, субплевральними реакціями, появою перегородкових ліній (лінії Керлі) та сітчастої деформації малюнка. Ці рентгенологічні зміни зворотні і можуть зменшуватися або зникати в процесі динамічного спостереження при ефективному лікуванні.

По мірі прогресування захворювання фіброзна перебудова легеневого малюнка стає більш вираженою, а зміни – розповсюдженими. На рентгенограмах виявляється велико-пориста деформація легеневого малюнка й формування картини «стільникової» легені. Як правило, спостерігається високе стояння куполів діафрагми й обмеження її рухливості.

Комп'ютерна томографія високої роздільної здатності дозволяє підвищити вірогідність діагнозу ІФА до 90%. Характерними для захворювання є нерегулярні лінійні тіні, кистозні просвітлення, фокальні вогнища зниження прозорості легених полів за типом «матового скла» (не більше 30% від загальної площі легенів), потовщення бронхіальних стінок. У ділянках із найбільш вираженими змінами часто виявляють ознаки дезорганізації легеневої паренхіми й тракційні бронхоектази. Комп'ютерна томографія високої роздільної здатності дозволяє виключити інші захворювання, що мають подібну клінічну картину:

хронічний гіперчутливий пневмоніт (центролобулярні вузлики, відсутність «стільникових» змін, переважне ураження верхніх і середніх відділів легень), асбестоз (плевральні бляшки, паренхіматозні стрічки фіброзу).

Дослідження функції зовнішнього дихання не дозволяє виявити порушень, які б були патогномічними для певної форми ідіопатичних інтерстиціальних пневмоній. Зміни показників функції зовнішнього дихання при фіброзуючих альвеолітах є неспецифічними й характеризуються зниженням дифузійної здатності легень, рестриктивними порушеннями вентиляції та появою гіпоксемії при фізичному навантаженні вже на ранніх стадіях захворювання. При прогресуванні визначаються гіпоксемія та гіпокапнія із дихальним алкалозом, що є характерним для більшості інтерстиціальних захворювань легень. Виняток становить респіраторний бронхіоліт, асоційований із інтерстиціальним захворюванням легень, за якого мають місце обструктивні порушення зі збільшенням залишкового об'єму легень.

Методом вибору для діагностики фіброзуючих альвеолітів є відкрита або відеоторакоскопічна біопсія легень, інформативність якої складає 95-98%. Її проведення забезпечує встановлення достовірного клініко-патоморфологічного діагнозу певної форми ідіопатичних інтерстиціальних пневмоній, дозволяє підтвердити або виключити альтернативні діагнози, зокрема, – саркоїдоз, гіперсенситивний пневмоніт, еозинофільну пневмонію, альвеолярну карциному, лімфому, гістіоцитоз Х тощо.

Диференціальна діагностика

Здійснення диференціальної діагностики ідіопатичних інтерстиціальних пневмоній у клінічній практиці є досить складним. На першому етапі їх необхідно диференціювати із широким колом соматичних захворювань. При цьому, важливим є врахування, перш за все, особливостей клінічного перебігу цих захворювань і результатів рентгенографії та комп'ютерної томографії легень. Так, для пневмоконіозів властиві відповідний професійний анамнез (вплив неорганічного пилу, у тому числі асбестоз) та характерна рентгенологічна картина легень з ураженням плеври.

Для інтерстиціальних захворювань легень, асоційованих із системними захворюваннями сполучної тканини (системна склеродермія, ревматоїдний артрит, поліміозит, системний червоний вовчак та інші), характерним є наявність позалегенових проявів (ураження шкіри, суглобів, інших вісцеральних органів) та діагностично значимі рівні відповідних аутоантитіл. Клінічна картина при вказаних захворюваннях може нагадувати ІФА.

Для саркоїдозу характерними є позалегенові прояви, внутрішньогрудна лімфаденопатія, а задишка не відповідає змінам легень на рентгенографії та комп'ютерній томографії. За

гіперчутливого пневмоніту (екзогенний алергічний альвеоліт за впливу органічного пилу, у тому числі «легеня фермера», «легеня голубовода» тощо) – в анамнезі експозиція «винного» алергену, системні симптоми, часто крепітація, на рентгенографії та комп'ютерній томографії легень вузлики, часті ураження верхніх і середніх відділів легень, рідше субплевральна локалізація. За еозинофільної пневмонії – еозинофілія периферичної крові, ділянки двосторонньої периферичної консолідації на рентгенографії та комп'ютерній томографії легень. Для лангерхансоклітинного гістіоцитозу (гістіоцитоз Х) властиві спонтанні пневмоторакси та кистозні й вузликові зміни переважно у верхніх і середніх відділах легень. На лімфангіолейоміоматоз переважно хворіють жінки репродуктивного періоду. Частими є спонтанні пневмоторакси. На рентгенографії та комп'ютерній томографії – тонкостінні кисти в усіх відділах легень, підвищення легеневого об'єму.

На другому етапі здійснюється ідентифікація певної форми ідіопатичної інтерстиціальної пневмонії, що на сьогоднішній день зовсім не є самоціллю. Цей етап є вкрай необхідним, оскільки, власне, точність діагностики фіброзуючого альвеоліту і визначає тактику лікування. Оскільки ІФА складає до 80% усіх випадків ідіопатичних інтерстиціальних пневмоній – його діагностика є дуже важливою. На сьогодні встановити такий діагноз у стадії розгорнутої клінічної картини захворювання в більшості випадків не є складним. Діагноз ІФА за відсутності хірургічної біопсії легень є високоймовірним при наявності 4 великих діагностичних критеріїв і, як мінімум, 3 малих.

Великі критерії:

- відсутність інших інтерстиціальних захворювань легень, викликаних відомими причинами, такими як: прийом лікарських засобів, тривалий вплив шкідливих чинників зовнішнього середовища, системні захворювання сполучної тканини;
- зміни ФЗД, що включають рестриктивні зміни та порушення газообміну;
- двобічні ретикулярні зміни в базальних відділах легень із мінімальними змінами по типу «матового скла» за даними КТБР;
- за даними трансbronхіальної біопсії або бронхоальвеолярного лаважу не має ознак, що свідчать про альтернативний діагноз.

Малі критерії:

- вік > 50 років;
- непомітна поступова поява диспное при фізичному навантаженні;
- тривалість захворювання більше 3 місяців;
- бібазиллярна кінцево-інспіраторна крепітація.

Гостра інтерстиціальна пневмонія (синдром Хамена-Річа) зустрічається досить рідко і за клінічними проявами суттєво відрізняється від інших форм фіброзуючих альвеолітів. Для неї характерними є гострий початок, лихоманка, гостра

дихальна недостатність, при рентгенографії та комп'ютерній томографії – ділянки плямистої двосторонньої консолидації, часто – субплевральне потовщення.

Достовірна ідентифікація інших п'яти форм ідіопатичних інтерстиціальних пневмоній без застосування хірургічної біопсії є проблематичною.

Лікування

Фундаментальні підходи до лікування ідіопатичних інтерстиціальних пневмоній базуються на принципах агресивної протизапальної терапії і залишаються незмінними протягом останніх 30 років. Застосування максимальних доз ГКС потребують лише дві форми ідіопатичних пневмоній – гостра інтерстиціальна пневмонія («пульс»-терапія до 1000 мг і більше під час одного введення в комбінації із повною дозою ГКС *per os* – 1 мг на 1 кг маси тіла) та ІФА (повна доза при монотерапії й половинна – у комбінації із цитостатиками). Усі інші форми ІІП, а їх не більше 15-20%, вимагають застосування ГКС, як правило, у середніх дозах – 0,5 мг на 1 кг маси тіла в перерахуванні на преднізолон. Ефективність застосування в лікуванні фіброзуючих альвеолітів препаратів, які гальмують синтез колагену та фібротизацію (D-пеніциламін, колхіцин, інтерферони), на сьогоднішній день не доведена. Достовірна оцінка ефективності лікування може бути проведена не раніше ніж через 3 місяці від початку терапії, заключна – через 6 місяців.

Сучасні рекомендації з лікування хворих на ІФА

Кортикостероїди (преднізолон або аналог в еквівалентній дозі) – 0,5 мг/кг маси тіла на добу перорально протягом 4 тижнів і в подальшому 0,25 мг/кг на добу протягом 8 тижнів.

Поступове зниження до 0,125 мг/кг на добу або 0,25 мг/кг через день.

У комбінації з:

1. Азатіоприн – 2-3 мг/кг на добу.

Максимальна доза – 150 мг на добу.

Лікування починають із 25-50 мг на добу, збільшуючи дозу на 25 мг кожні 1-2 тижні до досягнення максимальної дози.

Або

2. Циклофосфамід – 2 мг/кг на добу.

Максимальна доза – 150 мг на добу.

Лікування починають із 25-50 мг на добу, збільшуючи дозу на 25 мг кожні 1-2 тижні до досягнення максимальної дози.

Терапія повинна продовжуватися як мінімум 6 місяців. Ефективність визначається на основі оцінки симптомів, рентгенологічних і фізіологічних даних. Необхідним є ретельний моніторинг за побічними ефектами терапії.

Лікування **циклофосфамідом та азатіопри-**

ном потребує щотижневого контролю кількості у крові лейкоцитів і тромбоцитів. Якщо кількість лейкоцитів зменшується до рівня $\leq 4000/\text{мм}^3$, а вміст тромбоцитів падає нижче $100000/\text{мм}^3$, лікування слід призупинити або негайно зменшити дозу на 50%. Контроль темпів поновлення кількості лейкоцитів і тромбоцитів проводиться щотижнево. Якщо відновлення не відбувається, цитостатики необхідно скасувати до досягнення нормалізації клітинного стану крові.

На пізніх стадіях ІФА рекомендується застосування **інфузійних препаратів** на основі сорбітолу (по 200 мл внутрішньовенно крапельно), які володіють гемодилуційними властивостями. У хворих із високим еритроцитозом (гемоглобін – 170-180 г/л і більше) введення інфузійних розчинів рекомендується поєднувати із дозованим відбором крові (по 50 мл на одне введення при загальній кількості інфузій – 7-8). Одним із найважливіших методів терапії хворих ІФА, єдиним, що здатний подовжити тривалість життя хворому на стадії сформованої «стіленикової легені», є тривала оксигенотерапія.

Прогноз. Своєчасна діагностика ідіопатичних інтерстиціальних пневмоній, адекватне лікування та тривале диспансерне спостереження в амбулаторних умовах нерідко дозволяє досягти стабілізації клініко-функціональних і рентгенологічних показників, а в деяких випадках – і часткової соціально-трудоваї реабілітації. Так, у 10-40% хворих на ІФА початкова терапія із використанням ГКС призводить до часткового покращання стану (при цьому в поодиноких випадках спостерігається навіть повна ремісія захворювання). Клінічна практика свідчить, що тривалість життя таких пацієнтів у цілому коливається від декількох місяців до 20 років. Результати порівняльного спостереження хворих на тлі лікування і хворих, які внаслідок тих або інших причин не приймали ГКС, свідчать про те, що в останніх у жодному випадку не спостерігалось покращання в перебігу ІФА, а спонтанні регресії відсутні.

Медико-соціальна експертиза (МСЕК). Оскільки фіброзуючі альвеоліти є дуже важкою та інвалідизуючою патологією – медико-соціальна експертиза таких пацієнтів є дуже важливою.

Критерії й орієнтовні строки тимчасової непрацездатності хворих на ідіопатичні інтерстиціальні пневмонії:

- період встановлення діагнозу, визначення тактики й лікування при первинному виявленні захворювання;
- при загостренні ІІП.
- тривалість тимчасової непрацездатності при ІІП складає від 21 до 70 років.

Критерії відновлення працездатності:

- покращання або стабілізація клінічних проявів (нормалізація температури тіла, зменшення або зникнення болю в грудній клітці та ін.);
- стабілізація показників ФЗД (дифузійної здат-

ності легень, ЖЕЛ, РаО₂) або їх покращання;
 - покращання показників імунного статусу;
 - стабілізація або зменшення вираженості (на ранніх стадіях захворювання) рентгенологічних змін.

Протипоказані види і умови праці:

- тяжка й середньої тяжкості фізична праця;
 - розумова праця, пов'язана зі значним мовним навантаженням і високим психоемоційним напруженням;

- праця в несприятливих виробничих умовах, зумовлених різкими перепадами температури й тиску, підвищеною вологістю, впливом протягів, подразнюючих дихальні шляхи газів, бронхотропних і пульмотропних отрут, алергенів та ін.

Доступні види праці

За відсутності виражених ускладнень і супутніх захворювань можуть бути рекомендовані невеликого обсягу розумова, адміністративно-господарська й легка фізична праця в непротипоказаних виробничих умовах.

Показання для направлення на МСЕК:

- позитивна динаміка процесу для продовження терміну тимчасової непрацездатності з метою долікування;

- гострі й рецидивуючі форми захворювання;
 - хронічний перебіг захворювання при легеневої недостатності (ЛН) I ст. в осіб, які працюють у протипоказаних умовах праці і які потребують переведення на роботу по іншій професії, більш низької кваліфікації або зменшення об'єму виробничої діяльності;

- розвиток ЛН II-III ст. та інших тяжких ускладнень.

Стандарти обстеження при направленні хворих на МСЕК:

1. Лабораторні обстеження:

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

- дослідження імунного статусу;
- 2. Обов'язкові інструментальні й променеві обстеження:

• дослідження функції зовнішнього дихання (спірографія або пневмотахометрія);

• ЕКГ;

• визначення тиску в легеневої артерії (ЛА) непрямыми методами;

• рентгенограма та томограма грудної клітки.

Медико-соціальна експертиза й критерії груп інвалідності

Працездатними слід визнавати осіб із ЛН I, I-II ст. при хронічному перебігу ІФА з добрим ефектом лікування й за відсутності виражених ускладнень. Необхідні обмеження по роботі можуть бути встановлені за висновком ЛКК.

III група інвалідності визначається при:

• хронічному й рецидивуючому перебігу ІФА з ЛН I-II ст., із добрим ефектом лікування, при відсутності інших ускладнень, у випадках потреби в переведенні хворого на іншу, непротипоказану роботу, або суттєвого зменшення обсягу виробничої діяльності й неможливості раціонального працевлаштування за висновком ЛКК.

II група інвалідності визначається при:

• гострому й рецидивуючому перебігу захворювання (рецидиви 2 рази й більше на рік, тривалістю до 2 місяців і більше);

• хронічному перебігу ІФА з ЛН II-III ст., хронічному легенево-серцевому (ХЛС) із недостатністю кровообігу (НК) II ст., незначним ефектом лікування, із наявністю супутніх захворювань, які знижують компенсаторні можливості системи дихання й кровообігу.

I група інвалідності визначається при:

• тяжкому прогресуючому перебігу захворювання з ЛН III ст., НК II-III ст. у зв'язку з потребою хворих у постійному сторонньому догляді.

Реабілітація хворих є складною, але не безнадійною проблемою. Рання діагностика захворювання, проведення комплексної диференційованої терапії, тривале диспансерне спостереження, своєчасне раціональне працевлаштування в низці випадків дозволяє домогтися не тільки медичної, а й соціально-трудової реабілітації.

INTERSTITIAL LUNG DISEASE: A DAY IS TODAY'S

M.I. Dzeman

Summary

The article presents with hindsight aspects of clinical diagnosis, treatment and prevention of interstitial lung disease.

Key words

Idiopathic fibrosing alveolitis, pneumonia, treatment.

Л.С. Осипова

Национальная медицинская
академия последипломного
образования им. П.Л. Шупика

АЛЛЕРГИЧЕСКИЙ РИНИТ. ОСОБЕННОСТИ ЛЕЧЕНИЯ

Резюме

Было обследовано 30 больных с сезонным аллергическим ринитом (САР) в возрасте от 18 до 43 лет – 13 мужчин и 17 женщин. Всем пациентам проводились общеклиническое, функциональное и стандартное аллергологические обследования. 15 больных САР (I – основная группа) получали 1 или 2 блокатора H_1 -гистаминовых рецепторов на протяжении 30 дней, Кромофарм® (2% назальный спрей) по 1 впрыскиванию в каждую ноздрю 3-4 раза в сутки и назальные деконгестанты (по необходимости), 15 пациентов (II – контрольная группа) принимали 1 или 2 блокатора H_1 -гистаминовых рецепторов на протяжении 30 дней и назальные деконгестанты (по необходимости). Результаты исследования демонстрируют высокую клиническую эффективность препарата Кромофарм® у больных с сезонным аллергическим ринитом, что позволяет применять этот препарат в комплексном лечении вышеуказанных больных.

Ключевые слова

Сезонный аллергический ринит, блокатор H_1 -гистаминовых рецепторов, Кромофарм®, назальные деконгестанты.

Аллергический ринит (АР) относится к одному из самых распространенных аллергических заболеваний и причиняет большие страдания пациентам, роль которых, к сожалению, недооценивается. Распространенность аллергического ринита за прошедшее столетие выросла в десятки раз. Среди городского населения этот показатель колеблется в пределах 13,9-19,8%, а среди сельского – 7,3-13,8%. Официальная статистика не отражает реальную картину распространенности аллергического ринита. Долгое время существовала и существует тенденция к занижению реальных цифр о распространенности аллергического ринита, так как медицинская статистика базировалась только на учете обращений пациентов к врачу [14]. По данным европейской статистики, только 60% больных обращаются к врачу по поводу симптомов аллергического ринита. Многие больные, страдающие АР, либо лечатся по поводу ОРВИ, либо занимаются самолечением, либо используют альтернативные методы лечения и т.д. При этом только 18% пациентов направляется к специалистам на протяжении первого года заболевания, у 30% интервал между появлением симптомов и их выявлением составляет 2 года, у 43% – 3 года; у 10% – более 4 лет [2, 9, 12].

Социальное значение аллергического ринита достаточно велико, так как это заболевание чаще встречается у лиц молодого возраста независимо от пола. Согласно данным официальной статистики около 30% детей, которые болеют аллергическим ринитом, позднее заболевают бронхиальной астмой. Анализ клинических проявлений сенсibilизации респираторной системы у больных atopической астмой показал, что в 95% случаев она сочетается с аллергической риносинусопатией [21]. У детей симптомы аллергического

ринита могут негативно влиять на познавательные способности и успешное обучение в школе. Подобные эффекты могут наблюдаться при использовании антигистаминных препаратов 1-го поколения [9, 11].

Аллергический ринит существенно влияет на социальную активность больных и на их профессиональную деятельность. Более того, это заболевание является причиной больших финансовых затрат. Результаты исследований качества жизни пациентов с хроническим ринитом свидетельствуют о значительном снижении общего индекса качества жизни. Так, по данным исследований, проводимых в Европе, средний балл качества жизни у пациентов с хроническим ринитом соответствует таковому у больных бронхиальной астмой II-III степени тяжести. Причем, сочетанная патология аллергического ринита и бронхиальной астмы усугубляет снижение качества жизни этой категории больных [1, 2, 5, 8].

Аллергический ринит может рассматриваться как проявление аллергической реакции первого типа, которая состоит из двух фаз – ранней и поздней. В аллергическое воспаление в слизистой оболочке носа вовлекаются тучные клетки, эозинофилы, лимфоциты, а также базофилы и клетки эндотелия. Участие этих клеток определяет раннюю, а затем и позднюю фазы аллергической реакции [3, 5, 8, 9].

Слизистая оболочка носа обладает распознающим аллергены механизмом за счет фиксации аллерген-специфического IgE на его высокоаффинитивных рецепторах (Fcε-рецепторы I типа – Fcε R1) в тучных клетках. В физиологических условиях тучные клетки всегда присутствуют в подслизистом слое слизистой оболочки. Толчком, запускающим активацию тучных кле-

ток, является связывание аллергена с аллерген-специфическим IgE. При дегрануляции тучных клеток в межклеточное вещество выделяются медиаторы воспаления, которые, действуя на клеточные структуры, вызывают симптомы аллергического ринита. В материале, полученном из полости носа в раннюю фазу аллергического ответа, обнаруживаются гистамин, триптазы, простагландин D₂, лейкотриены (B₄ и C₄) и кинины. Воздействием именно этих медиаторов на нейрорецепторы и сосуды можно объяснить возникновение симптомов ринита в раннюю фазу аллергического ответа [3, 8-12].

Установлено, что не леченный аллергический ринит с выраженными нарушениями функции носа способствует более быстрому развитию патологии бронхиального дерева. Нарушение или полное прекращение носового дыхания вынуждает пациентов постоянно дышать через рот, в результате чего в бронхи попадает не очищенный, не подогретый и не увлажненный воздух, что способствует инфицированию бронхов и раздражению слизистой оболочки бронхов [1, 7].

После разрешения ранней фазы через несколько часов без дополнительной аллерген-специфической провокации возникает поздняя отсроченная фаза аллергического ответа. В этот период в собственном слое слизистой оболочки увеличивается содержание эозинофилов и базофилов, причем их появление фактически уже было индуцировано в раннюю фазу медиаторами тучных клеток. Есть данные о том, что Т-лимфоциты участвуют в конечном звене патогенеза аллергического ринита. Для активации Т-лимфоцитов необходимо их взаимодействие с антигенпрезентирующими клетками, роль которых могут выполнять клетки Лангерганса, несущие высокоаффинитивные рецепторы для IgE. Для накопления в ткани лимфоцитов требуется довольно продолжительный интервал времени. Поэтому цитокины Т-лимфоцитов (Th2) вовлекаются в процесс поддержания аллергического воспаления только на заключительных этапах. IL-4 (или IL-13), продуцируемые активированными Th2-клетками, повышают уровень аллерген-специфического IgE у больных АР. Другие (IL-3, IL-5, GM-CSF) участвуют в поддержании тканевой эозинофилии за счет стимуляции костномозговых клеток-предшественников, усиления созревания клеток, последующей избирательной активации, продления срока жизни и угнетения апоптоза эозинофилов [4, 6, 8, 9]. Принято считать, что изменения в клеточном составе во время поздней фазы аллергического ответа за счет поступления эозинофилов, базофилов, Th2-клеток и поддержания активности тучных клеток имеют отношение к сдвигу общей реактивности слизистой оболочки носа. На таком изменен-

ном фоне последующие воздействия аллергена вызывают более выраженные клинические симптомы. Однажды развившееся воспаление в слизистой оболочке носа сохраняется в течение нескольких недель после воздействия аллергена. При круглогодичном аллергическом рините, когда имеет место длительное воздействие низких концентраций аллергена, наблюдается персистирующее воспаление в слизистой оболочке носа.

Клинические проявления аллергического ринита характеризуются четырьмя классическими симптомами: зудом в носу, приступообразным чиханьем, водянистыми выделениями из носа (ринореей) и заложенностью носа. Нередко к основным симптомам присоединяются головная боль, снижение обоняния, проявления конъюнктивита. При физикальном осмотре можно наблюдать приоткрытый рот, синие круги под глазами (возникающие из-за стаза в периорбитальных венах в результате постоянно нарушенного носового дыхания), а также поперечной складке на спинке носа, развивающейся из-за того, что пациентам часто приходится потирать кончик носа («аллергический салют») [1, 8, 9].

Многочисленные исследователи подчеркивают существование связи между аллергическим ринитом и развитием бронхиальной астмы (БА). Есть данные о том, что эти заболевания имеют единую аллергическую природу. У детей чаще, чем у взрослых, отмечается сочетание АР и БА. В возрасте до 10 лет у 57,8-70,2% детей с АР выявляется и БА. В подростковом возрасте эта цифра снижается, но остается достаточно высокой – от 44,1 до 50,6% случаев [3, 10, 11].

При аллергическом рините слизистая носа, как правило, отечна, носовые ходы резко сужены, в них обильное серозное отделяемое, носовые раковины утолщены. У большинства больных даже в период ремиссии выявляются изменения основных функций носа: дыхательной, транспортной, выделительной, также отмечаются патологические изменения и в придаточных пазухах носа, чаще в верхнечелюстной пазухе (70%). Преобладает пристеночная форма гайморита. Патология в глотке встречается у 25% больных, носоглотке – у 15%, гортани – у 10%, среднего уха – у 8%. У 90% больных сезонным АР выявляется и конъюнктивит. При этом наблюдаются отечность век, сужение глазных щелей, гиперемия конъюнктивы глаза и ее отек вплоть до хемоза. В области хрящей век отмечается сосочковая гипертрофия, напоминающая картину весеннего катаракта. Имеют место изменения в области лимба, перилимбальные сосуды расширены, извиты. Нередко конъюнктивит сочетается с поражением кожи век. Иногда может развиваться поражение роговицы и сосудистой оболочки (кератит или увеит), ведущие к снижению остроты зрения. Описано и

поражение глазного нерва [4-6, 9].

Современное лечение аллергического ринита включает:

- исключение контакта с аллергенами. Элиминация наиболее эффективна при аллергии к домашним животным. Поддержание беспылевого режима и регулярные влажные уборки необходимы при сенсибилизации к аллергенам домашней пыли. Кондиционеры уменьшают концентрацию пыльцы и спор грибов в помещении, однако при нарушениях технической эксплуатации кондиционеров возможна грибковая контаминация [3, 6, 7, 10];

- специфическую иммунотерапию аллергенами (СИТ), основанную на введении в организм (обычно подкожно) минимального количества «причинного» аллергена в постепенно возрастающей дозе. Это позволяет организму выработать защитные блокирующие антитела, что приводит к уменьшению или полному исчезновению симптомов аллергического ринита. СИТ проводят только в период ремиссии. Для достижения стойкого клинического эффекта рекомендуется проведение не менее 3 курсов специфической иммунотерапии. СИТ малоэффективна при большом количестве (более трех «причинных» аллергенов);

- симптоматическую терапию, включающую препараты различных групп. Очень актуально применение симптоматической терапии АР, особенно в период обострения. В этот период применение специфической иммунотерапии противопоказано. А при сезонном аллергическом рините (САР) проведение специфической иммунотерапии противопоказано во время всего периода пыления растений (то есть с конца марта по конец октября).

Наряду с блокаторами H_1 -гистаминовых рецепторов широкое распространение получили кромоны (стабилизаторы тучных клеток), которые широко применяются в аллергологии как профилактические противовоспалительные средства. Кромоны блокируют кальциевые каналы мембран тучных клеток, ингибируют фосфодиэстеразу или окислительное фосфорилирование. Отличительной особенностью препаратов данной группы является их безопасность, в том числе у детей. Кромоглицат натрия один из основных противоаллергических препаратов, используемых в клинической практике с 1968 года. Применяется для лечения БА и внегочечных проявлений аллергии (аллергического ринита, конъюнктивита, пищевой аллергии). Его терапевтическая активность обусловлена следующими фармакологическими свойствами:

1. Подавлением выделения первичных и вторичных медиаторов, а также цитокинов из тучных клеток под влиянием аллергенов и неспецифических раздражителей (холода, физической нагрузки, поллютантов). Следует подчеркнуть, что подавление секреции мастоцитов является ведущим

механизмом действия кромоглицата натрия.

2. Торможением активности эозинофилов, макрофагов, нейтрофилов и тромбоцитов, участвующих в развитии аллергического воспаления.

3. Уменьшением чувствительности афферентных нервов за счет действия на окончания С-волокон и рецепторы блуждающего нерва. Таким образом, за счет действия на клетки-мишени аллергии I и II порядка, а также на нервные окончания препарат обладает противовоспалительной активностью и подавляет рефлекторный бронхоспазм.

Механизм действия кромоглицата натрия до сих пор является предметом интенсивных исследований. Установлено, что торможение высвобождения медиаторов из тучных клеток обусловлено его мембраностабилизирующим эффектом, ингибированием фосфодиэстеразы цАМФ и снижением внутриклеточной концентрации кальция. В последние годы показано, что этот препарат блокирует Cl -каналы мембран, вовлеченные в процессы активации различных клеток. Так, установлено, что транспорт хлора в цитоплазму мастоцитов вызывает гиперполяризацию мембраны, необходимую для поступления кальция. Выход Cl из нейронов стимулирует деполяризацию рецепторов, повышающую тонус блуждающего нерва и стимулирующую секрецию нейропептидов С-волоконными [1, 3, 6, 11].

Следовательно, блокада хлорных каналов, по-видимому, является единым механизмом, лежащим в основе противовоспалительного и противоаллергического действия кромоглицата натрия. Последний оказывает преимущественное влияние на патохимическую стадию реакций гиперчувствительности I типа.

При использовании препарата в клинической практике важно учитывать его следующие особенности:

1. Как и другие противовоспалительные средства, кромоглицат натрия оказывает профилактическое действие и не обладает бронхорасширяющей активностью. Он эффективен для предупреждения ранней и поздней астматической реакции на аллергены, а также бронхоспазма, вызываемого физической нагрузкой, холодным воздухом и поллютантами.

2. Раствор препарата **Кромофарм®** имеет дополнительное воздействие: смывание аллергена с поверхности слизистой носа (назальный спрей) или глаз (глазные капли).

3. Терапевтический эффект отчетливо проявляется через 10-14 дней после систематического применения препарата.

4. Целесообразно длительное использование препарата (3-4 месяца и более). После достижения ремиссии возможно уменьшение его дозы и кратности использования.

5. Безопасность для больных. Фармакокине-

ка кромогликата натрия делает его удобным для ингаляционного применения. В связи с коротким периодом полувыведения и низкой биодоступностью не существует опасности его кумуляции в организме при длительном приеме. Кромогликат натрия можно применять в детском возрасте и у беременных, а вот топические стероиды применять у беременных (особенно в I триместре) не показано [3, 5, 7, 9, 10].

Топические стероиды имеют выраженное противовоспалительное действие и, практически, влияют на все звенья патогенеза. Но эти препараты имеют такие побочные действия, как сухость в носу, атрофия слизистой оболочки носа, образование корочек и носовые кровотечения, которые, как правило, не длительные. Но при длительном неправильном применении препаратов (когда струя спрея направляется на перегородку носа, а не на латеральную поверхность) отмечаются случаи перфорации носовой перегородки [8].

6. Сопутствующая терапия кортикостероидами: пациентам, получающим терапию кортикостероидами, добавление к терапии натрия кромогликата может позволить уменьшить поддерживающую дозу или полностью отказаться от приема кортикостероидных препаратов. Во время снижения дозы кортикостероидов пациент должен находиться под тщательным врачебным наблюдением, темп снижения дозы кортикостероидов не должен превышать 10% в неделю.

Кромогликат натрия применяется местно на слизистую носа (в форме назального спрея) и глаз (в форме глазных капель) при сопутствующем аллергическом конъюнктивите. В последние годы в Украине большую популярность приобрел отечественный препарат кромогликата натрия **Кромофарм®**, производства фармацевтической компании «Фармак». Очень важно при лечении аллергического ринита, что **Кромофарм®** выпускается не только в виде 2% назального спрея, но и в виде 2% глазных капель, что позволяет эффективно влиять на основные носовые (при АР) и глазные (при аллергическом конъюнктивите) симптомы. Назальный спрей и глазные капли **Кромофарм®** (2% кромогликат натрия) имеют не только выраженное мембраностабилизирующее действие, но и угнетают миграцию нейтрофилов, эозинофилов, моноцитов, что предупреждает развитие аллергических реакций немедленного и замедленного типов, благодаря чему ингибируется процесс высвобождения гистамина, лейкотриенов и других биологически активных веществ. Этот механизм является универсальным для всех слизистых оболочек организма, в том числе носа и глаз.

Мы обследовали 30 больных с сезонным аллергическим ринитом в возрасте от 18 до 43 лет. Среди обследованных было 13 мужчин и 17 женщин. Всем пациентам проводились общеклинические и функ-

циональные обследования. Все пациенты прошли стандартное аллергологическое обследование.

15 больных САР (I – основная группа) получали 1 или 2 блокатора H_1 -гистаминовых рецепторов на протяжении 30 дней, **Кромофарм®** (2% назальный спрей) по 1 впрыскиванию в каждую ноздрю 3-4 раза в сутки и назальные деконгестанты (по необходимости), 15 пациентов (II – контрольная группа) принимали 1 или 2 блокатора H_1 -гистаминовых рецепторов на протяжении 30 дней и назальные деконгестанты (по необходимости).

Для проведения работы с больными САР был создан бланк самоконтроля пациентов, по которому оценивали клиническую эффективность по основным симптомам ринита (заложенность носа, чихание, зуд, выделение слизи из носа, наличие конъюнктивита, ухудшение днем, ухудшение ночью, нарушение сна, нарушение дневной активности, головная боль, общая слабость) по балльной шкале (каждый симптом 0-3 балла, максимальная сумма баллов могла быть 33). При чем за 0 баллов мы принимали отсутствие симптома; 1 – проявления симптома менее часа в течение дня; 2 – длительность симптомов в течение 1 часа в день; 3 – длительность симптомов более чем 1 час в день и наличие сопутствующего нарушения восприятия запахов.

В табл. 1 представлены результаты лечения больных с сезонным аллергическим ринитом.

Таблица 1. Результаты клинической эффективности лечения больных САР

Группы больных	До лечения (симптомы в баллах)	После лечения (симптомы в баллах)
I группа (n=15) (основная, Кромофарм®)	23,82 ± 0,92	5,71 ± 0,24**
II группа (n=15) (контрольная)	22,73 ± 0,88	10,62 ± 0,87*

Примечания: * – разница результатов до и после лечения достоверна ($p < 0,05$), * – разница между основной и контрольной группой достоверна ($p < 0,05$)

На рисунках 1-4 представлена динамика некоторых симптомов, при применении в комплексном лечении препарата **Кромофарм®**.

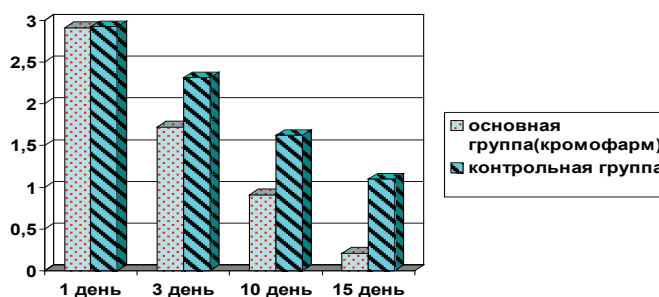


Рисунок 1. Динамика заложенности носа у пациентов с применением спрея Кромофарм®

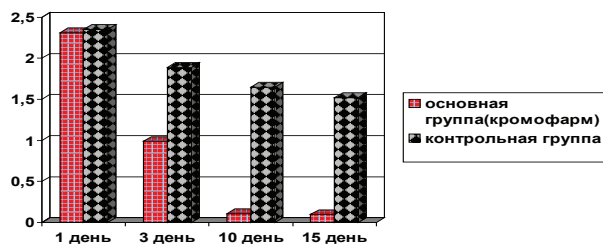


Рисунок 2. Динамика зуда в носу у пациентов с применением в комплексном лечении спрея Кромонарм®

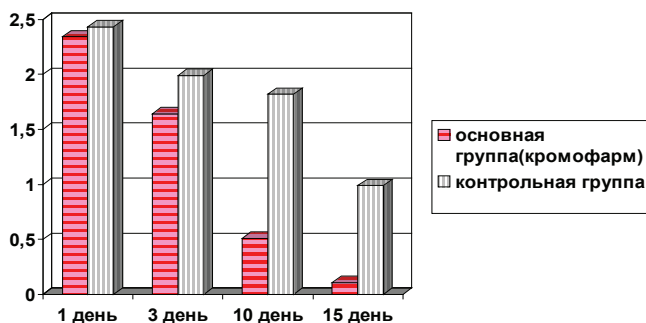


Рисунок 3. Динамика чихания в баллах у пациентов с применением в комплексном лечении спрея Кромонарм®

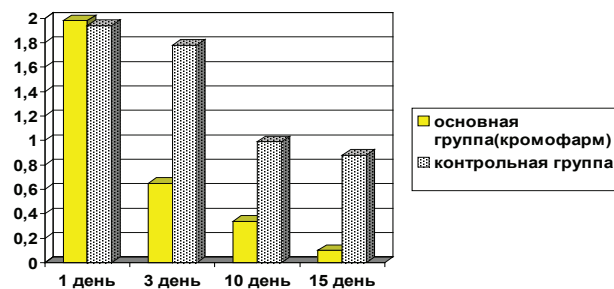


Рисунок 4. Динамика выделений из носа в баллах у пациентов с применением в комплексном лечении спрея Кромонарм®

Как видно из представленных данных наиболее быстро уменьшались симптомы выделений из носа и зуда в носу. Применение препарата Кромонарм® дает более быструю положительную динамику симптомов аллергического ринита.

В табл. 2 представлены результаты лечения САР исследованных больных.

Как видно из табл. 2 количество позитивных результатов лечения значительно выше у пациентов, которые получали Кромонарм®.

Следовательно, результаты исследования демонстрируют высокую клиническую эффективность препарата Кромонарм® у больных с сезонным аллергическим ринитом, что позволяет применять этот препарат в комплексном лечении вышеуказанных больных.

Таблица 2. Результаты лечения САР исследованных больных

Показатели	Количество больных (абс. число)		Количество больных (%)	
	I группа (Кромонарм®) (n=15)	II группа (контрольная) (n=15)	I группа (Кромонарм®) (n=15)	II группа (контрольная) (n=15)
Клиническое излечение	5	1	33,33%	6,67%
Значительное улучшение	9	4	60,00%	26,67%
Улучшение	1	8	6,67%	53,33%
Отсутствие эффекта	-	2	-	13,33%
Ухудшение	-	-	-	-

Литература

1. Аллергический ринит и его связь с астмой. Карманное руководство для врачей и медицинских сестер // Медицина світу. Додаток. - 2001. - 24 с.
2. Дранник Г.Н. Клиническая иммунология и аллергология. - Одесса: Астро-Принт, 1999. - С. 533-545.
3. Ильина Н.И., Польдер С.А. Круглогодичный аллергический ринит // Consilium medicum. - Т.3. - № 8, - 2001.
- 4.-12.*

ALLERGIC RHINITIS. FEATURES OF TREATMENT

L.S. Osipova

Summary

It had been examined 30 patients with seasonal allergic rhinitis (SAR) in the age of from 18 to 43 years – 13 men and 17 women. Every patient had general and functional examinations and typical allergic screening. 15 patients with SAR (I – primary group) took 1 or 2 H₁-histamine antagonists for 30 days, 1 injection of Kromofarm® (2% nasal spray) into each nostril 3-4 times daily and nasal decongestants (if necessary); 15 patients (II – control group) received 1 or 2 H₁-histamine antagonists for 30 days and nasal decongestants (if necessary). Research results demonstrate the high clinical efficacy of Kromofarm® in patients with seasonal allergic rhinitis that allows the use of this drug in treatment of patients with the above.

Key words

Seasonal allergic rhinitis, H₁-histamine antagonists, Kromofarm®, nasal decongestants.

* Полный перечень литературы находится в редакции

О.С. Аверьянова
А.И. Ковалев

Медицинский центр АИЛАЗ,
г. Киев

РОЛЬ НПВС В ЛЕЧЕНИИ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОЙ ВОСПАЛИТЕЛЬНОЙ РЕАКЦИИ

Резюме

Было обследовано 49 пациентов, которым по поводу катаракты проведена факэмульсификация с имплантацией внутриглазной линзы. Пациенты были разделены на две группы, в которых проводилась послеоперационная противовоспалительная терапия с применением: 1 – только НПВС Дифталь®, 2 – комбинированная схема (НПВС – Дифталь® и дексаметазон). Оценивалась воспалительная реакция по клиническим признакам (острота зрения, роговичная реакция, прозрачность влаги передней камеры, ощущение дискомфорта) и инструментальным признакам (реакция зрачка на свет в мм, температура лимба). Результаты исследования продемонстрировали, что в обеих группах пациентов динамика послеоперационной воспалительной реакции была одинаковой, а болевые ощущения были меньше в 1 группе пациентов, получавших в качестве предоперационной подготовки только НПВС – Дифталь®. Авторы делают вывод, что в случаях неосложненной факэмульсификации катаракты НПВС адекватно купируют послеоперационную воспалительную реакцию.

Ключевые слова

Катаракта, послеоперационная реакция, НПВС, воспалительная реакция.

Любое повреждение тканей, будь то хирургическая травма, ишемия, патогенная инвазия сопровождается воспалительной реакцией. Как только факт повреждения установлен, инициируется механизм воспаления: из фосфолипидных компонентов клеточных мембран высвобождается арахидоновая кислота. Под действием ферментов метаболизма – циклооксигеназы (ЦОГ) и липооксигеназы (ЛОГ) арахидоновая кислота преобразуется с образованием медиаторов воспаления: циклических эндоперекисей, простагландинов (ПГ), тромбоксана, лейкотриенов (и др.).

Простагландины – основные «действующие лица» в генезе воспаления, боли и повышения температуры, поскольку они:

а) являются медиаторами местной воспалительной реакции: вызывают локальное расширение сосудов, отек, экссудацию, миграцию лейкоцитов, повышают чувствительность сосудистой стенки к медиаторам воспаления (гистамину, серотонину), что приводит к локальному расширению сосудов (покраснению кожи) и увеличению сосудистой проницаемости (отеку);

б) сенсибилизируют рецепторы к медиаторам боли (гистамину, брадикинину) и механическим воздействиям, снижая порог болевой чувствительности.

Ключевой элемент механизма действия нестероидных противовоспалительных средств (НПВС) – угнетение синтеза простагландинов, обусловленное торможением активности ЦОГ – основного фермента, участвующего в метаболизме арахидоновой кислоты.

НПВС подавляют преимущественно фазу экссудации. Наиболее мощные препараты – индометацин, диклофенак, фенилбутазон – действуют (хотя и в меньшей степени) и на фазу пролиферации (уменьшая синтез коллагена и связанное с этим склерозирование тканей).

Помимо выраженной противовоспалительной активности, НПВС обладают и значительным анальгетическим потенциалом. Он обусловлен как снижением воспаления в зоне повреждения, так и уменьшением миграции лейкоцитов в очаг воспаления и влиянием на баланс цитокинов.

Вторым мощным инструментом подавления воспалительных реакций являются глюкокортикоиды. Кортикостероидные гормоны в значительной степени подавляют продукцию цитокинов, интерлейкина 1 (ИЛ-1), фактора некроза опухоли-альфа (ФНО-α) и других факторов воспаления. Глюкокортикоиды снижают уровень лейкотриенов и простагландинов, играющих ключевую роль в развитии воспалительной реакции. Глюкокортикоиды подавляют и продукцию ЦОГ-2, дублируя, таким образом, действие НПВС. Учитывая более широкое действие глюкокортикоидов на механизмы воспаления, следует признать их более активными препаратами в купировании воспалительного процесса [4]. **В то же время кортикостероиды имеют ряд серьезных побочных действий, таких как: повышение внутриглазного давления, задержку репарации тканей, подавление местного иммунитета, увеличение риска присоединения вторичной инфекции.**

В современной офтальмологической практике наиболее распространенной схемой лечения послеоперационной воспалительной реакции является сочетание препаратов обеих групп [7]. Однако, учитывая перечисленные выше серьезные побочные эффекты кортикостероидов, в случаях неосложненных факоемульсификаций применение комбинированной схемы может быть не обязательным.

Целью нашего исследования явилось сравнение течения послеоперационного периода у пациентов после факоемульсификации катаракты, получавших с профилактической целью комбинацию – НПВС + кортикостероидный препарат и только НПВС.

В литературе имеется большое количество сообщений о мультицентровых исследованиях, посвященных сравнительным характеристикам различных НПВС в лечении офтальмологических заболеваний [2, 3]. В основном они касаются применения в катарактальной и рефракционной хирургии и лечении кистозного отека макулы. Исследования показали, что диклофенак и индометацин обладают в одинаковой степени противовоспалительной активностью в лечении послеоперационной воспалительной реакции, но диклофенак реже вызывает явления жжения [5, 6] и обладает более выраженным анальгезирующим действием [1].

Поэтому в нашем исследовании мы применяли Дифталь® (Диклофенак 0,1%, Фармак, Украина).

Материалы и методы

Под нашим наблюдением находилось две группы пациентов сходных по возрасту (средний возраст 76,4 года) и степени выраженности катаракты (плотность ядра по Буратто 2-4). Из исследования исключались пациенты по следующим критериям: псевдоэкзофалиативный синдром, аутоиммунные заболевания и сахарный диабет в анамнезе, глаукома, травма и увеит в анамнезе.

Всем пациентам факоемульсификация катаракты проводилась в медицинском центре АИЛАЗ одним хирургом на одном оборудовании (OS-3 швейцарской компании OERTLY). Раскол ядра проводился по методу вертикального чопы, при плотности ядер 2 и 3 применялся режим ультразвука «холодное фак», при более плотных ядрах применялся пульсовой режим ультразвука. Аспирация-ирригация проводилась по бимануальной технике. Для шлифовки капсулы использовалась перистальтическая аспирационная помпа, все остальные этапы операций выполнялись с использованием режима *ventury*.

Пациентам первой группы (28 глаз) назначался Дифталь® за 3 дня до операции 4 раза в день и после операции в течение последующих 2-х недель.

Второй группе пациентов (21 глаз) в день операции назначалось 4-х кратное закапывание в оба глаза комбинации препарата Дифталь® и дексаметазона на протяжении 2 недель.

В обеих группах после операции пациенты получали в течение 1 недели глазные капли местного антибиотика.

Через сутки после операции пациенты заполняли опросник, в котором по 5-балльной шкале оценивался дискомфорт (боль, чувство засоренности и инородного тела, слезотечение) в первые сутки после операции.

Воспалительная реакция оперированного глаза определялась в первый, третий и 7 дни после операции по следующим параметрам:

- конъюнктивальная гиперемия;
- наличие роговичной реакции (от 0 до 3);
- острота зрения с оптимальной коррекцией;
- реакция зрачка на свет;
- флер в передней камере (от 0 до 3).

Поскольку классическим проявлением воспаления является подъем температуры, мы включили и этот показатель в шкалу оценки воспаления. Температура области лимба с носовой стороны измерялась специальным термометром для измерения биологических поверхностей (точность измерения 0,1 °C, термометр компании Comark Instruments, США). Предварительные измерения температуры области лимба с носовой стороны были проведены всем исследуемым пациентам накануне проведения факоемульсификации, что позволило оценивать не только абсолютную температуру в процессе наблюдения, но и оценивать изменение температуры в ходе лечения.

Роговичная реакция и флер в передней камере выявлялись и оценивались с помощью биомикроскопии.

Реакция зрачка на свет определялась по разнице диаметра зрачка регистрируемого в мезо и скотопических условиях по метрической программе топографа Orbiscan компании Bausch&Lomb.

Результаты и их обсуждение

Анализ анкетирования пациентов показал, что в группе пациентов, получавших Дифталь®, накануне операции дискомфорт и болевые ощущения были в среднем оценены в 1,3 балла, в то время, как у пациентов, не получавших в предоперационном периоде НПВС он составил 2,4 балла. Результаты оценки воспалительной реакции пациентов первой группы (только Дифталь®) представлены в табл. 1.

В табл. 2 представлены результаты оценки воспалительной реакции пациентов второй группы (Дифталь®+дексаметазон).

Сравнение полученных данных показало, что в обеих группах динамика послеоперационных

воспалительных проявлений была сходной и в обеих группах пациентов клинические признаки воспаления к 7-му дню после операции практически отсутствовали. К 7-му дню в обеих группах пациентов зрачковая реакция практически соответствовала возрастной норме (1,7±0,5; О'Нара, 2004).

Температура области лимба в первый день после хирургического вмешательства была достоверно выше, чем до операции, однако к 3-му дню практически нормализовалась в обеих группах и оставалась такой на 7-ой день обследования.

Выводы

Полученные результаты позволяют сделать вывод о том, что применение только НПВС в лечении послеоперационных реакций неосложненных факоэмульсификаций адекватно купирует послеоперационную реакцию и может быть рекомендовано как монотерапия в случаях, когда кортикостероиды нежелательны.

Кроме того, применение НПВС в качестве предоперационной подготовки (в виде 4-х кратных закапываний в оба глаза за 3 дня до операции) уменьшает ранний послеоперационный дискомфорт в 2 раза.

Таблица 1. Результаты оценки воспалительной реакции пациентов первой группы (только Дифтал®)

Показатель	1-й день	3-й день	7-й день
Острота зрения	0,52	0,74	0,79
Гиперемия	+	-	-
Роговичная реакция	1,3	0,28	0,036
Флер в пер. камере	0,4	0	0
Реакция зрачка	0,42±0,07	0,62±0,15	1,34±0,31
T, °C абс./разница	32,8±2,0/1,1±0,6 (p<0,01)	31,9±1,2/0,3±0,3 (p>0,01)	31,43±0,4/-0,3±0,7 (p>0,01)

Таблица 2. Результаты оценки воспалительной реакции второй группы (Дифтал®+дексаметазон)

Показатель	1-й день	3-й день	7-й день
Острота зрения	0,56	0,75	0,80
Гиперемия	+	-	-
Роговичная реакция	1,42	0,23	0
Флер в пер. камере	0,42	0	0
Реакция зрачка	0,39±0,09	0,58±0,21	1,59±0,24
T, °C абс./разница	33,1±1,6/1,4±0,6 (p<0,01)	31,8±0,9/0,23±0,12 (p>0,1)	31,7±0,6/0,0±0,4 (p>0,1)

Следует так же напомнить, что НПВС являются эффективными в лечении и профилактике кистозного макулярного отека и обязательно должны включаться в курс лечения пациентов, входящих в группу риска развития макулярного послеоперационного отека: при увеальных катарактах, у пациентов с диабетом, с глаукомой и пигментным ретинитом, имеющим травму глаз в анамнезе, при наличии эпиретинальных мембран и витреоретинальных изменениях.

Литература

1. Schalnus R. Topical nonsteroidal anti-inflammatory therapy in ophthalmology. *Ophthalmologica*. 2003 Mar-Apr; 217(2): 89-98
2. Gaynes B.I., Fiscella R. Topical nonsteroidal anti-inflammatory drugs for ophthalmic use: a safety review. *Drug Saf*. 2002; 25(4): 233-50.
3. Chang J.H., Chung H. Non-steroidal anti-inflammatory drug and endotoxin induced uveitis. *Korean. J. Ophthalmol*. 1993; 7: 35-42.
4. Raizman M. Corticosteroid therapy of eye diseases; fifty years later. *Arch. Ophthalmol*. 1996; 114: 1000-1001.
5. Salceh T.A., Almasri M.A. A comparative study of post-operative pain in laser epithelial keratomileusis versus photorefractive keratectomy. *Surgeon*. 2003; 1(4): 229-232.
6. Cho H., Wolf K.J., Wolf E.J. Management of ocular inflammation and pain following cataract surgery: focus on bromfenac ophthalmic solution. *Clin Ophthalmol*. 2009; 3: 199-210.
7. Малюгин Э.Б. Фармакологическое сопровождение хирургии катаракты. Федоровские чтения. Москва, 2010.

Л.А. Дзяк
В.М. Сук

Днепропетровская
медицинская академия

ЭФФЕКТИВНОСТЬ, ПЕРЕНОСИМОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ ПРЕПАРАТА ЗОТЕК У БОЛЬНЫХ С ГОЛОВНОЙ БОЛЬЮ

Резюме

Представлены материалы по клиническому исследованию эффективности, переносимости и безопасности препарата Зотек (дексибупрофен 200, 300, 400 мг) у больных с головной болью. Результаты клинического испытания позволяют заключить, что изученный препарат Зотек представляет собой лекарственный препарат, способствующий эффективному достоверному уменьшению субъективных жалоб, выраженности болевого синдрома у пациентов страдающих различными формами первичной и вторичной головной боли. Препарат Зотек имеет хорошую переносимость. По результатам данного исследования можно рекомендовать препарат Зотек для лечения различных форм первичной и вторичной головной боли.

Ключевые слова

Головная боль, Зотек.

В Европе группа ибупрофенов является группой выбора для купирования головной боли и приступов мигрени. Поэтому появление нового, инновационного препарата – дексибупрофена, является шагом вперед в борьбе с головной болью и мигренью.

Препараты дексибупрофена созданы и введены в практику в Европе с 1992-1993 гг. и сейчас использование их значительно растет.

Цель и задачи исследования

Изучить эффективность, переносимость и безопасность препарата Зотек в лечении пациентов с головной болью.

Исследование состояло из двух этапов: скрининг и лечение.

В скрининговый период производилась предварительная оценка соответствия пациента критериям включения/исключения. Потенциальному испытуемому предоставлялась устная и письменная информация об исследуемом препарате и условиях проведения испытания.

В период лечения (6 дней) испытуемые получали назначенное лечение, посещали врача, проводившего исследование, в определенные для визитов дни и продолжали обследование по нижеприведенной схеме ниже:

Процедуры	Дни исследования		
	скрининг	начало лечения (день 1)	окончание лечения (день 6)
Предварительная оценка соответствия пациента критериям включения/исключения (анамнез)	*		
Получение устного информированного согласия	*		
Объективное обследование:			
регистрация субъективных жалоб	*	*	*
измерение ЧСС и АД	*	*	*
осмотр кожи и видимых слизистых	*	*	*
пальпация и перкуссия живота	*	*	*
аускультация сердца и легких	*	*	*
ЭКГ, УЗИ МАГ и ТКДГ	*		*
Лабораторные исследования:			
общий анализ крови	*		
общий анализ мочи	*		
биохимический анализ крови	*		
Оценка по ВАШ	*	*	*
Выявление и регистрация возможных побочных реакций		*	*
Оценка эффективности			*
Оценка переносимости препарата		*	*

Результаты и их обсуждение

В исследовании принимали участие 30 пациентов (мужчины и женщины) в возрасте от 37 до 64 лет, страдающих головной болью (первичная или вторичная головная боль).

По половому признаку пациенты распределились следующим образом: 20 женщин – 67% и 10 мужчины – 33% соответственно. Средний возраст мужчин составил 51 год, женщин – 56 лет.

Головные боли были представлены как первичными формами (мигрень, головная боль физического напряжения), так и вторичными (посттравматическая, обусловленная поражением шейного отдела позвонка дегенеративно-дистрофическим процессом). Распределение пациентов в зависимости от вида выявленной головной боли представлено в табл. 1.

На основании жалоб, анамнеза заболевания, анамнеза жизни, данных объективного обследования была выявлена у большинства пациентов сопутствующая компенсированная соматическая патология: почек (хронический пиелонефрит в

стадии ремиссии), гипертоническая болезнь 1-2 ст., дегенеративно-дистрофическое поражение поясничного, шейного отдела позвоночника.

На момент исследования все сопутствующие заболевания носили компенсированный характер и не требовали назначения медикаментозной терапии, за исключением пациентов, постоянно принимающих антигипертензивные препараты (ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, бета-блокаторы, блокаторы кальциевых каналов, диуретики), что не противоречило условиям протокола. Информация о сопутствующей медикаментозной терапии заносилась в амбулаторную карту пациента и индивидуальную регистрационную форму.

В соответствии с существующими протоколами оказания медицинской помощи и протоколом исследования всем пациентам были выполнены общеклинические обследования, неврологическое обследование, ЭКГ, УЗДГ МАГ и ТКДГ. Для решения поставленных задач в динамике проводилась оценка субъективного восприятия боле-

Таблица 1. Распределение пациентов в зависимости от вида выявленной головной боли

Нозологическая форма	Кол-во пациентов, абс. кол-во	
	муж.	жен.
1. Мигрень без ауры	2	11
2. Мигрень с аурой	0	2
3. Головная боль напряжения	4	1
4. Первичная головная боль при физическом напряжении	1	0
5. Острая посттравматическая боль, связанная с легкой травмой головы	3	
6. Головная боль при избыточном применении лекарственных препаратов	0	2
7. Цервикогенная головная боль	0	4

Таблица 2. Динамика показателя ВАШ в зависимости от вида головной боли и эффективность препарата Зотек

		ВАШ до лечения (балл)	ВАШ средний до лечения (балл)	ВАШ после лечения (балл)	ВАШ средний после лечения (балл)	Эффективность
1	Мигрень без ауры	5 пац. – 7 6 пац. – 6 2 пац. – 5	6,2	10 пац. – 0 2 пац. – 1 1 пац. – 2	0,2	высокая
2	Мигрень с аурой	1 пац. – 7 1 пац. – 6	6,5	1 пац. – 0 1 пац. – 2	1	высокая и умеренная
3	Головная боль напряжения	2 пац. – 5 3 пац. – 4	4,4	4 пац. – 2 1 пац. – 1	1,8	умеренная
4	Цервикогенная головная боль	1 пац. – 7 2 пац. – 6 1 пац. – 5	6,0	4 пац. – 0	0	высокая
5	Острая посттравматическая боль, связанная с легкой травмой головы	3 пац. – 5	5,0	3 пац. – 0	0	высокая
6	Головная боль при избыточном применении лекарственных препаратов	1 пац. – 6 1 пац. – 5	5,5	1 пац. – 3 1 пац. – 3	3	низкая
7	Первичная головная боль при физическом напряжении	1 пац. – 8	8	1 пац. – 1	1	высокая
Среднее значение			5,94		1	

вого синдрома пациентом (по ВАШ), позволяющего оценить интенсивность боли (где: 0 баллов соответствует отсутствию болевых ощущений, 10 баллов – максимально сильная боль), УЗИ МАГ и ТКДГ, позволяющая оценить состояние мозгового кровотока.

Все пациенты в качестве основной терапии получали исследуемый препарат Зотек 400 мг 3 раза в сутки в течение 6 дней.

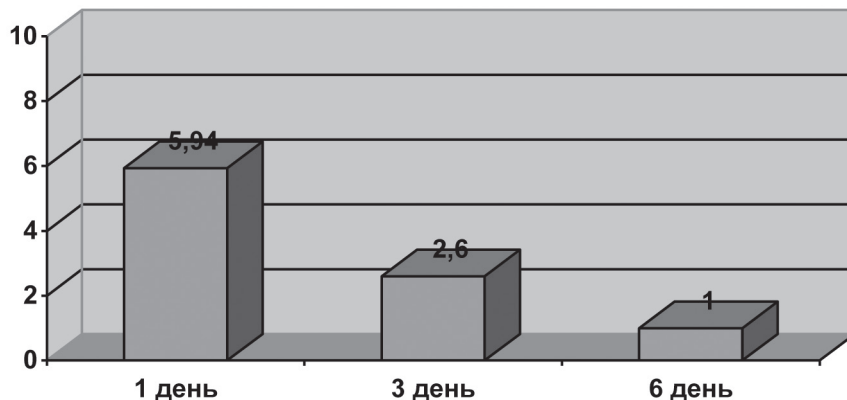


Диаграмма. Динамика болевого синдрома, оцениваемого пациентами по ВАШ в процессе лечения препаратом Зотек

Результаты лечения с использованием препарата Зотек

Оценка пациентами результатов комплексного лечения с использованием ВАШ показала выраженное положительное влияние проведенной терапии на субъективное восприятие болевого синдрома пациентами: исходная субъективная оценка боли у пациентов составила в среднем 5,94; на 3 день терапии – 2,6; на 6 день – 1,0. Динамика субъективной оценки боли у пациентов по шкале ВАШ представлена на диаграмме.

Проведенный статистический анализ выявил статистически значимые различия, отражающие снижение выраженности головной боли по ВАШ между визитами в день 1 и день 3, день 1 и день 6, день 3 и день 6.

Динамика показателя ВАШ в зависимости от нозологической принадлежности головной боли и эффективность препарата Зотек представлена в табл. 2.

Как следует из результатов приведенных в табл. 2, препарат Зотек обладает высокой и умеренной эффективностью при купировании головной боли у пациентов с мигренью, головной болью напряжения, головной болью, связанной с травмой головы, цервикогенной головной болью – то есть препарат эффективен для лечения основных видов первичной и вторичной головной боли.

В процессе исследования не зарегистрировано отрицательных изменений субъективных данных при физикальном осмотре и по данным неврологического статуса. Данные лабораторных методов

исследования (общий анализ крови, общий анализ мочи, биохимический анализ крови), определяемые в конце исследования, не выходили за пределы допустимых показателей. За период исследования у пациентов, принимавших исследуемый препарат, не было выявлено побочных реакций и/или явлений. Общая оценка по шкале переносимости – хорошая.

Таким образом, препарат Зотек представляет собой лекарственное средство, способствующее быстрому, эффективному и достоверному уменьшению выраженности головной боли у пациентов с первичной и вторичной головной болью.

Выводы и рекомендации

Препарат Зотек (таблетки, содержащие 400 мг дексипрофена) представляет собой лекарственное средство, способствующее эффективному достоверному уменьшению субъективных жалоб, болевого синдрома у пациентов, страдающих головной болью.

Препарат Зотек (таблетки, содержащие 400 мг дексипрофена) имеет хорошую переносимость у пациентов, принимавших его в дозе 1 таблетка 3 раза в день – 6 дней. Побочных реакций и/или явлений выявлено не было.

По результатам данного исследования можно рекомендовать препарат Зотек (таблетки, содержащие 400 мг дексипрофена) для лечения первичной и вторичной головной боли.

Литература

1. Лапач С.Н., Чубенко А.В., Бабич П.Н. Основные принципы применения статистических методов в клинических испытаниях. – К.: Морион, 2002. – 160 с.
2. Белоусов Ю.Б., Моисеев В. С., Лепахин В. И. «Клиническая фармакология и фармакотерапия», - М., «Универсум Паблишинг», 1997 г., - 530 с.
3. Клінічні випробування лікарських засобів та фармагляду в Україні (нормативні документи). – Київ.: Авіценна, 2001. – 60 с.
4. Клинические испытания лекарственных средств и фармаглюд в Украине // Мат-лы семинара. – 1-2-июня, Киев, 2001. - 128 с. 5.-20.*

* Полный перечень литературы находится в редакции

М.І. Дзедман

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

РОДОНАЧАЛЬНИК КИЇВСЬКОЇ ШКОЛИ ТЕРАПЕВТІВ ПРОФЕСОР ФЕДІР СТЕПАНОВИЧ ЦИЦУРІН

Резюме

У роботі подано дані історичної розвідки щодо постаті Цицуріна Федора Степановича – першого професора-терапевта медичного факультету Імператорського Університету Святого Володимира в Києві. Федір Степанович був засновником першої кафедри терапії, заклав традиції викладання внутрішньої медицини в університеті, а відповідно і наріжний камінь у фундамент Київської школи терапевтів.

Ключові слова

Цицурін Федір Степанович, перший професор-терапевт медичного факультету Імператорського Університету Святого Володимира, Київська школа терапевтів.

12 червня 2012 року виповнилося 198 років від дня народження Федора Степановича Цицуріна – першого професора-терапевта Імператорського Університету Святого Володимира, родоначальника Київської школи терапевтів. Він був засновником першої кафедри терапії і заклав прогресивні принципи і традиції викладання внутрішньої медицини в Київському Університеті на основі інтеграції тогочасних здобутків медичної науки в Європі та Російській імперії. В останній час спостерігаємо особливий інтерес до цієї величної постаті [1, 2, 3, 4, 5, 6]. Ось, зокрема, що російські автори Н.Е. Ларинський, М.А. Бутов, А.В. Сахаров та співав. відзначають у навчальному посібнику «История физикальных методов диагностики» (2007, С.151): «У цьому відношенні інтерес становить особистість ординарного професора терапевтичної клініки Київського університету, майбутнього президента Варшавської Медико-хірургічної Академії, директора Військово-медичного департаменту, управителя придворною медичною частиною Федора Степановича Цицуріна (Цицуріна). Він також пройшов школу в І.



Шкоди та французьких клініцистів, і цілком оцінив нові методи. Аускультацию Цицурін називав великим відкриттям, а всю історію медицини ділив на період до Лаєннека та після нього, і в заслугу терапевтам ставив те, що вони, йдучи по його слідам, шляхом строго об'єктивних спостережень, щодня розширюють коло об'єктивної діагностики. У лекції 1845 р. Ф.С. Цицурін висунув дуже продуктивну думку про те, що, щоб навчитися відрізняти всі відтінки звукових явищ у людей різного віку та типу конституції, аускультатії потрібно спочатку вчитися на здорових людях». Відтак внесок професора Ф.С. Цицуріна у становлення Київської школи терапевтів є визначальним. Власне, його науково-педагогічна діяльність в Імператорському Університеті Святого Володимира заклала благодатний ґрунт для її розквіту. Загально-відомо, що здобутки Київської школи терапевтів є не тільки вагомими, а ряд із них (методична глибока ковзна пальпація органів черевної порожнини, вперше прижиттєво діагностований тромбоз вільцевих судин і детально описана його клінічна картина, уперше прижиттєво описаний інфаркт легені, встановлені механізми утворення бронхіальних зліпків у пацієнтів із захворюваннями серця, класифікація хронічної серцевої недостатності, закладені засади деонтології і мистецтва спілкування із пацієнтом та геронтології як науки тощо) відіграли фундаментальне значення в становленні світової медицини. Проте, на жаль, видатна постать першого професора-терапевта Київського Університету Федора Степановича Цицуріна на його Батьківщині є недостатньо відомою. Популяризація імені цього великого вітчизняного вченого, педагога та організатора медицини і є завданням нашої публікації.

У Путівнику основних рукописних фондів Інституту рукопису НАН України [7, С.568-570] знаходимо такі скупі біографічні дані про нього.

ЦИЦУРІН Федір Степанович (1814-1895) – лікар.

Народився в м. Бірюч Воронежської губернії; навчався в Харківській гімназії. Закінчив медичний факультет Харківського університету (1835); працював лікарем у Харківській губернії (1835-1839). Навчався в Дерптському університеті, де отримав диплом доктора медицини (1841). Ординарний професор Університету Св. Володимира (1844-1857). Президент Варшавської медико-хірургічної академії (1857-1861); директор медичного департаменту Військового міністерства (1862-1867); почесний лейб-медик Імператорського двору (1865); управитель придворною медичною частиною (1867-1882).

Ф. 198, 68 од. зб. (1835-1888); ф. III, № 1240-1243, 5437-5438, 6150-6151.

Біографічні матеріали

Диплом лікаря I класу Харківського університету (1835); диплом доктора медицини Дерптського університету (1841); почесні дипломи та дипломи: Київського медичного товариства (1844), Краківського наукового товариства (1858), Фармацевтичного товариства в Петербурзі (1862), Німецької Академії любителів природи (1863), фізико-медичного товариства при Московському університеті (1863), Товариства російських фармацевтів (1865), Віленського медичного товариства (1866), Кавказького медичного товариства (1866), Оренбурзького фізико-медичного товариства (1867), Товариства російських лікарів у Санкт-Петербурзі (1868), Київського філантропічного фармакопейного товариства (1880).

Матеріали службової і громадської діяльності

Відомість про прибуток та зменшення хворих по Придворному відомству (1874; 1876); виписка зі зведення військових постанов про Медичний департамент (б.д.); звіт з управління придворною медичною частиною з 1855 по 1880 рр. (б.д.); календар поїздки до Німеччини (б.д.); матеріали Товариства піклування про поранених та хворих воїнів (список членів; основні положення для складання статуту; проект програми майбутньої діяльності; відомість про прибуток та витрати сум за 1874 р.; записка про діяльність Товариства) [1871-1875]; справа про матеріальну допомогу студентам, які бажають відвідувати лекції та ін. (1858-1861).

Листування

Адресати: Галаган Г.П. (4; 1853; б.д.); Максимович М.О. (4; 1845-1848).

Кореспонденти: Горецький (1859), Трап Ю. (4; 1863), Фішер Ф. (1864), Шварц, генерал-ад'ютант (1866).

«Вестник благотворительности», журнал (1869), Військове міністерство, Медичний департамент (1861), Військово-медичний науковий комітет (1872), Головний військово-шпитальний комітет (1888), Ліцей князя Безбородька (1861), Петербурзький 1-й військовий шпиталь (1865), С.-Петербурзький військовий округ (1870), Товариство піклування про поранених та хворих воїнів (3; 1872), [Фармакопейний комітет] (1864).

А в «Биографическом словаре профессоров и преподавателей Императорского Университета Св. Владимира (1834-1884)» профессора В.С. Иконникова [8, С.728-732] знаходимо детальніші дані, власне, про ранній та київський період діяльності Федора Степановича. Тільки наведений там перелік друкованих робіт молодого вченого викликає повагу і свідчить про широту його наукових інтересів, здатність до глибокої аналітики та системного узагальнення. На підтвердження цитуємо сторінку 732 цього поважного видання: «Сочинения Ф.С. Цицурина: 1) Nonnulla de typho abdominali (fiebre typhoide Gallorum), praecipue quod attinet ad causam proximam et diversam adhibendae curationis rationem. Dissert, inaug. pathologigo-therapeut. etc, Dorpati Livonorum, 1841, in-8; 2) Донесение министру народного просвещения: из Берлина (Журн. Мин. Нар. Просв. 1842, ч. XXXV, стр. 1-12), из Вены (ibid.1843, ч. XXXVII, стр. 75-98); 3) Отчет о путешествии его: с 15 августа 1842 по 15 февраля 1843 г. по Южной Германии, Швейцарии и Франции (ibid.1844, ч. XLII, стр. 1-82), с 15 марта по 15 авг. 1843 г. по Франции (ibid. 1844, ч. XLIII, стр. 31-52, Russland's Medic. Zeitung); 4) Вступление в курс частной терапии, семиотики и клиники внутренних болезней (ibid.1845, ч. XLV, стр. 130-168); 5) Отчет о путешествии с ученой целью (ibid.1857, ч. XCV и XCVI, три статьи, стр. 1-26 и 1-78), – с подробными сведениями о клиниках, госпиталях, больницах, минеральных водах, существующих направлениях в медицине и т.п., в Германии, Франции и Австрии (Вена, Краков и Прага), составленный во время заграничного путешествия в 1856 г.; 6) совместно с проф. Козловым и Вальтером составил монографию о холере, изданную в Киеве в 1848 г.; 7) кроме того, помещал в медицинских журналах небольшие статьи¹⁾». У розшифровці позначки 1 зазначається, що ці статті стосувались життя університету й організації педагогічного процесу та викладання терапії.

Уже ці короткі біографічні дані життєвого шляху Ф.С. Цицурина свідчать, що це була непересічна, дуже цілеспрямована, здібна і неймовірно працездатна особистість лицарського духу. Щедро обдарований видатними організаторськими здібностями, він мав вроджений дипломатичний хист. Очевидно, витоки таких шляхетних рис Федора Степановича потрібно шукати в його родоводі. І хоча у світовій історії прізвище Цицурін є відомим із сивої давнини (Військовий трибун із консульською владою Римської імперії Гай Ветурій Красс Цицурін, 370 роки до н.е., та консул Тіт Ветурій Гемін Цицурін, 460 роки до н.е.), на жаль, родовід Федора Степановича є невідомим. На нашу думку, найімовірнішою є така версія його родоvodu та походження прізвища.

Згідно з усіма наявними біографічними даними, Ф.С. Цицурін народився 12 червня 1814 року в містечку Бірюч (сучасна назва Богучари)

Воронезької губернії. Історія цього містечка є унікальною і сягає скіфських часів [9]. Назва містечка походить від назви ріки Богучар, на берегах якої воно розташоване. За однією з версій, така назва походить від тюркського «баучар», що перекладається як «велика ріка, що складається з двох приток». Цікаво, що в «Биографическом словаре профессоров и преподавателей Императорского Университета Св. Владимира (1834-1884)» вказується, що він є спадкоємним дворянином, і батько його був поміщиком. Проте, в «Общем Гербовнике дворянских родов Всероссийской Империи» [10] нам не вдалось виявити прізвища Цицуріних, хоча у списках дворян Київщини XIX сторіччя [11, С.293] Федір Степанович разом із сином Володимиром є. Щодо статусу поміщика, то на Богучарщині можна було вважати когось таким хіба що за способом ведення господарства. Річ у тому, що територіально козацьке містечко Богучари розташоване на території, яка відома під історичною назвою Дике Поле. Таку назву в народі отримали після розгрому Золотої Орди (1480 рік) спустошені татарами степи між Доном і лівобічними затоками Дніпра та Десни. Протягом XVI сторіччя безлюдні простори степу заселяються відчайдухами з незламною волею до свободи. У часи Великої Руїни (кінець XVII сторіччя) переселення з України в Дике Поле набирає масового характеру. Козаки, відмовляючись від закріпачення, змушені були залишати батьківську землю і переселялись у степи Дикого Поля: «Іхали сім'ями, «куреньями», проїжджаючи за добу 30-50 верст по бездоріжжю, через ліси і ріки, будуючи мости, які охоронялись спереду і ззаду козацьким військом. ... Везли з собою і віру християнську, бережно повантаживши на вози церковні дзвони, укутавши і заховавши домашні ікони...» [12]. Свої поселення вони з любов'ю називають «слобідками», а свій життєвий устрій організовують, керуючись звичаєвим козацьким правом. Поступово Дике Поле стає Слобожанщиною. Царська адміністрація змушена була рахуватись із цією реальною силою, що захищала кордони імперії від татарських набігів, і визнавала її автономію. Проте, протягом усього XVIII сторіччя у всій Російській імперії планомірно знищується козацька автономія. Постійні спроби царської адміністрації обмежити козацьку автономію викликають збройний спротив. Козаки із Богучар у 1704 році беруть активну участь у повстанні під проводом Кіндрата Булавина та Микити Голого. І Петро I у 1704 році наказує щодо богучарців губернатору графу Ф.М. Апраксину таке: «О Богучаре при возврате своем из Азова учини так, взяв солдат, пошли, и, перехватив, пересажай на каторги (читай галери)». У 1705 році Богучари взагалі було стерто з лиця землі царським військом [3, С.45, 52-53]. Але вже в лютому 1716 року Воронезький губернський канцелярії губернатором графом Ф.М. Апраксиним було наказано знову

«...на речках Толучеевой и Богучар поселить две сотни Черкасс...» [13]. «Черкаassy» – родини волелюбних українських козаків, що в часи Великої Руїни переселились у степи Дикого поля. А в березні 1717 року «велено ... Острогжского полку казаков, которые живут в Киевской губернии, и именно: с. Ливен, Старого Осколу, а Корочи ... перевести и поселить в новоприписанные слободы на Тулучеев, Богучар, Айдар и другие» [14]. Зі стабілізацією становища на південних кордонах імперії царська адміністрація практично одночасно із ліквідацією гетьманської автономії в Україні остаточно позбавляє козацької автономії Слобожанщину (друга половина XVIII сторіччя). З козаків формуються гусарські та драгунські полки і ставка робиться на дворян [15]. Козацькій старшині надається статус дворян. Територіально козацьке містечко Богучари в 1802 році разом із повітом остаточно передається зі Слобідсько-Української губернії до Воронезької [3, С.61]. Проте, краєзнавці, пишучи вже про сьогоденний день свого рідного краю, відзначають: «Як би те не було, але на Богучарській землі і донині живуть першопоселенці із прізвищами Булавін, Голий, Количев, Щербак та інші» [3, С.52-53]. До них можна зарахувати і прізвище Федора Степановича. У рубриці «Вони народились на Слобожанщині» «Газети Новопсковщини» за 22 серпня 2010 знаходимо замітку про Ф.С. Цицуріна [16]. Звичайно, за умов формування гусарських та драгунських полків прізвища козацькі, м'яко кажучи, нещадно трансформуються. Так, на Київщині в ті часи було досить поширене прізвище Цицура та Цюцюра. Зокрема, відомою є історична постать переяславського полковника Тимоша Цицури (перша документальна згадка про нього належить до 1658 року) [17]. Цей козацький полковник був прибічником гетьмана Івана Виговського, за що був засланий царем у Томськ. У подальшому з інформації про військовослужбовців «Томские служилые люди в 1707 году» [18] знаходимо інформацію про його синів із такою русифікацією їхнього прізвища: «Конных и пеших казаков голова Сава – Тимофеев сын Цыцурин, Василий – Тимофеев сын Цыцурин...». На підтвердження, власне, такої версії родоvodu Федора Степановича наведемо свідоцтво № 983 від 24 листопада 1839 року, видане Харківською медичною управою: «Дано сие вольнопрактикующему лекарю 1-го отделения Федору Степановичу сыну Цыцурина в том, что он занимался три с половиной года в здешней губернии производством врачебной практики и приобрел себе в то время, как весьма опытный и рациональный медик, почтение и доверие как всякого сословия жителей, между которыми он жил, так ровно и медицинского начальства» [19, С.15-16].

Коротко охарактеризуємо докиївський період життя Федора Степановича. Початкову освіту Федір Степанович отримав у повітовому училищі

в Богучарах. За успішне навчання в Харківській гімназії був нагороджений срібною медаллю. Медичний факультет Харківського університету він закінчив із відзнакою та званням лікаря першого класу в 1835 році. Три з половиною роки вів лікарську практику в Харківській губернії. З 1839 року продовжує подальшу освіту в Дерптському університеті і в 1841 році отримує ступінь доктора медицини за успішно виконану роботу зі спеціальності терапевтичної патології «*Nonnulla de typho abdominali (fievre typhoide Gallorum), praecipue quod attinet ad causam proximam et diversam adhibendae curationis rationem*». Уже на початку 1841 року він був призначений на викладацьку роботу на запланованому до відкриття медичному факультеті Київського університету Св. Володимира. Оскільки викладання терапії починалось на старших курсах, у цьому ж 1841 році за програмою підготовки університетських викладачів Федір Степанович направляє на стажування в найкращих терапевтичних клініках Німеччини, Австрії, Франції та Англії. Метою його відрядження за кордон було вдосконалення в терапії, патологічній анатомії та семіотиці. Молодий доктор наук Ф.С. Цицурін поставився до цього стажування дуже відповідально. Він зумів, крім запланованих країн, пройти стажування ще й у Швейцарії. Досвід свого стажування він ретельним чином описує у звітах, передбачених програмою стажування. Про рівень цих звітів, важливість та інформативність поданих у них даних свідчить факт їх опублікування у відкритому друці в журналі Міністерства народної освіти та Російській медичній газеті. На молодого доктора наук звертають увагу в управлінському апараті Міністерства народної освіти. І на звітній лекції Ф.С. Цицурина в Петербурзі (квітень 1844 року), що відбувалась «въ присутствіи особаго для того назначеннаго комитета, многихъ извѣстныхъ врачей столицы» був присутній і сам міністр народної освіти граф С.С. Уваров. Про рівень лектора та виголошеної ним лекції свідчить те, що міністр народної освіти «принимая въ уваженіе засвидѣтельствоваіе вышеозначеннаго комитета объ обнаруженньихъ Цицуринымъ на лекціяхъ обширныхъ познаніяхъ и самостоятельномъ взглядѣ на излагаемые имъ предметы, опредѣлилъ его въ университетъ св. Владимира прямо ординарнымъ профессоромъ по кафедрѣ терапевтической клиники съ семіотикой и поручилъ ему временное преподаваніе частной терапіи въ полномъ объемѣ впредь до назначенія особаго на эту кафедру профессора (предлож. мин. народ. просв. отъ 3 апреля 1844 г.)». Це було визнання. Тепер Федору Степановичу належало на новоствореному медичному факультеті Київського Університету Св. Володимира налагодити весь процес викладання терапії як такої практично з нульового циклу. І з цим надзавданням він із честю впорався.

Пригадаємо, що 4 грудня 1840 року, незважаючи на те, що Рада Університету своїм рішенням від 21 червня 1840 року вважала за можливе відкрити медичний факультет тільки з 1842-1843 академічного року (після зведення власного приміщення), остаточно прийнято рішення про його відкриття в 1841-1842 навчальному році. На його відкриття в Києві за тих умов уже покладались особливі надії. У доповіді міністра освіти графа С.С. Уварова імператору від 27 квітня 1840 року зауважено: «...для приведения в совершенное устройство преподавания врачебныхъ наукъ можно бы сосредоточить его в двухъ главныхъ местахъ, именно в Москвѣ – для северной части имперіи и в Киевѣ – для южной части; в этомъ порядкѣ университетскіе медицинскіе факультеты в Дерптѣ, Казани и Харьковѣ будутъ некоторымъ образомъ служить вспомогательными учебными заведеніями и войдутъ в одинъ кругъ съ двумя главными». Підбором викладацьких кадрів для медичних факультетів тоді займався тимчасовий медичний комітет Міністерства освіти. Член тимчасового медичного комітету професор М.І. Пирогов із самих витоків створення нового медичного факультету, бажаючи, щоб він став взірцем для інших університетів імперії, бере активну участь у вирішенні його кадрових та організаційних питань. Зважаючи на авторитет Миколи Івановича, більшість в подальшому призначених керівників новостворених кафедр були або його учнями, або вихованцями чи докторантами Дерптського університету того періоду, коли він там очолював кафедру хірургії. Першим професором медичного факультету 7 грудня 1840 року був призначений випускник Казанського університету, учень М.І. Пирогова Володимир Панасович Караваєв. На початку 1841 року були призначені два наступні професори медичного факультету: анатом М.І. Козлов та терапевт Ф.С. Цицурін. На їхні плечі лягли основні організаційні турботи з відкриття медичного факультету. В.П. Караваєв та Ф.С. Цицурін були першими деканами медичного факультету, а М.І. Козлов здебільшого займався організацією кафедр. Проте, згідно з чинним тоді університетським статутом від 1835 року, серед затверджених 10 кафедр медичного факультету окремої кафедри терапії не було. Цікаво, що в записці Ради Університету Святого Володимира, складеної ще в серпні 1840 року, зазначалась необхідність створення окремої кафедри терапії. І вже через рік після відкриття медичного факультету (із 15 липня 1842 року) запроваджується новий статут та штати Університету Святого Володимира. Аж ніяк не всі пропозиції Ради Університету в них були реалізовані, але в цілому це були прогресивні нововведення. Щодо викладання терапії важливим є те, що, згідно з новим статутом, окремо виділялась кафедра загальної терапії з курсом лікарського красномовства, а кафедра семіотики

об'єднувалась із терапевтичною клінікою. Щоправда спочатку (у 1842 році) за дорученням Ради Університету професор М.І. Козлов, що завідував кафедрою фізіологічної анатомії з мікрографією, організовує об'єднану кафедру загальної терапії та лікарського красномовства з курсами токсикології, мінеральних вод і рецептури, на яку в 1843 році було призначено екстраординарним професором фармаколога Василя Васильовича Беккера (випускник Дерптського університету). Тому, виконуючи поставлене перед ним завдання, Ф.С. Цицурін у 1844 році засновує першу кафедру терапії та відкриває в новозбудованій будівлі Головного («Червоного») корпусу університету терапевтичну клініку на 16 ліжок. Використовуючи власний і набутий у Європі досвід, готує навчальні плани і лекції з курсу загальної терапії, семіотики, приватної терапії та критичних оглядів повчальних клінічних випадків. При підготовці навчальних планів та лекцій із загальної терапії та семіотики він використовує перш за все власний клінічний досвід і базується на працях європейських клініцистів Андраля¹, Шкоди, Мозера та Зіберта, а приватної терапії – Андраля та Баумгертнера [8, С.731]. Його лекції користувалися великою популярністю у студентів та лікарів, а «Вступ у курс приватної терапії, семіотики та клініки внутрішніх хвороб» (Журнал Міністерства народної освіти, 1845 ч. XLV, стр. 130-168) є фундаментальним і абсолютно актуальним на сьогоднішній день. У своїх лекціях Ф.С. Цицурін постійно підкреслює, що отримана за ретельного збору клініко-анамнестичних даних та фізикального обстеження пацієнта інформація є єдиною визначальною базою успішного здійснення діагностичного пошуку і визначення тактики лікувального процесу. Цікаво, що за широкої популярності лектора він наполегливо відстоював доцільність надання матеріальної допомоги студентам, які відвідують лекції та успішно навчаються. Ним запропонована струнка система викладання терапії. У ній систематичне навчання біля ліжка хворого було обов'язковим, а клінічний спостережливості надавалось виняткове значення. Уже на вступній лекції він наголошував: «Ніде так швидко не проявляється талант лікаря і ступінь освіченості, як у способі обстеження хворого». А запорукою продуктивного клінічного мислення

він вважав суворе дотримання правила: «Кожна теорія, коли вона правдива, мусить перебувати у постійному взаємозв'язку з фактами, кожен факт мусить знаходити своє пояснення в теорії». Так визначальне значення ретельного збору клініко-анамнестичних даних та фізикального обстеження пацієнта було закладено в традицію Київської школи терапевтів. Як керівник університетської терапевтичної клініки він запроваджує за правило розтин померлих хворих з обов'язковим аналізом патологоанатомічних даних. Навколо професора Ф.С. Цицуріна гуртуються учні. Іще перебуваючи у відрядженні у Берліні, Федір Степанович дійшов до висновку про доцільність впровадження в клінічну практику мікроскопічних досліджень. Серед його найбільш знаних учнів доктори медичних наук, відомі у вітчизняній медицині вчені Л.К. Горецький² та Л.А. Маровський³.

У Києві професору Ф.С. Цицуріну доводиться особливо багато займатись організаційною роботою. Він заснував кафедру терапії і незмінно завідував нею з 1844 по 1857 рік. Він був одним із фундаторів університетської медичної бібліотеки. У 1847 році в період епідемії холери в Києві завідував тимчасовою спеціалізованою лікарнею (за що був нагороджений орденом: св. Анни 2 ст.), а досвід узагальнив у колективній монографії (у співав. із професорами М.І. Козловим та О.П. Вальтером). У 1847-1850 роках на виборній основі обійняв посаду декана медичного факультету (до запровадження нових правил про порядок призначення деканів в університетах, згідно з Височ. указом, виданим Прав. Сенату від 11 жовтня 1849 г.). В 1849 році професор Ф.С. Цицурін був відряджений генерал-губернатором «въ нѣкоторыя мѣстности юго-западнаго края для изслѣдованія повальной болѣзни – скорбута». У 1852 році йому було доручено (разом із професором В.В. Беккером та аптекарем Себетом) з'ясувати особливості шкідливого впливу на здоров'я робітників природних умов схилів Дніпра біля Ланцюгового мосту.

Незважаючи на велике завантаження організаційною та педагогічною роботою, професор Ф.С. Цицурін був надзвичайно популярним лікарем. Він – лікар-консультант студентської лікарні, інституту благородних дівиць, училища Левашевої та 1-ї Київської гімназії. Він успішно лікував профе-

¹ Андраля (Andral) Габріель (1797-1876) – французький терапевт і патолог; спадкоємець Ф. Бруссе на кафедрі загальної патології та терапії Сорбонни (з 1839), послідовник Р.Лаеннека, видний представник клініко-анатомічного напрямку в європейській медицині. Його фундаментальні керівництва з патологічної анатомії (1829) і внутрішніх хвороб (1836-37) були популярні в багатьох країнах, у т.ч. і в Російській імперії. Відома «поза Андраля» – рання ознака плевриту: пацієнт лежить на здоровому боці.

² Людвіг Казимирович Горецький випускник медичного факультету Київського Університету Св. Володимира 1848 року, докторську дисертацію захистив у 1855 році. Обіймав посади помічника директора та директора університетської клініки, секретаря медичного факультету. У 1864 році заснував одне з перших у Російській імперії відділень шкірних захворювань на базі Київського військового шпиталю і цього року вперше почав читати факультативний курс дерматовенерології.

³ Маровський Людвіг-Карл Адольфович випускник медичного факультету Київського Університету Св. Володимира 1855 року, докторську дисертацію захистив у 1858 році. Відомою є виголошена ним в 1864 році на Товаристві київських лікарів доповідь «Про важливість викладання гігієни в навчальних закладах». Л.А.Маровський завідував кафедрою факультетської терапевтичної клініки Харківського університету, працював інспектором лікарської управи у Пскові, Бесарабії та Одесі.

сора В.П. Караваєва і особисто в 1857 році наполи на обов'язковому продовженні його лікування на курорті в Німеччині. Правильно проведене комплексне лікування відновило сили пацієнта, і, повернувшись улітку 1859 року до Києва, професор В.П. Караваєв не тільки взявся до викладацької роботи, але й почав знову оперувати. Федір Степанович був особисто знайомий зі своїм геніальним земляком М.В. Гоголем і лікував його. Довгий час дбайливо зберігав подарований автором екземпляр «Мертвых душ» із дарчим написом.

За плідну творчу працю в київський період професор Цицурін Ф.С. був нагороджений трьома орденами (двома Св. Анни II ст. та Св. Володимира, медаллю, знаком Червоного хреста, грошовими винагородами). Проте, напружена праця виснажує Федора Степановича, і у квітні 1856 року він «командированъ былъ, на 5 мѣяцевъ для излѣченія и съ ученою цѣлью, въ Италію, Германію и Францію». Проте, і під час «излѣченія» Ф.С. Цицурін продовжує напружено працювати. Він бере участь у роботі 32-го конгресу «германскихъ естествоиспытателей и врачей, собравшемся въ Вѣнѣ». Сам факт його обрання Президентом медичної секції цього престижного форуму говорить про його авторитет серед європейських учених. Окрилений новими ідеями, невгамовний Федір Степанович повертається до Києва. Уже з висоти власного досвіду організатора медичної освіти та університетської терапевтичної клініки, науковця і талановитого практикуючого лікаря Федір Степанович готує великий (більш ніж на 100 сторінок машинописного тексту) звіт. У ньому він детально характеризує нові напрямки в медицині Німеччини, Франції та Австрії і подає важливу інформацію про організацію роботи клінік, шпиталів та лікарень у Європі. Значне місце він відводить опису їх досвіду застосування в комплексному лікуванні внутрішньої патології мінеральних вод. Цього разу надрукований у журналі Міністерства народної освіти звіт уже був «въ отдѣльныхъ оттискахъ разосланъ, по распоряженію министра нар. просв., во всѣ университеты, въ которыхъ были медицинскіе факультеты, для ознакомленія съ результатами означеннаго путешествія».

І тут, на висоті злету науково-педагогічної творчості, на життєвому шляху Федора Степановича відбувається різкий поворот – організаторський хист професора Цицуріна Ф.С. ставить його до лав найвизначніших організаторів медицини Російської імперії. Сукупний результат взаємодії збігу обставин різного рівня та важливості саме таким чином розпорядився долею нашого геніального співвітчизника. Серед них визначальними перш за все були, звичайно, його особисті якості та стан медицини в Російській імперії. За обставин постійних спалахів епідемічних захворювань із частими поширеннями усією імперією проблеми якості підготовки лікарів та належного укомплектуван-

ня армії військовими лікарями були не просто актуальними, а набирали загрозливого характеру. Так, скажімо, під час військових дій 1830-1831 року на теренах імперії вирувала епідемія холери. У Петербурзі від неї щоденно помирало до 500 осіб. Холера поширилася і серед військ, що діяли проти польських повстанців, від неї загинули навіть російський головнокомандувач Дибич та цесаревич Костянтин Павлович. Державна машина імперії потребувала особистостей, здатних фахово керувати та здійснювати реформи. А на вершині управлінського олімпу системи охорони здоров'я Російської імперії тривала безглузда війна амбіцій так званої «російської» (П.О. Дубовицький, М.М. Зінін, Т.С. Іллінський, В.Л. Грубер, Д.К. Тарасов, С.Ф. Хотовицький та ін.) та «німецької партії» (В.В. Пелікан, М.Ф. Здекауер, Ф.Я. Карель, Я.Я. Шмідт, К.І. Менде, Е.К. Брандт та ін.). Потрібна була особистість, організаторські заходи якої не сприймалися б упереджено через приналежність до якогось із цих угруповань. Професор Ф.С. Цицурін із його високим авторитетом при цьому був, так би мовити, постаттю нейтральною. Окрім того, за умов конституційної монархії, мав значення і його дворянський статус. І в 1857 році під час перебування в Києві імператор Олександр II особисто призначає його Президентом Варшавської медико-хірургічної академії. Так несподівано закінчується такий плідний київський період життя Федора Степановича Цицуріна. З 1861 року він неодмінний член військово-медичного вченого комітету, у 1862-1867 – Директор медичного департаменту військового міністерства і, нарешті, Управитель придворної медичної частиною (1867-1882). Ведучи велику організаторську роботу, Федір Степанович залишався популярним практикуючим лікарем, з 1865 року він почесний лейб-медик Імператорського двору. Професор Ф.С. Цицурін разом із лейб-медиками С.П. Боткіним та Є.І. Богдановським 1 березня 1881 року надавав невідкладну медичну допомогу смертельно пораненому імператору Олександр II, і його підпис стоїть під Протоколом посмертного розтину його тіла [20]. Власне, його записи про останні хвилини життя імператора разом із «посмертною скринькою» Олександра II, фрагментами його мундира та карети, висадженої в повітря терористами-народовольцями, були представлені 28 жовтня 2005 року у Військово-історичному музеї артилерії, інженерних військ та зв'язку (найстаріший військовий музей Росії) на виставці «Спецназ проти терору».

Дипломатичність, досвід клінічної практики, неймовіра працездатність, ретельність та визначний організаторський хист забезпечили успіш здійснюваних ним реорганізацій діяльності медичного департаменту військового міністерства. На жаль, в умовах жорсткої конкуренції «російської» та «німецької партії» організаторські намагання Ф.С. Цицуріна не завжди адекватно

сприймалися. Найбільше заважав, як не дивно, напрочуд дружній опір нагальній потребі впровадження вже наявного за межами Російської імперії організаційного досвіду роботи медичних закладів цих двох ворогуючих груп. Так, наприклад, навіть прогресивний щодо нововведень С.П. Боткін виявляв нерозуміння важливості і визначального значення впровадження раціональних форм організації роботи в практику медичних закладів імперії. У листі до свого брата Сергій Петрович так описує свій конфлікт із Ф.С. Цицуріним під час інспекції останнім його лікарні. Він зазначає, що Федір Степанович, ознайомившись із роботою клініки, яку створив та очолював С.П. Боткін, схвально відгукнувся про роботу організованої там лабораторії і щиросердечно побажав, щоб у подальшому лікарня «дошла до того совершенства, которое оно достигло при заграничных клиниках»... і почув від нього у відповідь, що в закордонних клініках таких лабораторій немає ... [21, 22].

Аналіз діяльності Федора Степановича в післякиївський період беззаперечно свідчить, що управлінський апарат Російської імперії в його особі отримав талановитого та ефективного організатора медичної служби. Вітчизняна ж медична наука втратила визначного вченого та педагога. Але, зрештою, доля Ф. С. Цицуріна є типовою долею синів бездер-

жавних народів. Він лишень повторив долю своїх великих співвітчизників-попередників Георгія Дрогобича (Юрія Котермака), Єпіфана Славинецького, Н.М. Амбодика-Максимовича, М.М. Тереховського, Д.С. Самойловича, О.М. Шумлянського та багатьох інших, що зробили свій вагомий внесок у становлення світової медицини, працюючи за межами України. Як організатора системи охорони здоров'я його доля є дуже схожою на долю ще одного видатного українця – академіка Івана Яковича Горбачевського⁴ [23].

Таким чином, перший київський професор-терапевт медичного факультету Київського Університету Федір Степанович Цицурін був не тільки засновником першої кафедри терапії, основоположником системи викладання терапії, але й заклав основи стрункої організації всієї медичної освіти, що базується на викладанні внутрішньої патології. Він заснував плідну традицію викладання внутрішньої медицини в Імператорському Університеті Святого Володимира на основі інтеграції здобутків медичної науки в Європі та кращих її надбань у Російській імперії. Власне, такий підхід і створив благодатний ґрунт для становлення Київської школи терапевтів та фундамент для її розквіту в кінці XIX на початку XX сторіччя.

⁴ У березні 1917 року академік І.Я. Горбачевський направив у законодавчий орган Австро-Угорської імперії документ із переконливим обґрунтуванням необхідності створення міністерства охорони здоров'я. Після довгих і всебічних обговорень закон про запровадження нового міністерства був затверджений, а 30 червня 1917 року І.Я. Горбачевський став першим у світі міністром охорони здоров'я.

Література

1. Декани медичного факультету Університету Св.Володимира (Національного медичного університету імені О.О.Богомольця) 1841-1919: Біографічні нариси та бібліографія [Текст] / В.Г.Коляденко, Я.В.Цехмістер, О.П.Яворовський, І.М.Полякова / За ред. В.Ф.Москаленка. – К.: ВД «Авіцена», 2011. – С. 152.
2. Свінціцький А.С. До дня народження першого київського професора-терапевта Федора Степановича Цицуріна [Електронний ресурс] / А.С.Свінціцький, Н.В.Динник // Режим доступу: http://www.nmtu.edu.ua/podii-open.php?id_news=837
3. Бородулин В.И. Факультетская терапевтическая клиника университета Св.Владимира: формирование Киевского научного центра отечественной терапии. Сообщение 1. Основание клиники. Ее первый профессор - Ф. С.Цыцурин (1844-1857 гг.) Сообщение 2. Факультетская терапевтическая клиника Университета Св.Владимира [Текст] / В. И.Бородулин, В. П.Бревнов // Пробл. соц. гигиены и истории медицины. - 1997. - №2. - С. 50-53; №3. - С. 48-51.
4. Бородулин В. И. История клинической медицины от истоков до середины 19-го века, лекции.
5. Макаренко І.М. Цицурін Федір Степанович [Текст] / І.М. Макаренко, І.М. Полякова // Біографічний довідник завідувачів кафедр та професорів Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця (1841-2001). – К.: Століття, 2001. – С. 178-179.
- 6.-23.*

THE FOUNDER OF THE KYIV SCHOOL OF THERAPISTS PROFESSOR FEDIR S. TSYTSURIN

M.I. Dzeman

Summary

The work represents the data of historical research regarding the personality of Fedir S. Tsytsurin, the first professor of therapy of the Medical Faculty of the Imperial Saint Volodymyr University in Kyiv. Fedir S. Tsytsurin was the founder of the first department of therapy, he laid the traditions of teaching the internal medicine in the University, and respectively, he was the cornerstone in the foundation of Kyiv School of Therapists.

Key words

Fedir S. Tsytsurin, the first professor of therapy of the Medical Faculty of the Imperial Saint Volodymyr University, Kyiv School of Therapists.

⁴ Повний перелік літератури знаходиться в редакції



Вельмишановний(а) колего!

**Запрошуємо Вас узяти участь у роботі
XIII Національного Конгресу
кардіологів України, який відбудеться
26–28 вересня 2012 р. у м. Києві**

Основні науково-практичні напрямки Конгресу

- гострий інфаркт міокарда та питання реабілітації
- атеросклероз та ішемічна хвороба серця
- артеріальна гіпертензія
- інтервенційна кардіологія
- кардіохірургія
- некоронарогенні захворювання міокарда
- аритмії та раптова серцева смерть
- гостра та хронічна серцева недостатність
- метаболічний синдром
- дитяча кардіологія
- профілактична кардіологія
- експериментальна кардіологія та фундаментальні дослідження
- фармакотерапія
- медико-соціальні аспекти кардіології

Місце проведення Конгресу

- Палац мистецтв «Український дім»,
вул. Хрещатик, 2
- Будинок Профспілок,
Майдан Незалежності, 2
- Пріезд – станції метро «Хрещатик»,
«Майдан Незалежності»

Реєстрація учасників Конгресу

25 вересня з 14.00 у вестибюлі
ННЦ «Інститут кардіології
ім. акад. М.Д. Стражеска» НАМНУ
26 вересня з 8.00 у вестибюлі
ПМ «Український дім»

**Робота Конгресу розпочнеться у Палаці мистецтв
«Український дім» 26 вересня о 10.00.**

**Урочисте відкриття Конгресу відбудеться у Палаці мистецтв
«Український дім» 26 вересня о 16.00.**

Умови участі для делегатів та гостей

Зареєстровані учасники, які сплатили організаційний внесок (200 грн), отримають портфель делегата з символікою Конгресу, який містить збірник тез і наукових статей, програму, методичні рекомендації, сертифікат.

Адреса оргкомітету: 03680, Київ-151, вул. Народного ополчення, 5
ДУ «ННЦ «Інститут кардіології імені акад. М.Д. Стражеска» НАМН України,
Оргкомітет XIII Національного конгресу кардіологів України.

Тел. для довідок: 249-70-03, факс: 249-70-03, 275-42-09.

E-mail: stragh@bigmir.net

ВЕЛЬМИШАНОВНІ КОЛЕГИ!

Запрошуємо Вас взяти участь у роботі **V гастроентерологічного тижня 19-21 вересня 2012 року**, який проводить ДУ «Інститут гастроентерології АМНУ» спільно з Українською гастроентерологічною Асоціацією (Посвідчення № 429 від 8 липня 2011 р. про реєстрацію проведення, видане УкрІНТЕІ).

Місце проведення – м. Дніпропетровськ, Палац студентів, пл. Шевченка, 1.

Науковими напрямками гастроентерологічного тижня є:

- Хвороби стравоходу
- Захворювання шлунка та дванадцятипалої кишки
- Клінічна панкреатологія
- Захворювання печінки та жовчовивідних шляхів
- Хронічні запальні захворювання кишечника
- Педіатрична гастроентерологія
- Хірургічне лікування хвороб органів травлення
- Організація спеціалізованої служби
- Стандартизація, автоматизація та ціноутворення в медицині

Науковий керівник: в.о. директора ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України», док. мед. наук, професор, головний спеціаліст НАМН України з гастроентерології та дієтології, віце-президент Української гастроентерологічної Асоціації – Степанов Ю.М.; у роботі гастроентерологічного тижня приймуть участь: чл.-кор. НАМН України, головний гастроентеролог МОЗ, віце-президент УГА, док. мед. наук, проф. Харченко Н.В. та віце-президент УГА, док. мед. наук, проф. Бабак О.Я. У роботі приймуть участь також провідні вчені України: док. мед. наук, проф. Грубник В.В., док. мед. наук, проф. Губергріц Н.Б., док. мед. наук, проф. Дорофєєв А.Е., док. мед. наук, проф. Зубов О.Д., док. мед. наук, проф. Звягінцева Т.Д., док. мед. наук, проф. Колчак В.М., док. мед. наук, проф. Клименко В.М., док. мед. наук Мельниченко Л.Я., док. мед. наук Ратчик В.М., док. мед. наук, проф. Решетілов Ю.І., док. мед. наук, проф. Скрипник І.М., док. мед. наук, проф. Свінцицький А.С., док. мед. наук, проф. Фадеєнко Г.Д., док. мед. наук, проф. Шевченко Б.Ф. та інші.

*ОРГКОМІТЕТ: к.м.н. с.н.с. Гравіровська Н.Г., тел. 098-828-45-47, e-mail: gastrodnepr@ukrpost.ua, gastro.grav@gmail.com.
Вик. директор УГА, канд. мед. наук Діденко В.І., тел. 067-560-12-28, e-mail: vladdidenko@gmail.com*

ВЕЛЬМИШАНОВНІ КОЛЕГИ!

Запрошуємо взяти участь у роботі науково-практичної конференції з міжнародною участю **«Терапевтичні читання: сучасні аспекти діагностики та лікування захворювань внутрішніх органів»** (присвячена 80-річчю з Дня народження академіка НАМН України Є.М. Нейка), яка відбудеться **4-5 жовтня 2012 року в м. Івано-Франківську.**

Основні науково-практичні напрямки конференції

- Нові підходи до діагностики та лікування захворювань внутрішніх органів
- Актуальні проблеми сучасної кардіології, гастроентерології, пульмонології, ревматології, нефрології, клінічної імунології
- Новітні напрямки фармакотерапії захворювань внутрішніх органів

Форма участі: усна доповідь, стендова доповідь, тези.

Тези приймаються **до 07.09.2012 р.** в електронному вигляді у форматі Microsoft Word на електронну адресу: gavrysh1979@gmail.com із поміткою: Науково-практична конференція з міжнародною участю.

Адреса оргкомітету: 76018, м. Івано-Франківськ, вул. Галицька, 2 ДВНЗ Івано-Франківський національний медичний університет

Відповідальна особа: д.мед.н., професор Яцишин Роман Іванович,
тел. 8 (0342) 52-41-33, тел. +38 (050) 338-85-71

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
- разработана и успешно апробирована на базе UBI Референс-клиники
- 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 Вам пройти цикл обучения по теме «Биорегуляционная коррекция состояний организма (БРК)».**

БРК – лежит в основе Комплексной Регуляционной Терапии Состояний (КРТС).

Цикл обучения состоит из дистанционной и очной части. После освоения теоретической части предусмотрены очные практические занятия на лабораторной и клинической базе.

По окончании обучения врач получает сертификат, диск с программой для определения состояний организма, и становится **членом Общества Врачей Биорегуляционной медицины и косметологии.**

Регистрация на обучение по тел. (044) 454-75-11 или e-mail: ov.bioregulmed@cascade-medical.com.ua

КРТС – ПУТЬ К УСПЕХУ ВРАЧА ОБЩЕЙ ПРАКТИКИ!

Передплата через Каталог видань України на 2012 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											
<table border="1"> <tr> <td>пв</td> <td>місце</td> <td>літер.</td> </tr> </table>		пв	місце	літер.	На <u>газету</u> 89839 журнал						
пв	місце	літер.									
Журнал “Практикуючий лікар”											
найменування видання											
Вартість	передплата переадресування	_____ грн. _____ коп.	Кількість комплектів								
На <u>20</u> рік по місяцях											
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
Поштовий індекс				місто _____							
Код вулиці				село _____							
буд.				область _____							
корп.				район _____							
кв.				вулиця _____							
				Прізвище, ініціали _____							

Роздрукуйте купон і зверніться до будь-якого відділення “Укрпошти”