

ПРАКТИКУЮЧИЙ ЛОКАР



ПЕРЕДПЛАТНИЙ ІНДЕКС 89839



Нове дослідження III фази:
Канефрон® Н як монотерапія
в лікуванні гострих
неускладнених циститів



Антибіотик

**Результати клінічного дослідження*: Канефрон® Н
за ефективністю порівнянний з лікуванням антибіотиками**

Для розповсюдження в спеціалізованих видавництвах, призначених для медичних установ та лікарів, а також для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики. Матеріал призначений виключно для спеціалістів у галузі охорони здоров'я.

Канефрон® Н Таблетки, аеролі об'ємом: 1 таблетка містить порошок сушених лікарських рослин: трави золототисячнику 18 мг, коренець любистку 18 мг, листя розмарину 18 мг.

Канефрон® Н Кранолі об'ємом: 100 г кранолі містить 29 г водно-спиртового екстракту (1:10) з лікарських рослин: трави золототисячнику 0,6 г, коренець любистку 0,6 г, листя розмарину 0,6 г.

Показання. Для комплексного лікування запальних захворювань сечовивідних шляхів. Пророфілактика утворення конкрементів у нирках, у тому числі і після їх видалення.

Протипоказання. Підвищена індивідуальна чутливість до компонентів препарату. Потіпіння виразки у стадії загострення. Кранолі не слід застосовувати при монотерапії у випадках порушення функцій нирок. Не слід застосовувати **Канефрон® Н** для дитячої терапії, набрятка, спечених серцевої або ниркової недостатності, утворення каменів, безрецидиву.

*У дослідженні вв. в: Реабілітаційна рослинна терапія (BNC 1045) в порівнянні з антибіотичною терапією (фосфоміцину тренталом) при лікуванні гострих неускладнених інфекцій нижньої сечовивідної системи у жінок: подвійне сліпе, в паралельних групах, рандомізоване багаторівневе дослідження клінічної ефективності фазы III. Уніфік. 2018; 101 (3): 327-336.

doi: 10.1159/000493068. Epub 2019 вер.

Канефрон® Н Таблетки, аеролі об'ємом: Р.Л. № UA/K708/02/01 від 22.12.2016; **Канефрон® Н** Кранолі об'ємом: Р.Л. № UA/K708/01/01 від 22.12.2016.

Виробник: Бйонорика СЕ (Німеччина).

ТОВ «Бйонорика», 62005, м. Київ, вул. Київський Затон, 9. тел.: (044) 521-89-00, факс (044) 521-89-01, e-mail: info@bionorica.ua.

ІНФЕКЦІЙНІ ХВОРОБИ

Пандемія COVID-19:
український контекст
проблеми

КАРДІОЛОГІЯ

Ураження серцево-судинної
системи, пов'язане
з хронічними вогнищами
інфекцій (клінічний випадок)

КЛАСИКА МЕТОДІВ ДІАГНОСТИКИ

Образцов В.П.
Щодо діагнозу раку
й горбковиці сліпої кишки,
горбкового перитифліту
та горбковиці клубової кишки

ПОЗИТИВНІ ЗМІНИ ПОЧИНАЮТЬСЯ З СУДИН

Саргін®

L-Arginine hydrochloride

ДОНАТОР NO



ЯПОНСЬКА СУБСТАНЦІЯ*



Склад: діюча речовина: L-arginini hydrochloridum; 1 мл розчину містить L-аргініну гідрохлориду 42 мг; допоміжна речовина: вода для ін'єкцій. **Лікарська форма:** Розчин для інфузії. **Фармакотерапевтична група.** Кровозамінники та перфузійні розчини. Додаткові розчини для внутрішньовенного введення. Амінокислоти. Аргініну гідрохлорид. Код АТХ B05X B01. **Показання.** Атеросклероз судин серця і головного мозку, атеросклероз периферичних судин, у тому числі із проявами переміжної кульгавості, діабетична ангіопатія, ішемічна хвороба серця, артеріальна гіпертензія, стани після перенесеного гострого порушення мозкового кровообігу, міокардіопатія, хронічна серцева недостатність, гіперхолестеринемія, стенокардія, хронічні обструктивні захворювання легень, інтерстиціальна пневмонія, ідіопатична легенева гіпертензія, хронічна постемболічна легенева гіпертензія, гострі та хронічні гепатити різної етіології, гіперамоніємія, гіпоксичні стани, астеничні стани в процесі реконвалесценції, в тому числі після інфекційних захворювань та оперативних втручань, метаболічний алкалоз, зниження функції вилочкової залози, затримка розвитку плода і прееклампсія. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до препарату. Тяжкі порушення функції нирок, гіперхлоремічний ацидоз; алергічні реакції в анамнезі; застосування калійзберігаючих діуретиків, а також спіронолактону. Інфаркт міокарда (у тому числі в анамнезі). **Застосування у період вагітності та годування груддю.** Препарат проникає через плаценту, тому в період вагітності його можна застосовувати тільки тоді, коли очікувана користь для матері перевищує потенційний ризик для плода. **Діти.** Препарат застосовують дітям віком від 3 років. Побічні реакції. Загальні розлади: гіпертермія, відчуття жару, ломота у тілі. З боку кістково-м'язової системи: біль у суглобах. З боку травного тракту: сухість у роті, нудота, блювання. З боку імунної системи: реакції гіперчутливості, включаючи висипання, кропив'янку, ангіоневротичний набряк. **Особливості застосування.** У пацієнтів з нирковою недостатністю перед початком інфузії необхідно перевірити діурез та рівень калію в плазмі крові, оскільки препарат може сприяти розвитку гіперкаліємії. Препарат з обережністю застосовують при порушенні функції ендокринних залоз. Препарат може стимулювати секрецію інсуліну і гормону росту. Препарат з обережністю застосовують у пацієнтів із стенокардією. **Умови зберігання.** Зберігати в оригінальній упаковці при температурі не вище 25 °C у недоступному для дітей місці. Не заморожувати. Упаковка. По 100 мл у флаконі. По 1 флакону в паці. **Категорія відпуску.** За рецептом. РП : UA/16480/02/01, UA/16480/01/01. УКР/ПРОМО/02/2019/SAR/ДМ/001

Повний перелік показань, протипоказань, побічних ефектів, а також докладну інформацію про спосіб та особливості застосування можна знайти в інструкції до медичного застосування препарату САРГІН.

Реклама лікарського засобу. Інформаційний матеріал для розміщення у спеціалізованих виданнях, призначених для медичних установ та лікарів, а також для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики.

* Manufacture of Arginine hydrochloride: Ajinomoto Co.,
субстанція з заводу Inc. Kyushu Plant 450 Morodomi-Cho, Japan-840-2193 Saga-Shi, Saga

Виробник: ПАТ «Фармак»

Місцезнаходження:

Україна, 04080, м. Київ, вул. Фрунзе, 63

Додаткова інформація за тел.:

+38(044)496-87-87, e-mail: info@farmak.ua



НАЦІОНАЛЬНИЙ ВИРОБНИК
ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ
ЄВРОПЕЙСЬКОГО РІВНЯ



ПРАКТИКУЮЧИЙ ЛІКАР

ПРАКТИКУЮЩИЙ ВРАЧ
THE PRACTITIONER

Спеціалізоване видання для медичних
та фармацевтичних працівників

ПРАКТИКУЮЧИЙ ЛІКАР

ТОМ 9, № 2 (34), 2020

Заснований у 2012 році

Періодичність виходу — 4 рази на рік

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

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

*Підписано до друку 16.06.2020 р.
Формат 60х84 1/8. Друк офсетний.
Папір крейдяний. Наклад 13100 прим.*

**Видається за наукового сприяння
НМУ ім. О.О. Богомольця.
Рекомендовано до друку Вченою радою
стоматологічного факультету
НМУ ім. О.О. Богомольця.**

Адреса редакції:

Кафедра внутрішніх хвороб
стоматологічного факультету
НМУ ім. О.О. Богомольця,
вул. В. Винниченка, 9, м. Київ, 04053.
Телефон: (044) 486-49-80, 486-19-55
Факс: (044) 486-56-29
E-mail: dept.intern.med@gmail.com

Видавець:

ТОВ «Видавничий дім Медкнига»
вул. Кирилівська, 160, м. Київ, 04124

Адреса для листування:
а/с-18, м. Київ-108, 04108
zdovado@ukr.net
Тел.: (044) 587-81-07

Керівник проекту

*О.П. Влас
(066) 785-11-56*

Керівник відділу маркетингу

*П.А. Сивківський
(066) 173-75-79*

Випусковий редактор

*Є.О. Скіндер
(093) 701-22-93*

Відділ передплати

*Т.О. Деркач
(093) 827-54-57*

Верстка та дизайн

В.В. Макарович

www.plr.com.ua

www.medkniga.kiev.ua

В.О. ГОЛОВНОГО РЕДАКТОРА

професор Катеренчук І.П

РЕДАКЦІЙНА КОЛЕГІЯ

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

Відповідальний секретар: Свінцицький І.А.

РЕДАКЦІЙНА РАДА

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

**Журнал індексується
в наукометричних базах**

INDEX COPERNICUS
INTERNATIONAL

Google
Scholar

НАУЧНАЯ ЭЛЕКТРОННАЯ
БИБЛИОТЕКА
LIBRARY.RU

РЕВМАТОЛОГІЯ

<i>Головач І.Ю.</i> Актуальные и дискуссионные вопросы менеджмента подагры	5
<i>Журавлёва Л.В., Фёдоров В.А.</i> Лечение подагры в практике семейного врача с позиций доказательной медицины	13
<i>Егудина Е.Д., Головач І.Ю.</i> Лечение пациентов с ревматоидным артритом и онкологическим заболеванием в анамнезе: возможности и перспективы	18

ІНФЕКЦІЙНІ ХВОРОБИ

<i>Дзедман М.І.</i> Пандемія COVID-19: український контекст проблеми з точки зору пересічного лікаря загальної практики	25
---	----

КАРДІОЛОГІЯ

<i>Заремба Є.Х., Кобецька Л.М., Вірна М.М., Заремба-Федчишин О.В., О.В. Заремба, Н.О. Рак, Чех С.Р.</i> .Ураження серцево-судинної системи, пов'язане з хронічними вогнищами інфекцій (клінічний випадок)	44
<i>Катеренчук І.П.</i> Особливості антигіпертензивної терапії в пацієнтів, що перебувають на програмному гемодіалізі (огляд літератури)	49

ЕНДОКРИНОЛОГІЯ

<i>Журавльова Л.В., Філоненко М.В.</i> Комплексний підхід до проведення флеботропної терапії в пацієнтів із цукровим діабетом 2-го типу	56
<i>Олійник В.А., Терехова Г.М.</i> Протокол ведення хворих «Дифузний зоб» (Е0.1, Е0.4)	61

МЕТОДИ ДІАГНОСТИКИ

<i>Юхновский А.Ю.</i> Роль электрокардиографических методов диагностики при острых болях в грудной клетке	65
---	----

КЛАСИКА МЕТОДІВ ДІАГНОСТИКИ

<i>Образцов В.П.</i> Щодо діагнозу раку й горбковиці сліпої кишки, горбкового перитифліту та горбковиці клубової кишки.....	74
---	----

МЕДИЧНІ ПОДІЇ.....	77
---------------------------	-----------

TABLE OF CONTENTS

RHEUMATOLOGY

<i>Golovach I.Yu.</i> Current and controversial issues of gout management	5
<i>Zhuravlyova L.V., Fedorov V.A.</i> Evidence-based treatment of gout in the practice of general practitioner	13
<i>Yehudina Ye.D., Golovach I.Yu.</i> Treatment of patients with rheumatoid arthritis and oncological diseases in the history: possibilities and prospects.....	18

INFECTIOUS DISEASES

<i>Dzeman M.I.</i> The COVID-19 pandemic: the Ukrainian context of the problem from the point of view of ordinary general practitioner	25
---	----

CARDIOLOGY

<i>Zaremba Ye.H., Kobetska L.M., Virna M.M., Zaremba-Fedchishin O.V., Chekh S.R.</i> Lesions of the cardiovascular system combined with chronic infections (clinical case)	44
<i>Katerenchuk I.P.</i> The features of antihypertensive therapy in patients receiving programmed hemodialysis (review)	49

ENDOCRINOLOGY

<i>Zhuravlyova L.V., Filonenko M.V.</i> A comprehensive approach to phlebotropic therapy in patients with type 2 diabetes mellitus.....	56
<i>Oliyynyk V.A., Terekhova G.M.</i> Patient management protocol «Diffuse goiter» (E0.1, E0.4).....	61

DIAGNOSTIC TESTS

<i>Yuchnovski O.Y.</i> Role of electrocardiographic diagnostic tests in acute chest pain	65
--	----

CLASSICAL METHODS FOR THE DISEASE DIAGNOSTICS

<i>Obraztsov V.P.</i> On the diagnosis of cancer and tuberculosis of the cecum, tuberculous peritifle and tuberculosis of the ileum	74
--	----

MEDICAL EVENTS	77
-----------------------------	----

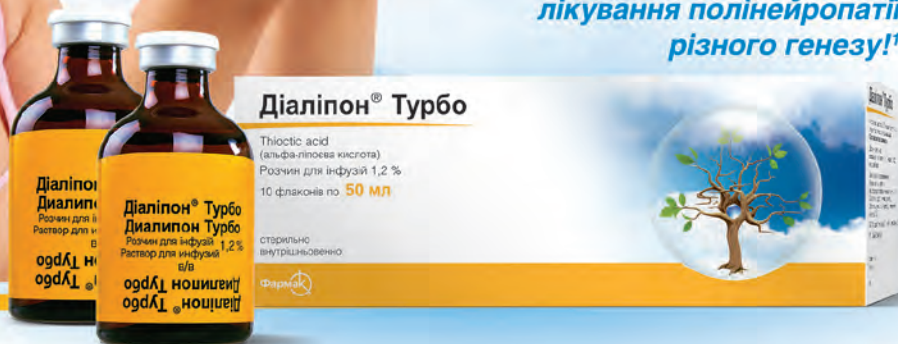
Діаліпон® Турбо

меглюмінова сіль α -ліпоєвої кислоти

ЯКІСТЬ ВІДЧУТТЯ



**Зручна форма Діаліпону
для патогенетичного
лікування полінейропатії
різного генезу!¹**



- абсолютна зручність використання²
- уникнення водного навантаження у пацієнтів із супутньою патологією серцево-судинної системи²
- зняття болю, печіння, заніміння при полінейропатії різного генезу¹
- безпечна меглюмінова сіль альфа-ліпоєвої кислоти³

флакони
по 50 мл

Витяг з інструкції для медичного застосування препарату ДІАЛІПОН® ТУРБО

Склад: діюча речовина: thioctic acid; 1 мл розчину містить меглюмінової солі альфа-ліпоєвої кислоти 23,354 мг, що відповідає 12 мг альфа-ліпоєвої кислоти; допоміжні речовини: меглюмін, поліетиленгліколь 300 (макрогон 300), вода для ін'єкцій. **Лікарська форма.** Розчин для інфузій. **Фармакотерапевтична група.** Засоби, що впливають на травну систему та метаболічні процеси. Код АТС А16А Х01. **Клінічні характеристики. Показання.** Порухування чутливості при діабетичній полінейропатії. **Протипоказання.** Гіперчутливість до препарату або до одного з його компонентів; стани, які можуть призвести до лактоацидозу (серцева та дихальна недостатність, гостра фаза інфаркту міокарда, гостре порушення мозкового кровообігу, дегідратація, хронічний алкоголізм тощо); дитячий вік; вагітність та годування груддю. **Побічні реакції.** З боку нервової системи та органів чуття: дуже рідко можливі судороги, дилатопія, зміна або порушення смакових відчуттів. З боку системи крові: геморагічне висипання (пурпура), тромбоцитопенія. **Алергічні реакції:** кропив'янка або екзема в місці ін'єкції, системні алергічні реакції, які можуть призвести до розвитку анафілактичного шоку. **Особливості застосування.** Під час застосування препарату Діаліпон® Турбо використовують світлозахисні чорні пакети, які одягають на флакон. При проведенні терапії препаратом Діаліпон® Турбо хворим на цукровий діабет необхідний регулярний контроль рівня глюкози в крові. В окремих випадках потрібно зменшити дози цукрознижувальних засобів, щоб запобігти розвитку гіпоглікемії. Під дією алкоголю знижується терапевтична активність альфа-ліпоєвої кислоти, тому слід утримуватися від вживання алкоголю під час лікування Діаліпоном® Турбо. **Умови зберігання.** Зберігати в захищеному від світла місці при температурі не вище 25 °С. Зберігати в недоступному для дітей місці. **Упаковка.** По 50 мл у флаконі зі скла. По 1 або 10 флаконів у паці. **Категорія відпуску.** За рецептом. **Виробник.** АТ «Фармак». **Місцезнаходження.** Україна, 04080, м. Київ, вул. Кирилівська, 63.

Реклама лікарського засобу. Перед застосуванням лікарського засобу обов'язково проконсультуйтеся з лікарем та ознайомтеся з інструкцією на лікарський засіб. Р.П. № ІА/0794/01/02, від «19» липня 2016 р. (наказ МОЗ України від «19» липня 2016 р. № 730). Виробник: АТ «Фармак», 04080, м. Київ, вул. Кирилівська, 63. Тел.: +38 (044) 239-19-40 / факс: +38 (044) 485-26-86 / e-mail: info@farmak.ua / web-call: www.farmak.ua УКУРЛПОМО/08/2019/ДП/ДМ/001

Література: 1. Ziegler D., Nowak H., Kempler P. et al. Treatment of symptomatic diabetic polyneuropathy with antioxidant α -lipoic acid: a meta-analysis. Diabetic Medicine 2004;21: 114-21. 2. Інструкція до препарату. 3. Rischmiller-Winzen H. et al., D-200557/8500000023. «Лекарственные формы тиоктовой кислоты» - Корпачев В.В., Борщевская М.И., Фармакология. 6/2005.

Фармак

АТ «Фармак»,
вул. Кирилівська, 63,
м. Київ, 04080, Україна,
тел.: +38 (044) 496 87 87,
e-mail: info@farmak.ua
www.farmak.ua

Ліквестія

Febuxostat



Коли досягнути цілі важливо
Кришталево чиста перемога



Ліквестія
80 мг

Ліквестія
120 мг

Ліквестія
120 мг

Лікування хронічної гіперурикемії при захворюваннях, що супроводжуються відкладанням кристалів уратів, у тому числі при наявності тофусів та/або подагричного артриту в даний час чи в анамнезі.

Лікування та профілактика гіперурикемії у дорослих пацієнтів, які піддаються хіміотерапії з приводу гематологічних злоякісних новоутворень з помірним або високим ризиком синдрому лізису пухлини (СЛП).

Скорочена інструкція Ліквестія

Склад: діюча речовина: febuxostat; 1 таблетка, вкрита плівковою оболонкою, містить фебуксостату 80 мг або 120 мг; допоміжні речовини: целюлоза мікрокристалічна, лактози моногідрат, гідроксипропілцелюлоза, натрію лаурилсульфат, натрію кроскармеллоза, лактоза безводна, кремій діоксид колоїдний безводний, магній стеарат; Плівкова оболонка: спирт полівініловий, титану діоксид (E 171), макрогол, тальк, заліза оксид жовтий (E 172). Лікарська форма: таблетки, вкриті плівковою оболонкою. Основні фізико-хімічні властивості: таблетки, вкриті плівковою оболонкою по 80 мг: таблетки продовгуваті, двоопуклі, вкриті плівковою оболонкою, від білого-жовтого до жовтого кольору, з тисненням «80» на одній стороні та гладкі на іншій; таблетки, вкриті плівковою оболонкою по 120 мг: таблетки продовгуваті, двоопуклі, вкриті плівковою оболонкою, від білого-жовтого до жовтого кольору, з тисненням «120» на одній стороні та гладкі на іншій. **Фармакологічна група.** Лікарські засоби для лікування подагри. Лікарські засоби, що пригнічують утворення сечової кислоти. Код АТХ M04 A A03. **Клінічні характеристики.** **Показання.** ЛІКВЕСТІЯ 80 мг та ЛІКВЕСТІЯ 120 мг: Лікування хронічної гіперурикемії при захворюваннях, що супроводжуються відкладанням кристалів уратів, у тому числі при наявності тофусів та/або подагричного артриту в даний час чи в анамнезі. ЛІКВЕСТІЯ 120 мг: Лікування та профілактика гіперурикемії у дорослих пацієнтів, які піддаються хіміотерапії з приводу гематологічних злоякісних новоутворень з помірним або високим ризиком синдрому лізису пухлини (СЛП). ЛІКВЕСТІЯ показаний дорослим пацієнтам. **Протипоказання.** Гіперчутливість до активної речовини або до будь-якої іншої допоміжної речовини препарату, зазначеної у розділі «Склад». **Особливості застосування.** Серцево-судинні захворювання. Лікування хронічної гіперурикемії. Фебуксостат не рекомендується застосовувати пацієнтам з ішемічною хворобою серця або застійною серцевою недостатністю. Профілактика і лікування гіперурикемії у пацієнтів із ризиком розвитку СЛП. Пацієнти, які піддаються хіміотерапії з приводу гематологічних злоякісних новоутворень з помірним або високим ризиком СЛП, та застосовують ЛІКВЕСТІЯ, при наявності клінічних показань знаходяться під наглядом кардіолога. Загострення (напад) подагри. Лікування фебуксостатом слід розпочинати тільки у період після загострення хвороби. Фебуксостат може спровокувати напад подагри на початку лікування за рахунок зміни рівня сечової кислоти у сироватці через вихід уратів із сечі. На початку лікування фебуксостатом рекомендується призначити нестероїдні протизапальні засоби (НПЗЗ) або коліцин на термін не менше 6 місяців для профілактики нападу подагри. При розвитку нападу на тлі застосування фебуксостату лікування рекомендується продовжувати. Одночасно проводять відповідну індивідуальну терапію загострення подагри. При тривалому застосуванні фебуксостату частота та тяжкість нападу подагри зменшуються. Застосування у період вагітності або годування груддю. Вагітність. Обмежений досвід застосування фебуксостату під час вагітності свідчить про відсутність несприятливого впливу на перебіг вагітності та здоров'я плода/новонародженого. У ході досліджень на тваринах не було помічено його прямого або непрямого побічного впливу на перебіг вагітності, розвиток ембріона/плода та перебіг пологів. Потенційний ризик для людини невідомий. Фебуксостат не слід застосовувати під час вагітності. Годування груддю. Невідомо, чи проникає фебуксостат у грудне молоко людини. Дослідження на тваринах показали, що фебуксостат проникає у грудне молоко та виявляє негативний вплив на розвиток новонароджених, яких годують цим молоком. Ризик потраплення препарату в грудне молоко не може бути виключений. Фебуксостат не слід застосовувати у період годування груддю. Спосіб застосування. Для перорального застосування. ЛІКВЕСТІЯ застосовується перорально незалежно від прийому їжі. Діти. Безпека та ефективність ЛІКВЕСТІЯ у дітей віком до 18 років не встановлена. Дані щодо застосування відсутні. **Передозування.** У разі передозування показана симптоматична та підтримуюча терапія. **Побічні реакції.** Резюме профілю безпеки. Найчастішими побічними реакціями у клінічних дослідженнях (4072 пацієнти, що застосовували дозу від 10 до 300 мг) та в процесі постмаркетингового нагляду у пацієнтів з подагрою були загострення (напад) подагри, порушення функції печінки, пронос, нудота, головний біль, висипання та набряки. Ці реакції мали, у більшості випадків, легкий та середній ступінь тяжкості. Під час постмаркетингового нагляду були повідомлення про рідкісні випадки: серйозних реакцій гіперчутливості на фебуксостат, деякі з них супроводжувалися системними реакціями. Термін придатності. 3 роки. Не застосовувати препарат після закінчення терміну придатності, зазначеного на упаковці. Умови зберігання. Зберігати при температурі не вище 25 °C. Зберігати у недоступному для дітей місці. Упаковка. По 10 таблеток у блістері (виробництво з пакування in bulk фірми-виробника Дженефарм СА, Греція). По 3 або 6 блістерів в паці. По 3 блістери в паці. Категорія відпуску. За рецептом. **Виробник.** ПАТ «Фармак». Реклама лікарських засобів. Інформаційний матеріал для розміщення у спеціалізованих виданнях, призначених для медичних установ та лікарів, а також для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики. Реклама лікарського засобу. Перед застосуванням лікарського засобу обов'язково проконсультуйтеся з лікарем та ознайомтеся з інструкцією на лікарський засіб.

Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності: Україна, 04080, м. Київ, вул. Фрунзе, 74.
Р.П. № UA/17565/01/02, Р.П. UA/17565/01/01, від «12» 08.2019р. (наказ МОЗ України від «12» 08.2019р. № 1772).
Виробник: АТ «Фармак», 04080, м. Київ, вул. Кирилівська, 63.
тел.: +38 (044) 239-19-40 / факс: +38 (044) 485-26-86 / e-mail: info@farmak.ua / веб-сайт: www.farmak.ua
Промо код УКР/ПРОМО/01/2020/ЛКВ/Л/001

И.Ю. Головач

Клиническая больница
«Феофания» Государственного
управления делами, г. Киев

АКТУАЛЬНЫЕ И ДИСКУССИОННЫЕ ВОПРОСЫ МЕНЕДЖМЕНТА ПОДАГРЫ

Резюме

В обзорной статье обсуждаются результаты недавно опубликованных исследований, касающиеся ведения пациентов с подагрой. Недавние исследования показывают, что лечение, направленное на достижение целевого уровня сывороточной мочевой кислоты, наряду с индивидуализированным подходом, образованием пациента и совместным принятием решения по поводу лечения, приводит к отличной приверженности к уратснижающей терапии (УСТ) и предотвращает обострения подагры в долгосрочной перспективе. Долгосрочная УСТ до достижения цели предотвращает обострения подагры и улучшает качество жизни пациентов. Недавно опубликованное исследование CARES демонстрирует вероятность того, что фебуксостат увеличивает риск смерти у пациентов с существовавшими ранее сердечно-сосудистыми заболеваниями, и аллопуринол должен оставаться препаратом первого выбора среди агентов УСТ. Существует мало данных о дозировке УСТ для лечения гиперурикемии у пациентов с подагрой и хроническим заболеванием почек. Тем не менее последние исследования показывают, что доза аллопуринола может быть увеличена выше обычной дозы для пациентов с хроническим заболеванием почек без синдрома гиперчувствительности к аллопуринолу. Необходимы дополнительные более крупные исследования, касающиеся этого утверждения. Последние исследования показали эффективность фебуксостата, сопоставимую или превышающую эффективность аллопуринола, а также продемонстрировали возможное назначение его пациентам со сниженной функцией почек, аллергической реакцией или резистентностью к аллопуринолу, что значительно улучшает прогноз.

Ключевые слова

Аллопуринол, фебуксостат, хроническая болезнь почек, подагра, уратснижающая терапия.

Подагра и подагрический артрит являются одними из наиболее распространенных воспалительных артритов. Считается, что подагрой страдает 1-3% населения, чаще мужчины в возрасте старше 45 лет, однако сообщается о повышении частоты подагры у женщин. Рост заболеваемости подагрой, который наблюдается во всем мире, связан, по-видимому, с широкой распространенностью факторов риска развития подагры, таких как ожирение, гиподинамия, артериальная гипертензия (АГ), сахарный диабет (СД), прием алкоголя и некоторых медикаментов [1]. Высокая частота коморбидности при подагре, вероятно, объясняется тесной связью гиперурикемии со многими дисметаболическими состояниями и заболеваниями, при некоторых из них она может выступать даже в роли патогенетического фактора.

Патофизиология и клиническая картина подагры хорошо изучены. На фармакологическом рынке есть препараты, снижающие уровень уратов и обеспечивающие долгосрочное «излечение» от подагры при достижении целевых

уровней сывороточной мочевой кислоты (сМК) в течение достаточно длительного периода времени. В 2016 году были представлены обновленные рекомендации Европейской противоревматической лиги (EULAR) по лечению подагры [2], согласно которым есть два основных направления в лечении пациентов с подагрическим артритом — купирование острой подагрической атаки и коррекция гиперурикемии с помощью долгосрочной уратснижающей терапии.

Уратснижающая терапия (УСТ) должна быть рассмотрена и обсуждена с каждым пациентом с установленным диагнозом подагры после первых проявлений заболевания. УСТ показана всем пациентам с рецидивирующими приступами артрита (два и более приступов в год), тофусами, уратной артропатией и/или нефропатией, коморбидными заболеваниями. Начинать УСТ следует сразу после установления диагноза у пациентов молодого возраста (моложе 40 лет) при очень высоком сывороточном уровне МК (>8,0 мг/дл, или 480 мкмоль/л) и/или при наличии сопутствующих заболеваний (почечная недостаточность, артериальная гипертензия,

© И.Ю. Головач

ишемическая болезнь сердца, сердечная недостаточность) [2]. Как EULAR, так и Американская коллегия ревматологов (ACR) указывают на целевые уровни сМК — ниже 360 мкмоль/л (6 мг/дл) у всех пациентов, страдающих подагрой, и ниже 300 мкмоль/л (5 мг/дл) у больных с тяжелой полиартикулярной тофусной подагрой для обеспечения более быстрого растворения кристаллов и их депозитов. Уровень сМК необходимо регулярно мониторировать [2-4]: на этапе подбора дозы уратснижающих препаратов ежемесячно, в дальнейшем 1 раз в 3-6 мес.

Этот подход недавно был скорректирован ACR, согласно рекомендациям которого подагру следует лечить до контроля симптомов, а не до целевого уровня урикемии [5]. Однако многочисленные клинические и патофизиологические исследования говорят о том, что снижение уровня сМК ниже уровня насыщения является лучшим и самым надежным способом борьбы с симптомами подагры в долгосрочной перспективе, и назначение УСТ без проверки, снижена ли урикемия, является частой причиной неэффективности лечения подагры. Таким образом, первый важный вопрос в лечении подагры: проводится ли лечение до цели (treat to target) или нет?

Подагра ассоциирована с такими коморбидностями, как ишемическая болезнь сердца и хроническая болезнь почек (ХБП). Недавнее исследование CARES вызвало обеспокоенность по поводу безопасности применения фебуксостата у людей с ранее существовавшими сердечно-сосудистыми заболеваниями, и это вызвало предостерегающие рекомендации по использованию этого препарата [6]. Следовательно, возникает вопрос: насколько безопасно назначать фебуксостат пациентам с сердечно-сосудистыми заболеваниями?

Коморбидная ХБП затрудняет достижение лечения до целевого уровня сМК при соблюдении общепринятого рекомендуемого режима дозирования аллопуринола, опубликованного более трех десятилетий назад [7]. Это дополнительно усугубляется тем фактом, что скорость клубочковой фильтрации (СКФ) ниже 30 мл/мин является относительным противопоказанием и для применения фебуксостата. Как же лечить гиперурикемию у пациентов с подагрой с ХБП 3-й стадии или выше? Длительный прием УСТ не всегда соблюдается пациентами, и появляется насущный вопрос: как сохранить приверженность пациентов к постоянной УСТ? Ответы на эти вопросы будут предложены в этом клиническом обзоре согласно недавним исследованиям.

Лечить до целевых уровней сывороточной мочевой кислоты или нет и как этого достигнуть?

Недавний анализ результатов четырех проспективных исследований продемонстрировал, что повышение уровня сМК более 6,0 мг/дл связано с увеличением риска обострений подагры [8]. Тем не менее, может ли снижение уровня сМК до целевых цифр улучшить результаты, ориентированные на пациента, такие как обострения подагрического артрита и качество жизни, было продемонстрировано только в обсервационных исследованиях, как правило, без контрольной группы. Ноттингемское исследование по лечению подагры указало на эффективность комплексного подхода к таким пациентам с вовлечением среднего медицинского персонала. Это исследование было сосредоточено на обучении пациентов, совместном принятии решений к назначению УСТ с целью достижения уровня сМК менее 6 мг/дл [8]. В этом исследовании 517 взрослых с подагрой, по крайней мере с одним обострением в течение предыдущих 12 месяцев, были рандомизированы 1:1 в группы под наблюдением медсестры-исследователя или к семейному врачу. Пациенты в первой группе могли консультироваться по телефону наряду с личным посещением. Аллопуринол был УСТ первого выбора и был назначен 84% пациентам. Фебуксостат и бензомарон были использованы как препараты второй и третьей линии у 14 и 2% участников соответственно. Уровень сМК измеряли с 3-4 еженедельными интервалами, и доза УСТ увеличивалась до достижения цели лечения. Уровни сМК были снижены до менее чем 6 мг/дл у 95% участников, рандомизированных в группу наблюдения медицинской сестры, через 2 года. У них было меньше обострений подагры на втором году лечения (в среднем 2,4 против 1,5). Среднее число личных визитов и телефонных звонков в группе наблюдения медсестры-исследователя составило 9,3 и 8,3 соответственно. Это было значительно ниже, чем при очных посещениях в группе менеджмента пациентов врачами общей практики, — 0,6. Число обострений подагрического артрита было сопоставимым между группами, получающими лечение, и контрольной группой в первый год лечения (в среднем 3,6 против 3,5 соответственно), что, вероятно, связано с низким уровнем назначения противовоспалительных препаратов для профилактики обострений в группе вмешательства. Через 2 года после начала лечения доля пациентов с одним, по меньшей мере, подкожным тофусом при обследовании снизилась с 13,7 до 2,6% в группе вмешательства по сравнению с пациентами без УСТ (8,8% против 9,6%) в контрольной группе.

Последующее наблюдение, проведенное через 16 месяцев после последнего посещения, показало, что пациенты, рандомизированные

в группу лечения под руководством медсестры-исследователя, значительно реже сообщали об обострениях подагры в предыдущие 12 месяцев, чем те, которые были рандомизированы в группу под наблюдением врача [10]. Результаты этих исследований демонстрируют, что УСТ-лечение до цели предотвращает обострения подагры в долгосрочной перспективе и согласуется с результатами предыдущего систематического обзора, проведенного в 2018 году L. Stamp и соавт. [11].

Кроме того, участники этого исследования имели отличную приверженность к УСТ через 1 и 2 года, которая составила более 90% при последующем опросе [10]. Это значительно выше, чем приверженность к УСТ в других исследованиях.

Систематический обзор 24 исследований, опубликованных в 2018 году, показал, что только 46% людей с подагрой могут быть определены как приверженцы УСТ [12]. Последующее собеседование с участниками Ноттингемского исследования, рандомизированными в группу медсестры, показало, что информация о подагре, школы здоровья, которые улучшали знания и понимание заболевания и его лечения, обсуждение восприятия болезни, совместное принятие решений и мониторинг, а также персонализированное последующее наблюдение были отмечены как ключевые механизмы, которые стимулировали прием УСТ и упорство до достижения целевых уровней сМК [13].

В другом недавнем исследовании оценивалась помощь фармацевтов в имплементации УСТ для лечения до цели в 116 городах системы здравоохранения Kaiser Permanente [14]. Это было рандомизированное клиническое исследование (РКИ), и взрослые пациенты, получавшие новый рецепт на аллопуринол, были рандомизированы либо на обычное ведение, либо на менеджмент под руководством фармацевта [14]. Последнее включало образование пациента с предоставлением ему информации о подагре, подходах к лечению и тактике достижения цели (включая мониторинг сМК и правила повышения дозы аллопуринола) и проводилось через интерактивную систему голосовой связи. Фармацевт получал обратную связь при помощи телефонного звонка, если участник не придерживался протокола исследования. Через 1 год пациенты в интервенционной группе имели значительно большую приверженность к лечению аллопуринолом (50% против 37%), принимали более высокую дозу аллопуринола и достигли целевого уровня сМК ниже 6,0 мг/дл (30% против 15%). Тем не менее через 1 год после окончания исследования достигнутые успехи нивелировались. В исследовании по ведению

пациентов под руководством медсестры доля достижения уровня сМК менее 6 мг/дл в течение 2 лет была значительно выше, чем в исследовании под руководством фармацевта (95% против 31%) [9, 14]. Это усиливает доказательства, что личный контакт и обсуждение с пациентом проблемных вопросов лучше способствует приверженности к лечению, чем дистанционный мониторинг.

Нужна ли профилактика обострений?

Большинство пациентов в группе клинического наблюдения медицинской сестры в Ноттингемском исследовании решили не использовать профилактику обострений, когда им были объяснены риски и преимущества противовоспалительной терапии [9].

Другой тактики придерживались в японском РКИ, где участники были рандомизированы в три группы. В первой группе использовали тактику повышения дозы фебуксостата с 10 до 40 мг/сут с титрацией каждые 4 недели без применения колхицина, во второй группе — фебуксостат 40 мг/сут вместе с колхицином 0,5 мг/сут, и в третьей группе — фебуксостат 40 мг/сут без ежедневной профилактики колхицина в течение 12 недель [15]. Среднее число обострений на одного участника в этот период составило 1,35, 1,33 и 2,06 соответственно. Это исследование предполагает, что постепенное повышение дозы фебуксостата как уратснижающего препарата и фиксированные высокие дозы с профилактикой обострений при помощи колхицина в низких дозах несут одинаковый риск обострений в краткосрочной перспективе. Тем не менее результаты следует интерпретировать с осторожностью в нашей стране, учитывая недоступность 10 мг дозы фебуксостата и то, что большинству пациентов требуется более высокая доза фебуксостата для достижения цели лечения. Кроме того, доза колхицина, использованная в этом исследовании, была ниже, чем максимальная профилактическая доза 1,0-1,2 мг/сут, рекомендованная в руководствах по лечению подагры [2-4]. Таким образом, пациентам во время старта УСТ необходимо проводить профилактику обострений подагры для повышения приверженности к лечению и улучшения качества жизни.

Как лечить подагру при наличии сопутствующих заболеваний?

Сердечно-сосудистые коморбидности. При подагре крайне высок сердечно-сосудистый риск, связанный не только с традиционными факторами, но и со стойкой гиперурикемией и хроническим воспалением, опосредованным кристаллами моноурата натрия. И любая возможность снижения этого риска у пациентов с подагрой должна быть реализована, при этом необходимо тщательно оценивать сер-

дечно-сосудистую безопасность применяемых препаратов.

Результаты РКИ CARES, опубликованные в 2018 году, показали, что пациенты с подагрой и ранее существовавшими сердечно-сосудистыми заболеваниями, получавшие фебуксостат 40-80 мг/сут, имели сопоставимый риск серьезных побочных сердечно-сосудистых событий по сравнению с теми, кто принимал аллопуринол в дозах до 600 мг/сут [16]. Тем не менее пациенты группы фебуксостата имели статистически значимый на 34% более высокий риск смерти от сердечно-сосудистых заболеваний и на 22% более высокий риск смерти от любой причины при последующем наблюдении [16]. Это исследование продемонстрировало безопасность фебуксостата для первичной конечной точки основных сердечно-сосудистых событий, но проблемы безопасности были обнаружены во вторичных конечных точках. Эти результаты повышают вероятность того, что фебуксостат имеет более высокий сердечно-сосудистый риск смертности, чем аллопуринол.

Настороженность в отношении сердечно-сосудистой безопасности фебуксостата возникла после публикаций результатов четырех сравнительных работ, две из которых были проведены в рамках II фазы клинических исследований [17, 18]. Однако частота оцениваемых сердечно-сосудистых событий оказалась крайне мала, что не позволило сделать конкретные выводы. Невелики были и длительность некоторых исследований, число включенных в них пациентов, особенно в группах контроля (принимающих аллопуринол); не прослежены отдельно влияние разных доз препаратов и ответ на терапию (достижение целевого уровня МК), а сами случаи сердечно-сосудистых событий регистрировались ретроспективно. Таким образом, имеющаяся информация была недостаточной для объективной оценки сердечно-сосудистой безопасности исследуемых препаратов [19]. Наконец, в 6-месячном рандомизированном контролируемом исследовании CONFIRMS, включавшем 2269 пациентов с подагрой, в котором тяжелые сердечно-сосудистые события оценивались при проспективном наблюдении, при применении фебуксостата в дозе 40 мг/сут не было ни одного неблагоприятного сердечно-сосудистого события, а при использовании дозы 80 мг/сут они регистрировались в 0,4% случаев, что совпадает с показателем при приеме аллопуринола, при этом оба случая сердечно-сосудистой смерти имели место у пациентов, получавших аллопуринол [20]. В связи с этим крупное проспективное (n=6190, средняя длительность наблюдения — 32 мес.) мультицентровое двойное слепое рандомизированное по подтверждению не худшего

результата лечения исследование CARES должно было стать определяющим.

Однако, как уже подробно обсуждалось [19, 21, 22], результаты CARES недостаточно обоснованы, и само исследование имеет много недостатков. Пациенты наблюдались в среднем в течение 32 месяцев. Около 56,6% пациентов прекратили лечение преждевременно, при этом показатели преждевременного прекращения лечения были одинаковыми в обеих группах лечения (аллопуринола и фебуксостата). В анализе событий, которые произошли во время приема препарата или через 30 дней после прекращения лечения, не было отмечено различий в частоте возникновения первичной конечной точки (7,8 и 7,7% в группах фебуксостата и аллопуринола соответственно), но больше смертей от сердечно-сосудистых заболеваний произошло в группе фебуксостата (4,3%) по сравнению с группой аллопуринола (3,2%) ($p=0,03$), как и смертности от всех причин (7,8% против 6,4%; $p=0,04$). Учитывая, что более половины (56,6%) пациентов досрочно прекратили прием препаратов, а почти половина (45%) пациентов выпали из-под динамического наблюдения, независимо от того, принимали они препараты или нет, для показателя общей смертности различия должны быть нивелированы. Интересно, что при последующем анализе показатели смертности от сердечно-сосудистых заболеваний или от всех причин у пациентов, которые все еще принимали препараты на момент оценки, не были статистически выше в группе фебуксостата, чем в группе аллопуринола. К непонятным особенностям дизайна CARES относится включение в исследование только пациентов с подагрой в сочетании с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Наконец, поскольку в исследовании CARES отсутствовала контрольная группа, которая не принимала УСТ, даже учитывая разницу в результатах между двумя видами лечения, невозможно с уверенностью определить, представляет ли большая частота событий в группе пациентов, принимавших фебуксостат, фактическое увеличение числа событий или, возможно, меньшее снижение риска по сравнению с аллопуринолом [16, 19, 21]. Интерпретацию осложняет и отсутствие данных о частоте общей и сердечно-сосудистой смертности при естественном течении подагры, возможно, разница в результатах в группах объясняется всего лишь более благоприятными эффектами аллопуринола.

В дополнение к высокой и, вероятно, неизбежной частоте прекращения лечения результаты исследования поднимают некоторые нерешенные вопросы: как можно объяснить несоответствие между первичным исходом, который был сходным в обеих группах, и значительно

повышенным уровнем сердечно-сосудистой смертности в группе фебуксостата? Может ли это быть из-за простой случайности или из-за многократного тестирования и отсутствия стратификации по тяжести сердечно-сосудистого риска? Почему большая часть смертей произошла после прекращения лечения, снижающего уровень уратов? Было ли это обусловлено рецидивом гиперурикемии?

Несмотря на эти оставшиеся вопросы без ответа, результаты исследования CARES поддержали выбор аллопуринола в качестве препарата первой линии среди ингибиторов ксантиноксидазы для лечения подагры [22]. Таким образом, можно сделать вывод, что в настоящее время нет неоспоримых доказательств того, что прием фебуксостата приводит к увеличению риска сердечно-сосудистой смерти, но и игнорировать результаты CARES не следует.

В другом сопоставимом исследовании Medscape были проанализированы данные 24 936 пациентов, которым назначали фебуксостат, и 74 808 пациентов, которым был назначен аллопуринол, каких-либо различий в госпитализации по поводу инфаркта миокарда или инсульта между двумя группами [отношение рисков (95% доверительный интервал) 1,01 (0,94-1,08)] не было, также не было обнаружено каких-либо существенных различий в смертности от всех причин или в отдельных сердечно-сосудистых исходах [23].

Последствия РКИ CARES для практикующего врача имеют два аспекта. Во-первых, предложить аллопуринол как УСТ первой линии пациентам с очень высоким кардиоваскулярным риском, информировать пациентов с подагрой и переносимостью аллопуринола о потенциальных рисках сердечно-сосудистой смертности, выявленных в исследовании. Во-вторых, таким пациентам могут быть предложены современные урикозурические препараты или пеглотиказа, однако они на территории Украины не зарегистрированы. Действительно, недавнее когортное исследование с использованием данных US Medicare сообщает о том, что прием пробенецида ассоциируется на 20% более низким риском инсульта или инфаркта миокарда, чем аллопуринол, у людей старше 65 лет и что этот эффект присутствует независимо от сердечно-сосудистых сопутствующих заболеваний [24]. Авторы предполагают, что защитный эффект пробенецида может быть опосредован его инотропным и иммуносупрессивным эффектами. Тем не менее необходимы дополнительные данные РКИ, прежде чем учитывать эти данные на практике.

Другое проспективное когортное исследование в США показало, что у пациентов, страдающих подагрой, получающих аллопуринол

с повышением дозы до максимальной, вероятность возникновения сердечно-сосудистой смертности и смертности от всех причин не была ниже, чем у тех, кто не получал лечение такими высокими дозами аллопуринола [25].

Большинство пациентов этого исследования не достигли целевых уровней сМК вплоть до повышения дозы аллопуринола до 800 мг, а риск смертности от всех причин у этих пациентов был всего на 7% ниже [25]. О том, насколько аллопуринол улучшает сердечно-сосудистые исходы у людей с ишемической болезнью сердца, нельзя судить лишь по данным обсервационных исследований, необходимы РКИ.

Почечные коморбидности.

Лечение подагры в контексте ХБП остается сложной задачей, поскольку в большинстве крупных исследований пациенты с СКФ ниже 30 мл/мин не были включены [9, 16]. Низкий уровень клиренса креатинина требует титрации и ограничения дозы аллопуринола, что, в свою очередь, не позволяет достичь целевого уровня сМК [9]. Фебуксостат, в противовес аллопуринолу, экскретируется с мочой преимущественно в конъюгированном виде, что не приводит к увеличению нежелательных явлений и побочных реакций и делает возможным его использование у пациентов с легкой и умеренной ХБП без коррекции дозы. Именно высокая частота развития кожных реакций во многом является причиной уменьшения максимально допустимой дозы аллопуринола при ХБП, тогда как для фебуксостата характерна значительно меньшая вероятность подобных осложнений, в том числе в случае уже имеющихся реакций на аллопуринол [21, 26]. Вероятность достижения целевого уровня сМК при сниженной функции почек намного выше у фебуксостата [27].

В недавнем исследовании L.K. Stamp и соавт. (2018) [28] продемонстрировали, что большинству пациентов с подагрой требуется более высокая доза аллопуринола, чем рекомендованная K.R. Hande и соавт. [7], для достижения сМК менее 6 мг/дл, и она составляет порядка 700 мг/сут. Тем не менее в этих исследованиях участвовало только 24 участника с СКФ менее 30 мл/мин, и, хотя не было зарегистрировано ни одного случая синдрома гиперчувствительности к аллопуринолу, у шести пациентов с повышением дозы аллопуринола появилась кожная сыпь [29]. В этих исследованиях доза аллопуринола увеличивалась с шагом 50 и 100 мг/сут для пациентов с клиренсом креатинина менее 60 и более 60 мл/мин соответственно [28].

Дозирование УСТ у пациентов с подагрой с ХБП не всегда согласовано между исследованиями. Например, в исследовании CARES участники с СКФ 30-60 мл/мин начинали с 200 мг

аллопуринола, и доза увеличивалась с шагом 100 мг до тех пор, пока не была достигнута цель лечения или максимальная доза 400 мг/сут. Таким образом, основываясь на опыте этих недавних исследований, доза аллопуринола может быть увеличена на 100 и 50 мг в месяц у людей с ХБП 3 и 4 соответственно.

Наблюдательные исследования показывают, что снижение уровня уратов может быть ренопротективным. В исследовании пациентов с ХБП 3-5-й стадии снижение сМК на 1 мг/мл привело к увеличению СКФ на 0,4 мл/мин/1,73 м² [30].

Есть данные об эффективном использовании фебуксостата при тяжелой ХБП (4-5-й стадии). Р.А. Juge и соавт. (2017) [31] назначали фебуксостат пожилым пациентам (70,2±11,8 года) с подагрой и расчетной СКФ <30 мл/мин/1,73 м², из которых у 31 имелось хроническое поражение сосудов почек и 18 перенесли трансплантацию почки. Суточная доза фебуксостата колебалась от 40 до 120 мг, большинство (75%) пациентов принимали препарат в дозе 80 мг/сут, минимальная длительность приема составила 3 мес. Снижение сМК коррелировало с увеличением СКФ и уменьшением протеинурии; у 58% пациентов функция почек либо улучшилась, либо не изменилась. Комплексный систематический обзор и мета-анализ для оценки эффективности и безопасности фебуксостата, используемого для снижения сМК, у пациентов с ХБП и реципиентов почечного трансплантата [32] выявил, что фебуксостат значительно снижает уровни сМК и предотвращает снижение почечной функции, не вызывая каких-либо нарушений, связанных с метаболизмом липидов, у пациентов с ХБП и реципиентов почечного трансплантата. В соответствии с установленными результатами, исследование показало, что кратковременный прием (1-6 мес.) фебуксостата значительно снижал сМК у пациентов с ХБП и реципиентов почечного трансплантата по сравнению с аллопуринолом.

Экспериментальные и клинические исследования показали ренопротективное действие фебуксостата путем ингибирования образования почечного интерстициального фиброза и инфильтрации макрофагов [33, 34].

Таким образом, в отличие от сердечно-сосудистых заболеваний, хроническая болезнь почек не является неблагоприятным событием и/или неблагоприятным сигналом безопасности при лечении пациентов с подагрой при помощи УСТ.

Деменция и психическое здоровье.

Проспективные когортные исследования показывают, что подагра ассоциируется с депрессией (коэффициент риска — 1,42) и деменцией (коэффициент риска — 1,15) [35, 36]. Другое недавнее исследование продемонстрировало связь между протективным действием гиперурикемии

на развитие сосудистой и смешанной деменции, но не болезни Альцгеймера [37]. Мочевая кислота проявляет антиоксидантные свойства, и существует теоретическое опасение, что снижение содержания уратов в сыворотке ниже критических уровней может привести к нейротоксичности и деменции. Тем не менее это не наблюдалось в недавнем исследовании [38].

В систематическом обзоре обсервационных исследований сМК была ниже у пациентов с болезнью Альцгеймера (стандартное отклонение –0,33) и деменцией, ассоциированной с болезнью Паркинсона (стандартное отклонение –0,67), но не при сосудистой или неуточненной деменции [39]. Хотя ураты являются антиоксидантами, синтез их генерирует гидроксильные свободные радикалы и пероксид водорода, которые могут вызывать окислительный стресс. Таким образом, необходимы дополнительные исследования для изучения связи между уратами сыворотки и неврологическими заболеваниями.

По нашему мнению, порядок назначения пероральных агентов УСТ при подагре должен дифференцироваться в зависимости от наличия или отсутствия факторов риска непереносимости аллопуринола [21].

1. У пациентов с подагрой и отсутствием непереносимости аллопуринола в анамнезе, а также в этнических группах с низкой распространенностью HLA B5801 (рис. 1) аллопуринол должен быть препаратом первой линии УСТ. Применение аллопуринола следует начинать с низкой дозы (50-100 мг/сут) и постепенно титровать до достижения целевого уровня МК в крови или пока не будет достигнут максимально допустимый уровень креатинина, в зависимости от того, какое руководство (ACR или EULAR) применяется лечащим врачом. Если целевой уровень МК не достигается при адекватном назначении аллопуринола, выбор дальнейшей терапии должен быть обусловлен сопутствующими заболеваниями и обсуждаться с пациентом. В случае наличия у пациента сердечно-сосудистых или цереброваскулярных заболеваний следует добавлять урикозурический препарат и, если необходимо, постепенно увеличивать его до максимально разрешенной дозы. Если у пациента нет серьезных сердечно-сосудистых заболеваний или факторов риска, а также истории инсульта, можно перейти на фебуксостат начиная с 40 мг/сут и постепенно титровать, особенно в случае ХБП.
2. Пациенты, которым противопоказан аллопуринол, должны начинать лечение с урикозурического препарата или фебуксостата в соответствии с их сопутствующими заболеваниями (рис. 2). Если целевая урикемия не достигается после постепенного увеличения

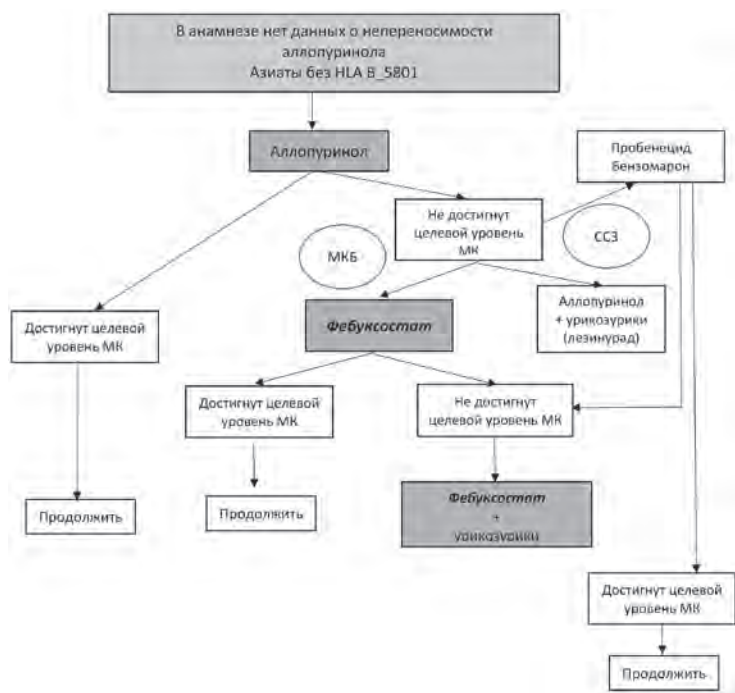


Рис. 1. Предложенная последовательность медикаментозных назначений у пациентов с гиперурикемией без риска непереносимости аллопуринола. HLA B5801 типирование рекомендуется у ханьцев, корейцев, тайцев и вьетнамцев (МК – мочевая кислота, МКБ – мочекаменная болезнь, ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания)



Рис. 2. Предложенная последовательность медикаментозных назначений у пациентов с гиперурикемией и непереносимостью аллопуринола (МК – мочевая кислота, МКБ – мочекаменная болезнь, ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания)

дозы до максимально допустимой, следует обсудить с пациентом комбинацию фебуксостата с урикозурическим препаратом.

На украинском фармацевтическом рынке появился новый препарат фебуксостата — Ликвестия («Фармак», Украина) в наиболее востребованных дозировках — 80 и 120 мг, а врачи и пациенты получили дополнительную возможность оценить эффективность препарата в различных клинических ситуациях.

Выводы

Таким образом, фебуксостат уже продемонстрировал высокую эффективность и безопасность, сопоставимую с таковой аллопуринола. Более того, появление фебуксостата стало своеобразным спасением для пациентов со сниженной функцией почек, резистентностью к аллопуринолу и аллергической реакцией на него. С внедрением фебуксостата в клиническую практику у пациентов с подагрой появилась возможность постоянно получать уратснижающую терапию, кроме того, у них улучшился прогноз заболевания. Возлагаются большие надежды на расширение применения фебуксостата, ведутся

исследования, связанные с возможностью его использования при бессимптомной гиперурикемии и других состояниях, сопровождающихся повышением уровня сМК. Лечение до цели при помощи УСТ у пациента с подагрой может улучшить такие исходы заболевания, как обострения подагрического артрита, его прогрессирование и формирование тофусов/депозитов МУН. Обучение и вовлечение пациентов является ключом к оптимизации соблюдения режима УСТ. Аллопуринол остается УСТ первой линии у пациентов с подагрой. Должна быть максимальная осторожность при назначении фебуксостата пациентам с высоким сердечно-сосудистым риском. Нет оснований считать, что применение фебуксостата может быть опасным у таких пациентов, так как плацебо-контролируемых исследований, касающихся этой проблемы, не проводилось, а имеющиеся данные, напротив, показывают возможность уменьшения смертности при снижении уровня МК ниже целевого [40]. Остается открытым вопрос о возможной альтернативе фебуксостату, особенно при неэффективности или плохой переносимости аллопуринола, а также наличии противопоказаний для его использования.

Список использованной литературы

- Chen-Xu M., Yokose C., Rai S.K., et al. Contemporary prevalence of gout and hyperuricemia in the United States and decadal trends: the National Health and Nutrition Examination Survey // *Arthritis Rheumatol.* — 2019. — Vol. 71. — P. 991-999.
- Richette P., Doherty M., Pascual E., et al. 2016 updated EULAR evidence-based recommendations for the management of gout // *Ann. Rheum. Dis.* — 2017. — Vol. 76, № 1. — P. 29-42.
- Khanna D., Fitzgerald J.D., Khanna P.P., et al. 2012 American College of Rheumatology guidelines for management of gout. Part 1: systematic nonpharmacologic and pharmacologic therapeutic approaches to hyperuricemia // *Arthritis Care Res (Hoboken).* — 2012. — Vol. 64, № 10. — P. 1431-46.
- Khanna D., Khanna P.P., Fitzgerald J.D., et al. 2012 American College of Rheumatology guidelines for management of gout. Part 2: therapy and antiinflammatory prophylaxis of acute gouty arthritis // *Arthritis Care Res (Hoboken).* — 2012. — Vol. 64, № 10. — P. 1447-61.
- Qaseem A., Qaseem A., Harris R.P., Forciea M.A., et al. Management of acute and recurrent gout: a clinical practice guideline from the American college of physicians // *Ann. Intern. Med.* — 2017. — Vol. 166, № 1. — P. 58-68.
- White W.B., Saag K.G., Becker M.A., et al. Cardiovascular safety of febuxostat or allopurinol in patients with gout // *N. Engl. J. Med.* — 2018. — Vol. 378. — P. 1200-1210.
- Hande K.R., Noone R.M., Stone W.J. Severe allopurinol toxicity. Description and guidelines for prevention in patients with renal insufficiency // *Am. J. Med.* — 1984. — Vol. 76. — P. 47-56.
- Dalbeth N., Phipps-Green A., Frampton C., et al. Relationship between serum urate concentration and clinically evident incident gout: an individual participant data analysis // *Ann. Rheum. Dis.* — 2018. — Vol. 77. — P. 1048-1052.
- Doherty M., Jenkins W., Richardson H., et al. Efficacy and cost-effectiveness of nurse-led care involving education and engagement of patients and a treat-to-target urate-lowering strategy versus usual care for gout: a randomised controlled trial // *Lancet.* — 2018. — 392. — P. 1403-1411.
- Fuller A., Jenkins W., Doherty M., Abhishek A. Nurse-led care is preferred over GP-led care of gout and improves gout outcomes: results of Nottingham Gout Treatment Trial follow-up study // *Rheumatology (Oxford, England).* — 2019. — Vol. 333. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/kez333>
- Stamp L., Morillon M.B., Taylor W.J., et al. Serum urate as surrogate endpoint for flares in people with gout: a systematic review and meta-regression analysis // *Semin. Arthritis Rheum.* — 2018. — Vol. 48. — P. 293-301.
- Scheepers L., van Onna M., Stehouwer C.D., et al. Medication adherence among patients with gout: a systematic review and meta-analysis // *Semin. Arthritis Rheum.* — 2018. — Vol. 47. — P. 689-702.
- Latif Z.P., Nakafero G., Jenkins W., et al. Implication of nurse intervention on engagement with urate-lowering drugs: a qualitative study of participants in a RCT of nurse led care // *Joint Bone Spine.* — 2019. — Vol. 86. — P. 357-362.
- Mikuls T.R., Cheetham T.C., Levy G.D., et al. Adherence and outcomes with urate-lowering therapy: a site-randomized trial // *J. Med.* — 2019. — Vol. 132. — P. 354-361.
- Yamanaka H., Tamaki S., Ide Y., et al. Stepwise dose increase of febuxostat is comparable with colchicine prophylaxis for the prevention of gout flares during the initial phase of urate-lowering therapy: results from FORTUNE-1, a prospective, multicentre randomised study // *Ann. Rheum. Dis.* — 2018. — Vol. 77. — P. 270-276.
- White W.B., Saag K.G., Becker M.A., et al. Cardiovascular safety of febuxostat or allopurinol in patients with gout // *N. Engl. J. Med.* — 2018. — Vol. 378. — P. 1200-1210.
- Schumacher H.R. Jr., Becker M.A., Wortmann R.L., et al. Effects of febuxostat versus allopurinol and placebo in reducing serum urate in subjects with hyperuricemia and gout: a 28-week, phase III, randomized, double-blind, parallel-group trial // *Arthritis Rheum.* — 2008. — Vol. 59 (11). — P. 1540-1548.
- Schumacher H.R. Jr., Becker M.A., Lloyd E., et al. Febuxostat in the treatment of gout: 5-yr findings of the FOCUS efficacy and safety study // *Rheumatology (Oxford).* — 2009. — Vol. 48 (2). — P. 188-194.
- Елисеев М.С. Сердечно-сосудистая безопасность фебуксостата. Анализ исследования CARES // *Современная ревматология.* — 2018. — № 12 (4). — P. 42-46.
- Becker M.A., Schumacher H.R., Espinoza L.R., et al. The urate-lowering efficacy and safety of febuxostat in the treatment of the hyperuricemia of gout: the CONFIRMS trial // *Arthritis Res. Ther.* — 2010. — Vol. 12 (2). — P. R63.
- Головач И.Ю., Езюдина Е.Д. Фебуксостат в лечении подагры: расширение границ уратснижающей терапии // *Травма.* — 2019. — Vol. 20. — P. 20-31.
- Choi H., Neogi T., Stamp L., et al. Implications of the cardiovascular safety of febuxostat and allopurinol in patients with gout and cardiovascular morbidities (CARES) trial and associated FDA public safety alert // *Arthritis Rheumatol.* — 2018. — Vol. 70. — P. 1702-1709.
- Zhang M., Solomon D.H., Desai R.J., et al. Assessment of cardiovascular risk in older patients with gout initiating febuxostat versus allopurinol // *Circulation.* — 2018. — Vol. 138. — P. 1116-1126.
- Kim S.C., Neogi T., Kang E.H., et al. Cardiovascular risks of probenecid versus allopurinol in older patients with gout // *J. Am. Coll. Cardiol.* — 2018. — Vol. 71. — P. 994-1004.
- Coburn B.W., Michaud K., Bergman D.A., Mikuls T.R. Allopurinol dose escalation and mortality among patients with gout: a national propensity-matched cohort study // *Arthritis Rheumatol.* — 2018. — Vol. 70. — P. 1298-1307.
- Dalbeth N., Kumar S., Stamp L., Gow P. Dose adjustment of allopurinol according to creatinine clearance does not provide adequate control of hyperuricemia in patients with gout // *J. Rheumatol.* — 2006. — 33. — P. 1646-1650.
- Van Echteld I.A., van Durme C., Falzon L., et al. Treatment of Gout Patients with Impairment of Renal Function: A Systematic Literature Review // *J. Rheumatol. Suppl.* — 2014. — Vol. 92. — P. 48-54.
- Stamp L.K., Chapman P.T., Barclay M.L., et al. How much allopurinol does it take to get to target urate? Comparison of actual dose with creatinine clearance based dose // *Arthritis Res. Ther.* — 2018. — Vol. 20. — P. 255.
- Stamp L.K., Chapman P.T., Barclay M., et al. Allopurinol dose escalation to achieve serum urate below 6 mg/dL: an open-label extension study // *Rheum. Dis.* — 2017. — Vol. 76. — P. 2065-2070.
- Liu X., Wang H., Ma R., et al. The urate-lowering efficacy and safety of febuxostat versus allopurinol in Chinese patients with asymptomatic hyperuricemia and with chronic kidney disease stages 3-5 // *Clin. Exp. Nephrol.* — 2019. — Vol. 23. — P. 362-370.
- Juge P.A., Truchetet M.E., Pillebout E., et al. Efficacy and safety of febuxostat in 73 gouty patients with stage 4/5 chronic kidney disease: a retrospective study of 10 centers // *Joint. Bone Spine.* — 2017. — Vol. 84. — P. 595-598.
- Liu X., Liu K., Sun Q., et al. Efficacy and safety of febuxostat for treating hyperuricemia in patients with chronic kidney disease and in renal transplant recipients: a systematic review and meta-analysis // *Exp. Ther. Med.* — 2018. — Vol. 16. — P. 1859-1865.
- Omori H., Kawada N., Inoue K., et al. Use of xanthine oxidase inhibitor febuxostat inhibits renal interstitial inflammation and fibrosis in unilateral ureteral obstructive nephropathy // *Clin. Exp. Nephrol.* — 2012. — Vol. 16. — P. 549-556.
- Sezai A., Soma M., Nakata K., et al. Comparison of febuxostat and allopurinol for hyperuricemia in cardiac surgery patients with chronic kidney disease (NUFLASH trial for CKD) // *J. Cardiol.* — 2015. — Vol. 66. — P. 98-303.
- Singh J.A., Cleveland J.D. Gout and the risk of incident depression in older adults // *Psychiatry Res.* — 2018. — Vol. 270. — P. 842-844.
- Singh J.A., Cleveland J.D. Gout and dementia in the elderly: a cohort study of Medicare claims // *BMC Geriatr.* — 2018. — Vol. 18. — P. 281.
- Latourte A., Soumare A., Bardin T., et al. Uric acid and incident dementia over 12 years of follow-up: a population-based cohort study // *Ann. Rheum. Dis.* — 2018. — Vol. 77. — P. 328-335.
- Singh J.A., Cleveland J.D. Use of urate-lowering therapies is not associated with an increase in the risk of incident dementia in older adults // *Ann Rheum Disease.* — 2018. — Vol. 77. — P. 1243-1245.
- Khan A.A., Quinn T.J., Hewitt J., et al. Serum uric acid level and association with cognitive impairment and dementia: systematic review and meta-analysis // *Age (Dordr).* — 2016. — Vol. 38. — P. 16.
- Perez-Ruiz F. Failure to Reach Serum Urate Target Is Associated with Elevated Mortality in Gout // *Arthritis Rheum.* — 2018. — Vol. 70. — P. 954-5.

Надійшла до редакції 31.03.2020 р.



XIII НАЦІОНАЛЬНИЙ КОНГРЕС «ЛЮДИНА ТА ЛІКИ» - УКРАЇНА 2020

26-27 березня 2020 року

м.Київ

**«Президент Готель»
вул.Госпітальна, 12**

22 травня 2020 року

м.Чернівці

**Готель «Буковина»
вул.Головна, 141**

16 вересня 2020 року

м.Дніпро

**КДЦ «Менора»
вул.Шолом-Алейхема, 4/26**

15 жовтня 2020 року

м.Одеса

**ОК «Одеса»
Гагарінське Плато, 5**

22 жовтня 2020 року

м.Запоріжжя

**«Славутич Арена»
вул.В.Лобановського, 21**

20 листопада 2020 року

м.Харків

**«Прем'єр Палац Готель Харків»
пр.Незалежності, 2**



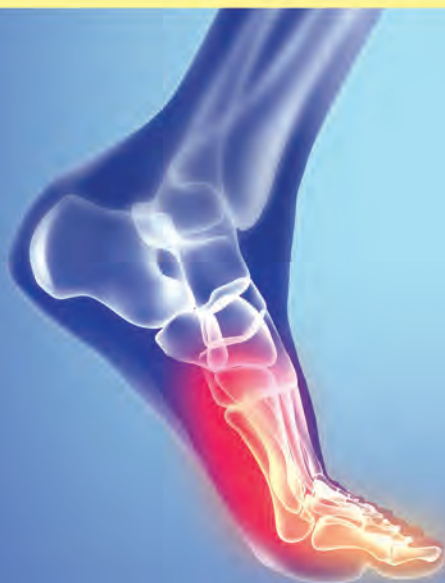
**Реєструйтеся на сайті:
www.chil.com.ua**

**Оргкомітет:
ТОВ «НЬЮ ВІВО»
м.Київ, вул.С.Петлюри, 13/135, оф.23
тел./факс: + 38 044 287 07 20
e-mail: office@newvivo.com.ua**

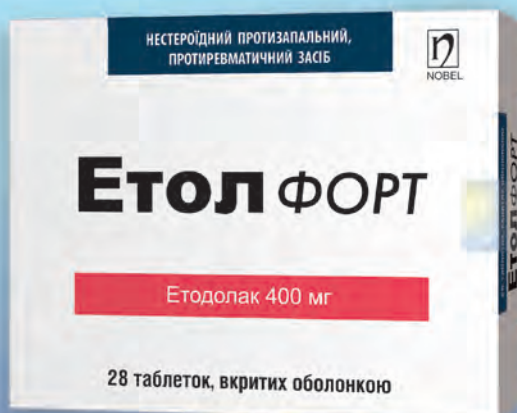
Етол ФОРТ

Етодолак 400 мг; 14 та 28 таблеток

Для купірування
гострого болю^{1,2}



1 таблетка **400** мг **1-2** рази на добу^{2,3}



Мелбек®

Мелоксикам

Відпочинь
від болю!*



* Мається на увазі витяги з інформації для пацієнта в (з інструкції Мелбек) частині "Показання для застосування". Лікування захворювань, які супроводжуються больовими синдромами: остеоартрит, артроз, дегенеративні захворювання суглобів, ревматоїдний артрит, анкілозний спондиліт. Коротка інструкція по препараті Етол форт: 1 таблетка - 400 мг етодолаку. НІЗЗ. Етодолак має протизапальну, знеболювальну та жарознижувальну дію. Лікування больового синдрому при остеоартрозі. Побічні реакції: диспепсія, нудота, та інші. Р. п. МОЗ України № UA/3962/01/01 до 20.08.2020. Коротка інструкція по препараті Мелбек: 1 таблетка містить мелоксикаму 7,5 мг або 15 мг. Розчин для ін'єкцій, 1,5 мл, 15 мг. НІЗЗ. Мелоксикам, має протизапальну, болезаспокійливу та жарознижувальну дію. Побічні реакції: біль у животі, головний біль, та інші. Р. п. МОЗ України № UA/3933/01/01 до 20.08.2020, №UA/3933/01/02 до 20.08.2020. Р. п. МОЗ України № UA/3933/02/01 від 08.11.2017 № 1385. Повна інформація про застосування препаратів Етол форт та Мелбек знаходиться в інструкціях для застосування. Література: 1. Moises Mizraji, M.D. Clinical Response to Etodolac in the Management of Pain, National Institute of Rheumatology, Montevideo. 2. Paul W.Baumert, Postgraduate Med., Vol 97, Nr.2, Feb 1995. 3. Інструкція по застосуванню препаратів Етол форт. Інформація для фахівців медицини та фармації, а також для поширення на семінарах і конференціях з медичної тематики. За додатковою інформацією звертайтеся в представництво компанії Нобель в Україні: проспект Героїв Сталінграду, 53Б, Київ, Україна, 04213, Тел.: +38 044 586 20 64, www.nobel.com.ua

Л.В. Журавлёва, В.А. Фёдоров

Харьковский национальный
медицинский университет

ЛЕЧЕНИЕ ПОДАГРЫ В ПРАКТИКЕ СЕМЕЙНОГО ВРАЧА С ПОЗИЦИЙ ДОКАЗАТЕЛЬНОЙ МЕДИЦИНЫ

Резюме

В статье рассматриваются основные принципы лечения подагры и гиперурикемических состояний с учетом диеты и медикаментозной терапии.

Приведены примеры основных антиподагрических препаратов с рекомендуемыми дозами. Обращено внимание на проведение дифференцированного подхода к лечению с учетом современных рекомендаций экспертов ACR/EULAR.

Ключевые слова

Подагра, мочевая кислота, диета при подагре, антиподагрическая терапия.

Реформы системы здравоохранения в нашей стране выдвигают новые требования к врачам в плане постоянного обновления и совершенствования своих знаний. Большое внимание при этом отводится процессу самообразования и внедрению в практику новых разработок доказательной медицины. Основная нагрузка в плане диагностики и лечения различной патологии приходится на первичное звено — семейного врача. Учитывая непрерывный рост заболеваний, протекающих с нарушениями общего метаболизма, внимание клиницистов все чаще обращено к подагре, поскольку патогенетически обусловленные нарушения обмена мочевой кислоты (МК) рассматриваются как проявления метаболического синдрома. При этом в литературе встречаются неоднозначные подходы к лечению самой болезни и гиперурикемических состояний.

В связи с этим целью работы был обзор литературных данных современных международных рекомендаций по поводу выбора врачебной тактики при гиперурикемических состояниях и подагре для своевременной диагностики и предупреждения прогрессирования заболевания.

Основными принципами лечения подагры являются [1]:

1. Адекватные физические нагрузки, коррекция обменных процессов и нормализация массы тела.
2. Рекомендации в области питания включают в себя ограничение рыбных продуктов, мяса,

бобовых, крепкого кофе и чая, отказ от употребления алкоголя, а также увеличение объема выпиваемой жидкости до 2 и более литров в сутки. Основной задачей диеты при подагре является сокращение потребления пуринов и предупреждение сдвига кислотно-щелочного равновесия (КЩР) в сторону ощелачивания, что препятствует образованию мочекислых солей.

Для лечения и профилактики приступов используют определенные ограничения в питании. Прежде всего в рационе ограничивается белок — до 1 г на 1 кг массы тела с целью уменьшения синтеза МК в организме. Больше всего пуринов содержится в тканях животного происхождения — морепродуктах, мясных субпродуктах (почки, печень, язык), красном мясе, консервированных и копченых мясных и рыбных продуктах, жирных сортах рыбы. Исключают также из рациона крепкие мясные бульоны.

3. Стандартная медикаментозная терапия включает лечение острого приступа подагры, лечение хронической подагры и гиперурикемических состояний [1-6].

Купирование острого приступа подагры. При этом первоочередная задача — уменьшить воспаление, интраартикулярную гипертензию и болевой синдром. Гипоурикемические препараты до купирования приступа назначать не следует в связи с их способностью пролонгировать острую атаку.

Препаратами первой линии при купировании острого подагрического артрита являются быстродействующие нестероидные противо-

воспалительные препараты (НПВП), применяемые в высоких терапевтических дозировках. Подбирать их необходимо индивидуально, с учетом высокого риска развития осложнений со стороны желудочно-кишечного тракта, почек и центральной нервной системы:

- мелоксикам в дозе 15 мг/сут, целекоксиб в дозе 200 мг 1-2 раза в сутки, диклофенак в дозе 150 мг/сут, в тяжелых случаях — ГКС внутрисуставно;
- этодолак (Этол Форт) является препаратом выбора для лечения острого подагрического артрита — он в целом хорошо переносится и является эффективным. Этодолак — умеренно селективный к ЦОГ-2 НПВП, поэтому обладает одновременно высоким профилем безопасности относительно ЖКТ и сердечно-сосудистой системы. Важным преимуществом этодолака является быстрое начало анальгезии. После приема выраженный анальгетический эффект развивается уже через 30 мин и продолжается в течение 12 часов, то есть в 4 раза быстрее по сравнению с диклофенаком (W.P. Baumert). При этом эффективность анальгезии этодолака практически вдвое выше, чем у диклофенака. В Украине представителем этодолака является препарат Этол Форт (Нобель), применяется по 1 таблетке 400 мг 1-2 раза в сутки. Назначение полной противовоспалительной дозы (800 мг/сут) позволяет приостановить приступ подагры у 80% больных уже на 3-7-й день лечения. С целью увеличения и пролонгации обезболивающего эффекта можно применить Этол SR-микронизированную форму этодолака в дозе 600 мг, по 1 таблетке 1 раз в сутки. Этол SR обезболивает 24 часа [17].

Следующий этап — применение колхицина, которое более успешно при назначении его в первые сутки и даже часы после развития подагрического приступа. Клинический эффект колхицина проявляется быстрее, чем НПВП, но также отмечается высокая частота побочных эффектов после приема:

- колхицин с 1-го дня перорально по 1 мг 3 раза в день, последующие 3 дня — по 2 мг 3 раза в сутки, позже переходят на прием 1 мг/сут до прекращения болевого синдрома;
- реструкта (препарат общеметаболического действия применяют по 2,0 мл в/м от 1 до 3 раз в неделю).

При острых приступах подагры, резистентных к НПВП или колхицину, показано применение глюкокортикоидов (ГК), что позволяет достичь хорошего клинического эффекта. Для перорального применения используются метилпреднизолон в умеренных дозах в течение нескольких дней.

После купирования острого приступа назначают препараты, снижающие гиперурикемию. К ним относят следующие:

1) Урикодепрессивные средства (ингибиторы ксантиноксидазы) препятствуют образованию МК за счет ингибции ксантиноксидазы — фермента, превращающего гипоксантин в ксантин и мочевую кислоту. В меньшей степени они угнетают активность гипоксантин-гуанин-фосфорибозилтрансферазы:

- аллопуринол — классический представитель этой группы, начальная доза — 100 мг/сут, затем увеличивают дозу на 100 мг и доводят до 200-300 мг/сут (при легком течении) и до 400-800 мг/сут (при среднем и тяжелом течении). Обычно уровень мочевой кислоты снижается ко 2-3-му дню и достигает нормальных цифр к 7-10-му дню. При этом по мере снижения уровня МК в крови снижают и дозу препарата. Обычно нормализация уровня МК наступает через 4-6 мес., после чего переходят на поддерживающую дозу — 100 мг/сут. Препарат обладает антиоксидантным и мягким иммунодепрессивным действием (за счет накопления в иммунокомпетентных клетках аденозина).

Нечувствительность к аллопуринолу отмечается крайне редко и связана чаще всего с низким комплаенсом, неадекватными дозами и приемом алкоголя. Побочные реакции на аллопуринол наблюдаются в 5-20% случаев. В основном это:

- обострение подагры;
- макулопапулезные высыпания;
- синдром гиперчувствительности к аллопуринолу [7].

Среди других побочных эффектов могут наблюдаться лихорадка, острый дерматит, гепатит, нефрит, лейкоцитоз, эозинофилия. Чаще побочные реакции отмечаются у пациентов с почечной недостаточностью, при неадекватном подборе дозы препарата, наличии коморбидной патологии, а также при приеме алкоголя:

- оротовая кислота — по 1,5 г 3 раза в сутки принимают в течение 20 дней, затем на такой же период делают перерыв и снова повторяют курс;
- тиопуринол — принимают длительно в дозе 300-400 мг/сут;
- фебуксостат — прием по 80-120 мг однократно, длительно. Позволяет достигать более значительного снижения уровня уратов в крови по сравнению с аллопуринолом у пожилых людей с подагрой или гиперурикемией. Фебуксостат не выводится почками, в связи с чем его можно применять у пациентов с тяжелой формой ХПН.

2) Урикозурические средства — лекарственные препараты, способствующие выведению МК и удалению мочевых конкрементов. Они уменьшают реабсорбцию и увеличивают секрецию МК в почечных канальцах. В связи с механизмом действия урикозурики ограничивают при нефролитиазе и полностью отменяют при ХПН. К данной группе относят:

- пробенецид — начальная доза составляет 250 мг 2 раза в сутки с постепенным повышением до 1000-2000 мг/сут (в 2 приема);
- бензбромарон — принимают однократно в дозе 0,08-0,1 г/сут;
- сульфинпиразон — начальная доза составляет 50 мг 2 раза в сутки с постепенным повышением дозы до 100-400 мг/сут.

3) Средства смешанного действия (урикодепрессивный и урикозурический эффекты):

- алломарон (100 мг аллопуринола и 20 мг бензбромарона) — средняя суточная доза — 1 таблетка в сутки, при выраженной урикемии дозу увеличивают до 2-3 таблеток в сутки. Продолжительность терапии — до 6 мес.

Перед назначением антиподагричных средств рекомендуется установить тип пуринового обмена (метаболический, почечный, смешанный).

4) НПВП. В основном из этой группы применяют ингибиторы ЦОГ-2.

Цели антигиперурикемической терапии [7]:

- Достижение уровня МК <360 мкмоль/л.
- Британская ассоциация ревматологов рекомендует целевой уровень МК <300 мкмоль/л.
- Снижение уровня МК в плазме крови до 420 мкмоль/л не решает проблему, а только замедляет прогрессирование заболевания.
- Необходимо уменьшение очагов накопления уратов в организме.
- Также необходимо уменьшение объема (размеров) тофусов.
- Значительное сокращение частоты приступов подагры.
- Уменьшение влияния различных факторов риска дальнейшей преципитации уратов в кристаллы МК.
- Предупреждение возможных структурных поражений суставов.
- Необходимо достичь корреляции целевого уровня МК с уровнем уратов в сыворотке крови.
- Более низкий уровень МК должен быть у пациентов с наличием сопутствующих заболеваний.

В настоящее время с позиций доказательной медицины группами международных экспертов был проведен анализ многоцентровых исследований, выработаны современные международные рекомендации и выделены общие принципы лечения больных с подагрой, которые включают следующие моменты:

А. Каждый пациент с подагрой должен иметь достаточную информацию об этиологических факторах болезни, механизмах развития, имеющихся современных методах лечения как основного, так и сопутствующих заболеваний, принципах терапии острых подагрических атак и элиминации кристаллов МК с пожизненным контролем концентрации МК в сыворотке крови в пределах целевых значений.

В. Каждый больной с подагрой должен получить соответствующие рекомендации относительно образа жизни: снижения массы тела (при необходимости), отказа от приема алкоголя (особенно пива, крепких спиртных напитков), сладких напитков, жирной пищи, избыточного потребления мяса и морепродуктов. Необходимо обращать внимание пациентов на введение в рацион молочных продуктов с низким содержанием жиров, а также регулярные физические упражнения.

С. Каждый пациент должен систематически проходить скрининговые обследования для выявления коморбидных состояний и сердечно-сосудистых факторов риска, включая почечную недостаточность, ишемическую болезнь сердца (ИБС), сердечную недостаточность (СН), инсульт, заболевания периферических артерий, ожирение, гиперлипидемию, артериальную гипертензию, сахарный диабет (СД) и курение, что рассматривается как неотъемлемая составляющая лечения подагры [7].

Также экспертами EULAR сформулированы рекомендации по лечению больных подагрой [8-10]:

1. Необходимо начинать раннее лечение острого приступа подагры. Все пациенты должны иметь достаточную информацию и уметь самостоятельно подбирать препараты при первых признаках обострения. Выбор медикаментов должен проводиться с учетом противопоказаний, имеющегося опыта пациента при лечении этим препаратом, времени начала обострения, а также числа и типа пораженных суставов.
2. Колхицин является препаратом первой линии терапии острого приступа артрита (в течение 12 ч от начала приступа) в нагрузочной дозе 1 мг. Далее рекомендуется прием через 1 час 0,5 мг в первый день, также в комбинации с НПВП (при необходимости с ингибиторами протонной помпы). Необходимо назначение ГК внутрь (в дозе, эквивалентной 30-35 мг/сут преднизолона, в течение 3-5 дней) или пункция сустава с последующим введением ГК. Комбинацию колхицина и НПВП не следует назначать пациентам с выраженными нарушениями функции почек. Колхицин не назначают пациентам, принимающим ингибиторы Р-гликопротеина и/или изофермента CYP3A4, такие как циклоспорин или кларитромицин.
3. При наличии частых приступов артрита и противопоказаний к назначению колхицина с НПВП и ГК рассматривается возможность для лечения приступа ингибиторами ИЛ-1. УСТ должна быть отрегулирована до достижения целевого сывороточного уровня урикемии во время терапии приступа ингибиторами ИЛ-1. Наличие инфекционных заболеваний является противопоказанием к их назначению.

4. Пациенту необходимо разъяснить важность проведения профилактики новых обострений и приступов артрита. Рекомендуется проведение профилактической терапии на протяжении 6 мес. от начала УСТ. Профилактическое лечение рекомендуется проводить колхицином в дозе 0,5-1 мг/сут. При наличии почечной недостаточности доза должна быть снижена. Необходимо также учитывать потенциальную нейрональную и/или мышечную токсичность колхицина, особенно при нарушении функции почек или проведении статинотерапии. Не следует применять одновременно колхицин с ингибитором Р-гликопротеина и/или СYP3A4. Если пациент не переносит колхицин или имеются противопоказания к его назначению, рассматривается целесообразность профилактического приема низких доз НПВП (при отсутствии противопоказаний).

Целевая группа экспертов при этом настаивает на необходимости обсуждения начала профилактической терапии с каждым пациентом индивидуально.

5. После первых проявлений болезни при подтвержденном диагнозе подагры УСТ должна быть обсуждена с каждым пациентом. Данная терапия показана всем пациентам с частыми рецидивами (два и более приступов в год), наличием тофусов, уратной артропатии и/или конкрементами в почках. Инициировать уратоснижающую терапию необходимо сразу после установления диагноза, особенно у лиц молодого возраста (до 40 лет) или при очень высоком сывороточном уровне МК (>8,0 мг/дл или 480 мкмоль/л) и/или при наличии коморбидной патологии (почечная недостаточность, артериальная гипертензия, ИБС, СН). Пациенты должны иметь полную информацию и принимать участие в процессе принятия решений, касающихся проведения уратоснижающей терапии. Пациенту нужно разъяснить, что данная терапия позволяет растворить кристаллические отложения и нивелировать проявления подагры при условии поддержания целевых значений МК. Рекомендация начинать УСТ как можно раньше базируется на мнении экспертов и результатах многоцентровых исследований, подтвердивших кардиоваскулярные и ренальные преимущества назначения ингибиторов ксантиноксидазы.
6. У пациентов, получающих УСТ, необходимо постоянно контролировать сывороточную концентрацию МК (СКМК) и поддерживать ее на уровне 6 мг/дл (360 мкмоль/л) и ниже. Поддержание сывороточного уровня МК на более низком уровне рекомендуется пациентам с тяжелым течением болезни (тофусы, хроническая артропатия, частые обострения) вплоть до полного растворения кристаллов и разрешения заболевания. Целевая

группа экспертов не рекомендует постоянно поддерживать СКМК <3 мг/дл на протяжении длительного времени, так как в ряде исследований показано, что МК может оказывать протекторное влияние в отношении возникновения различных нейродегенеративных заболеваний, в т.ч. болезни Альцгеймера и Паркинсона.

7. Любые препараты, используемые для УСТ, необходимо начинать принимать с низких доз, а затем титровать вплоть до достижения целевых значений СКМК. Следует поддерживать СКМК не более 6 мг/дл (360 мкмоль/л) пожизненно. После полного растворения кристаллов моноурата натрия следует пожизненно поддерживать СКМК на указанном уровне.
8. У больных с нормальной функцией почек в качестве первой линии терапии для снижения уровня МК рекомендуется аллопуринол. Начальная доза составляет 100 мг/сут с последующим увеличением на 100 мг каждые 2-4 недели до достижения целевого сывороточного уровня МК. Если целевой уровень МК не может быть достигнут с помощью аллопуринола, то его следует заменить на фебуксостат или урикозурик либо комбинацию фебуксостата и урикозурических препаратов, особенно при непереносимости аллопуринола.

Фебуксостат является непуриновым селективным ингибитором ксантиноксидазы, разрешен для применения в суточной дозе 80 и 120 мг. Так как препарат метаболизируется в печени, то это позволяет использовать его у пациентов с легкой и средней степенью тяжести при почечной недостаточности.

Урикозурические препараты, такие как бензбромарон (50-200 мг/сут) или пробенецид (1-2 г/сут), рекомендуется назначать в виде монотерапии или в сочетании с аллопуринолом больным, у которых не отмечалось должного ответа на прием только аллопуринола.

Практически все пациенты с подагрой могут применять аллопуринол или фебуксостат. Но последний требует снижения дозы при клиренсе креатинина >30 мл/мин. Фебуксостат может быть более безопасен у лиц с непереносимостью аллопуринола [7].

9. При нарушении функции почек максимальную дозу аллопуринола необходимо корректировать в зависимости от клиренса креатинина. В случае если целевые значения СКМК не могут быть достигнуты на фоне приема этой дозы препарата, пациента следует перевести на прием фебуксостата либо бензбромарона с аллопуринолом или без него, за исключением пациентов со скоростью клубочковой фильтрации <30 мл/мин.
10. Пациентам с тяжелой кристалл-верифицированной хронической тофусной подагрой и низким качеством жизни, у которых целевой уровень СКМК не может быть достигнут при применении

других лекарственных препаратов в максимальной дозе, показано назначение пеглотиказы. Пеглотиказа представляет собой пегилированную уриказу, которая синтезируется генетически модифицированным штаммом *Escherichia coli* с каталитическим окислением мочевой кислоты в аллантаин. По данным EULAR, пеглотиказа признана мощным уратоснижающим препаратом при лечении рефрактерной подагры.

Целевая группа экспертов рекомендует использовать это лекарственное средство только при тяжелой форме подагры с подтвержденным наличием кристаллов, в случаях, когда последние не могут быть излечены при помощи традиционной УСТ, включая комбинацию ингибитора ксантиноксидазы и урикозурического препарата.

11. Если подагра наблюдается у больных, получающих петлевые или тиазидные диуретики, то необходимо заменить диуретик, если возможно, особенно при наличии артериальной гипертензии, на прием лозартана или блокатора кальциевых каналов. При наличии гиперлипидемии рекомендуется прием статинов или фенофибрат [10, 11].

В 2019 г. состоялся очередной конгресс ревматологов ACR, где вопросам лечения подагры также уделялось внимание. При этом было отмечено, что при назначении лечения следует учитывать следующие моменты:

- аллопуринол является первой линией терапии. Аллопуринол оказывает положительное влияние на компенсацию углеводного обмена при наличии коморбидного сахарного диабета;

- если аллопуринол не эффективен, переходят на фебуксостат;
- целевой уровень МК при тофусной подагре рекомендован менее 6 мг/дл (360 мкмоль/л);
- при наличии кардиоваскулярной коморбидности фебуксостат не используют, а заменяют на другие препараты;
- фенофибрат, гидрохлортиазиды и витамин С в комплексную терапию включать не рекомендуют [11-15].

Выводы

1. Подагра и гиперурикемические состояния рассматриваются как проявления общеметаболических нарушений. Лечение данных состояний должно проводиться постоянно под контролем содержания МК в сыворотке крови и поддержанием этого показателя на уровне ниже 6 мг/дл (360 мкмоль/л). Допустимы небольшие паузы (по 2 недели) в период нормализации уровня МК в крови.
2. Острый приступ подагры необходимо начинать лечить как можно раньше. Препаратом первой линии при этом является колхицин, который назначают обычно в комбинации с НПВП или ГК.
3. При лечении хронической формы подагры и гиперурикемических состояний препаратом выбора является аллопуринол.
4. При наличии коморбидной патологии, непереносимости отдельных препаратов лечение следует подбирать индивидуально, с учетом имеющихся нарушений с позиций доказательной медицины.

Список использованной литературы

1. Національний підручник з ревматології / За ред. В.М. Коваленка, Н.М. Шуби. — К.: МОПОН, 2013. — 672 с.
2. Журавлёва Л.В. Подагра: трудности и ошибки своевременной диагностики / Л.В. Журавлёва, В.А. Фёдоров // Практикующий лікар. — 2019. — Т. 8, № 3. — С. 32-35.
3. Желябкина О.В., Елисеев М.С. Диета при подагре и гиперурикемии / О.В. Желябкина, М.С. Елисеев // Научно-практическая ревматология. — 2017. — Т. 55, № 4. — С. 436-445.
4. Хабизанова В.Б. Рекомендации по диете при подагре // Медицина (Алматы). — 2018. — № 3 (189). — С. 132-136.
5. Global epidemiology of gout: prevalence, incidence and risk factors / C.F. Kuo [et al.] // Nat. Rev. Rheumatol. — 2015 Nov. — Vol. 11, N11. — P. 649-662.
6. Макаренко Е.В. Подагра: современные принципы диагностики и лечения // Вестник ВГМУ. — 2017. — Т. 16, № 6. — С. 7-22.
7. Шуба Н.М. Подагра — мультиморбидная патология / Н.М. Шуба, Г.Д. Воронова // Укр. Ревм. Журнал. — 2015. — № 59 (1). — С. 72-83.
8. Елисеев М.С. Обновленные рекомендации EULAR по лечению подагры. Комментарии к некоторым позициям // Научно-практическая ревматология. — 2017. — № 55 (6). — С. 600-609.
9. Силантьева Т.С. Подагра в практике врача-интерниста / Т.С. Силантьева, В.К. Казимирко, И.А. Козак и др. // Укр. Ревматол. Журнал. — 2015. — Т. 61 (3). — С. 49-52.
10. Richette P. et al. EULAR evidence-based recommendations for the management of gout // Ann. Rheum. Dis. — 2016. — Vol. 0. — P. 1-14.
11. Ragaba G., Elshahalyb M., Bardin T. Gout: An old disease in new perspective — A review // J. Adv. Res. — 2017. — Vol. 8 (5). — P. 495-511.
12. Fanning N. A Burden of Missense Genetic Variants in Urate Secretory Genes Is Associated with Inadequate Response to Allopurinol in People with Gout / N. Fanning et al. // ACR/APR Annual meeting American college of rheumatology. — Atlanta, 2019.
13. Corbitt K. Adherence to Guideline Directed Management of Gout Among VA Providers / K. Corbitt et al. // ACR/APR Annual meeting American college of rheumatology. — Atlanta, 2019.
14. Slobodnick A. Allopurinol Use and Type 2 Diabetes Incidence Among Patients with Gout: A VA Cohort Study / A. Slobodnick et al. // ACR/APR Annual meeting American college of rheumatology. — Atlanta, 2019.
15. Antihypertensive drugs and risk of incident gout among patients with hypertension: population based case-control study / H.K. Choi [et al.] // B.M.J. — 2012 Jan. — Vol. 344. — P. d8190.
16. Qaseem A., Harris R.P., Forciea M.A. For the Clinical Guidelines Committee of the American College of Physicians. Management of Acute and Recurrent Gout: A Clinical Practice Guideline From the American College of Physicians // Ann. Intern. Med. — 2017. — Vol. 166 (1). — P. 58-68.
17. Рациональне дозування НПЗЗ етодолаку для лікування больового та запального синдромів при ревматичних хворобах суглобів. «ННЦ «Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска», Укрмедпатентінформ, МОЗ України: Проценко Г.О., Іванова К.А., Інформаційний лист №391-217. випуск 1 з проблеми «Кардіологія і ревматологія». Протокол № 13/12 від 20.12. 2017 р.

Надійшла до редакції 12.05.2020 р.

Е.Д. Егудина¹, И.Ю. Головач²

¹Клиника современной
ревматологии

²Клиническая больница
«Феофания» Государственного
управления делами

ЛЕЧЕНИЕ ПАЦИЕНТОВ С РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ И ОНКОЛОГИЧЕСКИМ ЗАБОЛЕВАНИЕМ В АНАМНЕЗЕ: ВОЗМОЖНОСТИ И ПЕРСПЕКТИВЫ

Резюме

Пациенты с ревматоидным артритом (РА) и злокачественным новообразованием становятся частыми пациентами в ревматологической практике. Пока рак не переходит в фазу стабильной ремиссии, лечение онкологического заболевания будет находиться в центре внимания врачей и пациентов. Однако, как только злокачественный процесс трансформируется в стадию ремиссии, актуальность лечения ревматологического заболевания снова становится краеугольным камнем, и терапевтические агенты должны быть назначены, учитывая все факторы риска. В настоящем обзоре литературы обобщены современные данные о возможности назначения иммунобиологической терапии у пациентов с ревматоидным артритом и злокачественными новообразованиями в анамнезе. В научной литературе широко обсуждаются вопросы выбора наилучшего варианта лечения у пациентов с активным РА и анамнезом злокачественного новообразования. Поскольку пациенты с раком в анамнезе обычно не включаются в рандомизированные контролируемые исследования, все данные, которые мы включили в статью, получены из наблюдательных когортных исследований, регистров пациентов, которые принимали иммунобиологическую терапию, созданных в нескольких европейских странах. Оценка риска рецидива рака построена в основном путем сравнения исходов лечения с использованием синтетических болезнь-модифицирующих препаратов и ингибиторов фактора некроза опухоли.

Ключевые слова

Ревматоидный артрит, рак, опухоль, онкологическое заболевание, анамнез, коморбидность, болезнь-модифицирующие противоревматические препараты, ингибиторы фактора некроза опухоли, метотрексат.

Пациенты с ревматоидным артритом (РА) и анамнезом злокачественных новообразований все чаще обращаются к ревматологам. Пока рак не переходит в фазу стабильной ремиссии, лечение онкологического заболевания будет находиться в центре внимания пациентов и их лечащих врачей-онкологов. Однако, как только онкологический процесс трансформируется в стадию ремиссии, актуальность лечения ревматологического заболевания снова становится краеугольным камнем, и терапевтические агенты должны быть назначены, учитывая все факторы риска. Поскольку высокая активность ревматических заболеваний является важным фактором риска развития различных сопутствующих заболеваний и сокращения продолжительности жизни [1], чрезвычайно важно начать эффективное лечение

на самой ранней стадии иммуновоспалительного заболевания.

После внедрения в терапевтическую практику ингибиторов фактора некроза опухоли (иФНО) в 2000 году появились опасения по поводу их возможного влияния на канцерогенез. Фактор некроза опухоли α (ФНО α) имеет множество плеiotропных эффектов, и их влияние, без сомнения, не ограничено иммунными клетками. Отмечено, что ФНО — это цитокин, стимулирующий рост опухоли, который влияет на опухолевый иммунитет. Но его роль в канцерогенезе человека до конца не изучена [2].

Пациенты с РА имеют повышенный уровень заболеваемости определенными видами рака, особенно лимфомой, раком легких и раком шейки матки [3]. иФНО или другие иммунобиологические препараты, по-видимому, не увеличивают

этот риск в процессе лечения [4]. Относительно исхода паранеопластического процесса, который развивается у пациентов с РА, уже получавших иФНО, данные шведского биологического регистра ARTIS, связанного со шведскими клиническими регистрами РА и национальными регистрами случаев госпитализации и амбулаторного лечения рака, показали, что пациенты, получавшие иФНО, имели сходные стадии заболевания при диагностике рака и схожие показатели выживаемости по сравнению с пациентами, не получавшими иммунобиологическое лечение [5].

Вопрос о наилучшем варианте лечения пациентов с РА и раком в анамнезе пока не получил исчерпывающего ответа. Рандомизированные клинические исследования не позволяют сделать окончательные выводы: их последующие наблюдения слишком короткие, и большинство из них исключают пациентов с онкопроцессом в анамнезе. Следовательно, доступные сведения и материалы малочисленные, и они опираются исключительно на данные клинических наблюдений. В настоящем обзоре литературы собраны данные для ответа на насущные вопросы: «Является ли иммунобиологическая терапия фактором риска рецидива опухолевого процесса?», «Каков наилучший вариант лечения у пациентов с активным РА и анамнезом злокачественного новообразования?» и «Какие на сегодня доступны данные, позволяющие нам помочь в принятии решений о лечении таких пациентов, и насколько надежны эти данные?».

Доказательства безопасности иммунобиологического лечения, полученные из перспективных наблюдательных исследований. Первые результаты о рецидиве злокачественного онкологического заболевания на фоне биологического лечения у пациентов с РА были опубликованы в 2010 году британским регистром BSRBR [6], а также немецким регистром RABBIT [7]. В обоих регистрах процент пациентов с предшествующими злокачественными новообразованиями был в два раза выше в группах, получавших синтетический болезнь-модифицирующий антиревматический препарат (сБМАРП) [3,6% BSRB и 3,1% RABBIT], чем в группах, получавших иФНО (1,6 и 1,8%). Это указывает на предпочтение ревматологов лечить пациентов с более высоким риском обычными синтетическими, а не биологическими БМАРП (бБМАРП). Оба регистра не обнаружили существенных различий в частоте рецидивов между пациентами, получавшими и не получавшими иФНО. Тем не менее BSRBR обнаружил частоту рецидивов 25,3/1000 пациентов-лет в группе иФНО и 38,3/1000 пациентов-лет у пациентов, получавших сБМАРП, что продемонстрировало несколько уменьшенный риск. Эти данные разнятся с исследованием RABBIT — 45,5/1000 пациентов-лет

в группе иФНО и 31,4/1000 пациентов-лет у пациентов, получавших сБМАРП, что указывает на незначительно повышенный коэффициент рецидивов — 1,4 (P.0.6).

Почему результаты этих двух регистров, дизайн которых очень похож, так расходятся? Возможно, это связано с различными стилями лечения британских и немецких ревматологов. В то время как немецкие ревматологи назначали иФНО в большинстве случаев (77%) в течение первых 10 лет после постановки диагноза рака, только 42% пациентов в Соединенном Королевстве лечились иФНО в течение того же периода.

Когорта BSRBR была повторно проанализирована в 2016 году [4]. Из 18 000 пациентов с РА в выделенной когорте у 425 пациентов было диагностировано онкологическое заболевание: 243 получали иФНО, 23 — ритуксимаб (РТК) и 159 — сБМАРП. Новые случаи злокачественных новообразований были определены как первичные события. Всего был выявлен 101 новый случай злокачественных новообразований. Показатели составили: 33,3/1000 пациентов-лет в группе иФНО, 24,7/1000 пациентов-лет в группе РТК и 53,8/1000 пациентов-лет в группе сБМАРП. Скорректированный по возрасту и полу уровень риска составил 0,55 для иФНО и 0,43 для РТК, что не показало существенных различий по сравнению с сБМАРП. Как и в ранее опубликованных анализах когорты BSRBR, выбор лечения пациентов был основан на предпочтениях ревматолога, причем значительно больше пациентов с диагнозом рака более 10 лет назад получали иФНО (56,8%) по сравнению с РТК (17,4%) и сБМАРП (37,1%). Кроме того, доля пациентов с предшествующим лимфопролиферативным злокачественным новообразованием была самой высокой в группе РТК (17,4%) по сравнению с пациентами, получавшими иФНО (2,9%) и сБМАРП (6,9%). Этот выбор отражает соображения специалистов, назначающих препараты: РТК используется при лечении лимфомы, он не считается препаратом, способствующим развитию опухолевых процессов, и поэтому предпочтительно назначается пациентам с предшествующим лимфопролиферативным заболеванием и пациентам с более поздним диагнозом рака. Результаты показали, что пациенты, отобранные для получения иФНО или РТК, не имели более высокого риска рецидивирующих или новых случаев злокачественных новообразований по сравнению с пациентами, получавшими сБМАРП [4].

Недавно проведенный анализ датской когорты DANBIO [8] был сфокусирован на риске развития повторного ракового процесса у пациентов с РА с первичным раком в анамнезе, а также на смертности в результате лечения РА. Важно отметить, что рецидив (локальное или

метастатическое распространение) первичного рака не был включен в результат. Это положение затрудняет сравнение результатов, поскольку до настоящего времени все другие опубликованные анализы включали исходы как рецидивы первичного рака, так и локальный или отдаленный рецидив. Авторы выявили 1678 пациентов с РА и раком в анамнезе. Из них у 108 развилась вторая злокачественная опухоль во время наблюдения. Постоянное использование бБМАРП не было связано с более высоким риском развития нового злокачественного новообразования по сравнению с теми, кто никогда не получал бБМАРП. За время наблюдения умерло 342 пациента. При поправке на распространенность и тяжесть онкологического заболевания смертность не была повышена в группе, получавшей бБМАРП, по сравнению с никогда не принимавшими иммунобиологическую терапию пациентами.

Оценка метаанализов, посвященных применению иммунобиологической терапии у пациентов с онкологическим анамнезом. Из-за нехватки данных были опубликованы метаанализы существующих обсервационных исследований для дальнейшего выяснения этой проблемы. Недавний метаанализ включал девять обсервационных исследований с общим количеством 11 679 пациентов ревматологического профиля с раком в анамнезе [9]. Было проведено сравнение 3707 пациентов, получавших иФНО, и 7972 пациентов, получавших сБМАРП или без иммуносупрессивного лечения. В группе иФНО было выявлено 298 случаев заболевания (рецидив рака или новообразования), в контрольной группе — 625. Объединенные показатели заболеваемости составляли 3,2 на 100 пациентов-лет (95% доверительный интервал (ДИ), 2,1-4,9) в группе иФНО и 3,6 на 100 пациентов-лет (95% ДИ, 2,3-5,6) в контрольной группе. Эти данные достоверно не различались (коэффициент заболеваемости 0,9; 95% ДИ, 0,59-1,37). При анализе различных видов рака отдельно (солидные опухоли; рак кожи; все виды рака, кроме рака кожи) также не было значимой разницы между применением иФНО и контролем.

Другой недавний метаанализ включал восемь исследований пациентов с РА, восемь исследований с воспалительным заболеванием кишечника (ВЗК) и одно исследование с пациентами с псориазом [10]. В анализ были включены 11 702 пациента с предшествующим злокачественным новообразованием, из них 1698 — со случаями вторичного или рецидивного рака. Анализ не выявил повышенного риска рецидива рака или вторичного рака у пациентов с хроническими аутоиммунными заболеваниями, получавших традиционные иммунодепрессанты

или иФНО. Исследователи пришли к выводу, что частота рецидивов рака была одинаковой среди пациентов, получавших иФНО или другое иммуносупрессивное лечение.

Особые типы рака. Большинство результатов исследований, упомянутых выше, были ограничены определением общего риска развития рака. Однако риск рецидива в значительной степени зависит от конкретного типа рака и специфических характеристик соответствующего злокачественного заболевания. Например, риск рецидива эстроген-рецептор положительного рака молочной железы значительно ниже, чем у мелкоклеточного рака легкого [11, 12]. Поэтому важно анализировать риск рецидива в зависимости от специфического типа рака. Однако из-за недостатка сведений это возможно только для наиболее распространенных типов злокачественных новообразований.

Рак молочной железы. Рак молочной железы является наиболее распространенным онкологическим заболеванием у женщин с риском возникновения в течение жизни более 10%. Хотя около 30% вновь диагностированных пациентов моложе 55 лет, риск возрастает с возрастом, а средний возраст при постановке диагноза составляет около 60 лет [13]. Среди пациентов с РА рак молочной железы возникает у 75-85%. Эта разновидность рака также часто встречается и при других ревматологических патологиях.

Шведский регистр ARTIS исследовал риск рецидивов у пациентов с РА с предшествующим раком молочной железы, получавших лечение иФНО или сБМАРП, с использованием популяционной когорты и попарно подобранных пациентов [14]. Для идентификации пациентов с предшествующим раком молочной железы данные из регистра ARTIS (№ 11343) были проанализированы параллельно со шведским регистром рака, который содержит информацию о дате диагностики рака и его гистологическом типе. Для каждого пациента с РА и раком молочной железы в анамнезе, которые начинали лечение иФНО, был подобран «биологически наивный» пациент с РА, рандомизированный по полу, возрасту при диагностике рака (± 3 года), длительности от постановки диагноза рака (± 5 лет), стадии рака при постановке диагноза (инвазивный или *in situ*) и месту проживания. В общей сложности 120 пациентов с раком молочной железы, получавших иФНО, были сопоставлены со 120 пациентами, не получавшими иммунобиологическое лечение. В обеих группах лечения у девяти пациентов развился рецидив рака молочной железы, что привело к частоте рецидивов 15 (иФНО) и 16 (биологически наивные)/1000 пациентов-лет [14]. Сравнивая пациентов, получавших иФНО, с биологически

наивными, отношение рисков (ОР) для рецидива составило 0,8 (95% ДИ, 0,3-2,1). После коррективки в зависимости от характеристики рака молочной железы (например, узлового статуса, типа операции, химиотерапии) и сопутствующих заболеваний ОР составило 1,1 (95% ДИ, 0,4-2,8). Хотя этот результат предоставляет убедительные доказательства того, что иФНО безопасны для пациентов с раком молочной железы в анамнезе, необходимо учитывать, что среднее время от диагностики рака до начала иФНО составляло 9,4 года. Только 15% пациентов начали лечение иФНО в течение 5 лет после постановки диагноза рака молочной железы [14].

Остается неясным, можно ли безопасно лечить женщин с недавно диагностированным раком молочной железы. Новым аспектом этого исследования были рассуждения врачей в отношении назначения иФНО. У 13 из 120 пациентов, получавших иФНО, риск рецидива считался значительным, но иФНО был назначен из-за высокой активности заболевания [14]. Три рецидива произошли в этой группе во время наблюдения. И у 14 из 120 пациентов, не получавших биологическое лечение, не были начаты иФНО из-за предполагаемого высокого риска рецидива рака молочной железы, хотя были четкие показания к их назначению. В этой группе отмечен один рецидив во время наблюдения.

Другое ретроспективное когортное исследование использовало разные группы пациентов, полученные из данных Medicare [15]. Целью исследования был анализ частоты рецидивов рака молочной железы у пациентов с РА или ВЗК в ходе сравнения различных иммуномодулирующих препаратов, а именно метотрексата (MTX), тиопуринов и иФНО. Авторы выполнили анализ попарно подобранных пациентов с использованием факторов, связанных с риском развития рака молочной железы, в качестве критериев соответствия. Когорта состояла из 2684 женщин с предшествующим раком молочной железы, из которых в общей сложности у 107 пациентов были отмечены рецидивы. Было проведено сравнение пациентов, принимавших и не принимавших MTX, тиопурины и иФНО; значительно различия в рецидиве рака молочной железы между группами лечения обнаружено не было. Тем не менее пациенты, которые были отнесены к группе не получавших БМАРП, принимали их ранее. Например, в группе MTX только 36% из 892 пациентов никогда не принимали этот препарат. Однако при анализе риска развития серьезного нежелательного явления такой подход искажает результаты. Поэтому результаты, полученные R. Mamtani и соавт. (2016) [15], нельзя считать абсолютно достоверными. Результаты для иФНО в этом исследовании являются более

доказательными, чем для MTX: 82% пациентов из этой группы никогда не получали эти БМАРП. Другим ограничением данного анализа является относительно короткое последующее наблюдение со средним периодом наблюдения 2,4-3,4 года. Принимая во внимание длительный латентный период диагностируемого рецидива рака молочной железы, это наблюдение кажется слишком коротким.

Таким образом, растет все больше число доказательств того, что иФНО можно безопасно использовать у пациентов с раком молочной железы в анамнезе. Однако безопасный промежуток времени между диагностикой рака молочной железы и началом лечения иФНО не может быть окончательно определен в настоящее время.

Цервикальная дисплазия/неоплазия. Частота развития рака шейки матки у пациентов с дисплазией и ревматическими заболеваниями (РА, анкилозирующий спондилит, псориатический артрит) была изучена при анализе датского реестра DANBIO [16]. 806 пациентов с дисплазией шейки матки были рандомизированы на получавших и никогда не получавших терапию БМАРП. При этом ни один из пациентов, независимо от группы лечения, не прогрессировал до инвазивного рака шейки матки. Тем не менее последующее наблюдение было довольно коротким: 3,5 года (получали БМАРП) и 1,5 (никогда не получали БМАРП).

Аналогичный анализ был проведен BSRBR: наблюдали и оценивали 238 пациентов с РА и раком шейки матки *in situ*, 48 из которых принимали только сБМАРП и 190 — иФНО [17]. Медиана наблюдения составила 3,9 и 5,2 года при лечении иБМАРП и иФНО соответственно. Во время наблюдения в группе сБМАРП было зарегистрировано два случая рака половых органов, а в группе иФНО — ни одного. Таким образом, для дисплазии шейки матки также нет признаков более высокого риска прогрессирования до злокачественной опухоли на фоне лечения иФНО.

Рак кожи. Риск немеланомного рака кожи у пациентов с РА выше, чем в общей популяции [18]. Тем не менее лечение иФНО, по-видимому, не усугубляет риск развития базальноклеточного или плоскоклеточного рака [18]. Результаты по инвазивной меланоме у пациентов, страдающих РА, у бионаивных пациентов (не леченных биологическими препаратами) до настоящего времени были противоречивыми [19]. Совместный анализ данных из 11 биологических регистров в 9 европейских странах не выявил повышенного риска возникновения меланомы у пациентов с РА [20].

Исследований по оценке риска рецидива рака кожи на сегодняшний день проведено немного. В исследовании шведского регистра

ARTIS были проанализированы эти вторичные события [21]: 54 пациента, получавших иФНО, и 295 пациентов, леченных сБМАРП, имели в анамнезе инвазивную или меланому *in situ* на момент начала лечения. Из них у трех (группа иФНО) и десяти (получавших сБМАРП) во время наблюдения развилась новая меланома, что соответствует незначительному увеличению риска с учетом возраста и пола, составляющего 3,2 (ДИ 95%, 0,8-13,1) для пациентов, получавших иФНО. В регистре BSRBR 10 пациентов, получавших сБМАРП, и 17, получавших иФНО, имели меланому в анамнезе при включении в исследование [6]. У трех пациентов, леченных иФНО, развились рецидивы и метастатическое заболевание, в то время как ни у одного из пациентов на сБМАРП этого не произошло. Двое из пациентов с рецидивами получали лечение менее чем через 5 лет после постановки диагноза рака, один находился в стадии ремиссии 7,5 лет [6]. Что касается лечения другими биологическими препаратами, не относящимися к иФНО, систематически данные о пациентах с меланомой в анамнезе отсутствуют. Следует помнить о важной роли IL-6 в ингибировании роста меланомы на ранней стадии, что позволяет предположить, что в такой ситуации следует назначать ингибитор IL-6 тоцилизумаб [22], но это положение требует дальнейших исследований.

Голова и шея. Другое интересное, но довольно небольшое ретроспективное когортное исследование проанализировало применение иФНО у пациентов с предшествующим раком с локализацией в области головы и шеи (РГШ) [23]. Авторы проанализировали пациентов с РА из базы данных Veterans Affairs США. У 180 пациентов был подтвержденный диагноз РА и РГШ, из которых 31 пациент получал иФНО. В группе иФНО у 16% пациентов был диагностирован рецидив, или они умерли от опухолевого процесса против 30% в группе сБМАРП. Авторы пришли к выводу, что эти данные дополняют доказательства того, что иФНО можно безопасно использовать у пациентов с РА и РГШ.

Использование ритуксимаба. Среди специалистов существует практика использовать РТК в качестве препарата выбора для ревматологических пациентов с раком в анамнезе. В недавнем анализе DANBIO [8] РТК был назначен после диагностики рака 30% пациентам. T. Frisell и соавт. (2018) [24] также показали, что у пациентов с раком в анамнезе РТК был наиболее предпочтительным препаратом среди бБМАРП. Эта тенденция больше основана на интуиции или аналогии, чем на убедительных доказательствах. РТК, который был разработан для лечения лимфомы, можно рассматривать как хорошо переносимый препарат в отношении онкогенеза.

Однако истощение В-клеток может привести к нарушению иммунологического надзора за раком и, следовательно, теоретически может способствовать развитию злокачественных новообразований. В долгосрочном исследовании результатов после высокодозовой химиотерапии в итальянской группе по изучению лимфомы РТК явился независимым фактором риска развития вторичных солидных опухолей [25]. Однако этот результат следует интерпретировать с осторожностью из-за влияния различных препаратов, используемых в режимах полихимиотерапии высоких доз. Несмотря на более высокий риск возникновения второго злокачественного новообразования, общая выживаемость в этом исследовании была значительно лучше при лечении РТК пациентов по сравнению с группой без РТК.

Конечно, обнаружение более высокого риска развития вторичных солидных опухолей у пациентов с лимфомой не может быть просто экстраполировано на пациентов с РА, поэтому, с нашей точки зрения, необходимо получить больше доказательств относительно долгосрочной безопасности РТК у пациентов с РА и предшествующими злокачественными новообразованиями.

Другие биологические и таргетные синтетические БМАРП. Долгосрочные данные о безопасности других бБМАРП, не относящихся к группе иФНО, таких как анакинра, тоцилизумаб, сарилумаб и абатацепт, и таргетных сБМАРП (тофацитиниб и барицитиниб) недоступны. Таким образом, рекомендации относительно их использования у пациентов с раком в анамнезе отсутствуют.

Современные рекомендации по лечению пациентов с ревматоидным артритом и раком в анамнезе.

В существующих гайдлайнах имеются данные, касающиеся того, как лечить пациентов с РА и раком в анамнезе. Так, в рекомендациях Американской коллегии ревматологов (ACR) [26] выделены инструкции для пациентов с раком кожи в анамнезе, лимфопролиферативным заболеванием и солидным раком. Для пациентов с немеланомным раком кожи и меланомой в анамнезе рекомендуется назначение сБМАРП, а не биологических препаратов или тофацитиниба, однако это утверждение имеет очень низкий уровень доказательности. Для пациентов с РА и лимфомой в анамнезе настоятельно рекомендуется отдавать предпочтение РТК, а не иФНО, однако уровень доказательств тоже очень низкий. Комбинация БМАРП или абатацепта или тоцилизумаба условно рекомендуется по сравнению с иФНО, опять же с очень низким уровнем доказательности. Данные рекомендации базируются на мнении экспертов, а не на доказательных исследованиях. Для пациентов с солидным раком

в анамнезе никаких конкретных рекомендаций не дано. Ссылка на рекомендацию о том, что РТК предпочтительнее, чем иФНО, — это исследование без каких-либо данных о РТК [6]. Только самая последняя публикация из этой когорты (опубликованная через шесть лет после цитируемой ссылки) сообщает результаты по РТК [4]. Кроме того, рекомендация о том, что комбинация БМАРП предпочтительнее, чем иФНО, противоречит данным недавнего метаанализа [10], который включал 16 исследований с 11 702 пациентами (РА, ВЗК, псориазом) и 31 258 пациентами в течение нескольких лет наблюдения после предварительного диагноза рака. Результаты продемонстрировали незначительную, но численно более высокую частоту рецидивов рака среди пациентов, получавших комбинацию иммуносупрессантов (54,5/1000 пациентов-лет), по сравнению с пациентами, получающими иФНО (33,8/1000 пациентов в год) или без иммуносупрессии (37,5/1000 пациентов). В рекомендациях Французского общества ревматологов по лечению РА от 2014 года [27] РТК рекомендуется в качестве препарата выбора для пациентов с онкологическим анамнезом в течение последних 5 лет.

Ни в руководстве EULAR 2018 года, ни в руководстве NICE (2009, обновление 2017 года) не указаны рекомендации для пациентов с историей малигнизации. Немецкое руководство (2012; AWMF 060-004) содержит утверждение, состоящее из одного предложения, указывающего, что РТК занимает уникальную позицию в лечении пациентов со злокачественными новообразованиями в анамнезе. Хотя авторы некоторых руководящих принципов пытаются учитывать конкретную клиническую ситуацию, нет достаточных данных, чтобы рекомендовать единую конкретную стратегию лечения.

Значение интервала между ревматическим и онкологическим заболеванием в выборе стратегии лечения. Из-за более высокого приоритета лечения рака по сравнению с сопутствующими заболеваниями, такими как РА, определенный интервал времени между диагностикой рака и началом или продолжением лечения РА очевиден. Неясно, важна ли длительность этого интервала с точки зрения безопасности лечения РА, и мы не знаем, какая продолжительность перерыва рекомендуется. Не только риск рецидива злокачественных новообразований различается между типами рака, но и время, когда эти рецидивы наиболее вероятны. Например, риск рецидива при мелкоклеточном раке легкого очень высок в течение первых двух лет после постановки диагноза и снижается после пяти лет; в то время как при раке молочной железы риск находится на гораздо более низком уровне,

но остается почти стабильным в течение десятилетий после постановки диагноза [11, 12]. Поэтому обобщенная рекомендация для безопасного интервала времени для различных локализаций рака невозможна.

Данных наблюдательных исследований, касающихся пациентов с очень недавней историей рака, недостаточно, так как большинство исследований отражают нежелание ревматологов назначать иФНО на ранней стадии после диагностики рака. Средний интервал между диагностикой онкологического заболевания и началом лечения в когорте BSRBR составлял, например, 7,9 года для синтБМАРП и 11,5 лет при лечении иФНО. Только пациенты, получавшие РТК после диагностики рака, получали лечение через 5,4 года после постановки диагноза [4]. Последние данные из когорты RABBIT [29] показали разницу между временем начала иФНО (медиана 7 лет) и временем до старта РТК (медиана 3 года). В группе ARTIS среднее время до начала лечения иФНО составило 9,4 года. Только 14% пациентам было назначено лечение БМАРП в течение первых 5 лет после диагностики рака.

Выводы

На сегодняшний день оптимальные стратегии лечения пациентов с РА и злокачественным заболеванием в анамнезе до сих пор неизвестны. Необходим дальнейший анализ проспективных когортных исследований, которые, возможно, включают больше данных о ББМАРП, не относящихся к иФНО. Хотя доказательств наилучшего лечения РА пока недостаточно, следует иметь в виду, что высокая активность заболевания оказывает пагубное влияние на многочисленные исходы пациентов с РА, включая другие сопутствующие заболевания, качество жизни и смертность. Следовательно, эффективное лечение РА имеет большое значение.

Появляется все больше доказательств того, что лечение иФНО не увеличивает риск рецидива рака, по крайней мере в отношении общего риска и в большей степени рака молочной железы, если лечение начинается после определенного промежутка времени. Имеющиеся данные о РТК указывают на хороший профиль его безопасности у пациентов с РА и предшествующими злокачественными новообразованиями, хотя число пациентов, получавших такое лечение, все еще низкое. Для других биолБМАРП данных нет. Необходимо тесное сотрудничество между ревматологом, онкологом и пациентом для того, чтобы мы могли найти оптимальный вариант лечения для каждого пациента. Пациенты должны быть всесторонне проинформированы и готовы принять небольшую остаточную неопределенность для эффективного лечения РА.

Список использованной литературы

1. Meissner Y, Zink A, Kekow J, et al. Impact of disease activity and treatment of comorbidities on the risk of myocardial infarction in rheumatoid arthritis // *Arthritis Res. Ther.* — 2016. — Vol. 18. — P. 183.
2. Lebrech H, Ponce R, Preston B.D, et al. Tumor necrosis factor, tumor necrosis factor inhibition, and cancer risk // *Curr. Med. Res. Opin.* — 2015. — Vol. 31. — P. 557-574.
3. Mercer L.K., Regierer A.C., Mariette X., et al. Spectrum of lymphomas across different drug treatment groups in rheumatoid arthritis: a European registries collaborative project // *Ann. Rheum. Dis.* — 2017. — Vol. 76. — P. 2025-2030.
4. Silva-Fernandez L., Lunt M., Kearsley-Fleet L., et al. The incidence of cancer in patients with rheumatoid arthritis and a prior malignancy who receive TNF inhibitors or rituximab: results from the British Society for Rheumatology Biologics Register-Rheumatoid Arthritis // *Rheumatology (Oxford)*. — 2016. — Vol. 55. — P. 2033-2039.
5. Raaschou P., Simard J.F., Neovius M., Askling J. Does cancer that occurs during or after antitumor necrosis factor therapy have a worse prognosis? A national assessment of overall and site-specific cancer survival in rheumatoid arthritis patients treated with biologic agents // *Arthritis Rheum.* — 2011. — Vol. 63. — P. 1812-1822.
6. Dixon W.G., Watson K.D., Lunt M., et al. Influence of antitumor necrosis factor therapy on cancer incidence in patients with rheumatoid arthritis who have had a prior malignancy: results from the British Society for Rheumatology Biologics Register // *Arthritis Care Res. (Hoboken)*. — 2010. — Vol. 62. — P. 755-763.
7. Strangfeld A., Hiese F., Rau R., et al. Risk of incident or recurrent malignancies among patients with rheumatoid arthritis exposed to biologic therapy in the German biologics register RABBIT // *Arthritis Res. Ther.* — 2010. — Vol. 12. — P. 5.
8. Dreyer L., Cordtz R.L., Hansen I.M., et al. Risk of second malignant neoplasm and mortality in patients with rheumatoid arthritis treated with biological DMARDs: a Danish population-based cohort study // *Ann. Rheum. Dis.* — 2018. — Vol. 77. — P. 510-514.
9. Micic D., Komaki Y., Alavanja A., et al. Risk of cancer recurrence among individuals exposed to antitumor necrosis factor therapy: a systematic review and meta-analysis of observational studies // *J. Clin. Gastroenterol.* — 2019. — Vol. 53, N1. — P. 1-11.
10. Shelton E., Laharie D., Scott F.I., et al. Cancer recurrence following immunosuppressive therapies in patients with immune-mediated diseases: a systematic review and meta-analysis // *Gastroenterology*. — 2016. — Vol. 151. — P. 97-109.
11. Engel J. Tumorregister München Breast Cancer. 2019. https://www.tumorregister-muenchen.de/facts/surv/sC50f_G-ICD-10-C50-Mammakarzinom-Frauen-Survival.pdf
12. Engel J. Tumorregister München Small Cell Lung Cancer. 2019. Available from: https://www.tumorregister-muenchen.de/facts/surv/sC34s_G-ICD-10-C33-C34-Kleinzell.-BC-Survival.pdf
13. Krebs in Deutschland. 2019. <https://www.krebsdaten.de>
14. Raaschou P., Frisell T., Askling J., Group A.S. TNF inhibitor therapy and risk of breast cancer recurrence in patients with rheumatoid arthritis: a nationwide cohort study // *Ann. Rheum. Dis.* — 2015. — Vol. 74. — P. 2137-2143.
15. Mamtani R., Clark A.S., Scott F.I., et al. Association between breast cancer recurrence and immunosuppression in rheumatoid arthritis and inflammatory bowel disease: a cohort study // *Arthritis Rheumatol.* — 2016. — Vol. 68. — P. 2403-2411.
16. Cordtz R., Mellemkjaer L., Glinborg B., et al. Malignant progression of precancerous lesions of the uterine cervix following biological DMARD therapy in patients with arthritis // *Ann. Rheum. Dis.* — 2015. — Vol. 74. — P. 1479-1480.
17. Mercer L.K., Low A.S., Galloway J.B., et al. Anti-TNF therapy in women with rheumatoid arthritis with a history of carcinoma in situ of the cervix // *Ann. Rheum. Dis.* — 2013. — Vol. 72. — P. 143-144.
18. Mercer L.K., Green A.C., Galloway J.B., et al. The influence of anti-TNF therapy upon incidence of keratinocyte skin cancer in patients with rheumatoid arthritis: longitudinal results from the British Society for Rheumatology Biologics Register // *Ann. Rheum. Dis.* — 2012. — Vol. 71. — P. 869-874.
19. Wolfe F., Michaud K. Biologic treatment of rheumatoid arthritis and the risk of malignancy: analyses from a large US observational study // *Arthritis Rheum.* — 2007. — Vol. 56. — P. 2886-2895.
20. Mercer L.K., Askling J., Raaschou P., et al. Risk of invasive melanoma in patients with rheumatoid arthritis treated with biologics: results from a collaborative project of 11 European biologic registers // *Ann. Rheum. Dis.* — 2017. — Vol. 76. — P. 386-391.
21. Raaschou P., Simard J.F., Holmqvist M., et al. Rheumatoid arthritis, antitumor necrosis factor therapy, and risk of malignant melanoma: nationwide population based prospective cohort study from Sweden // *BMJ*. — 2013. — Vol. 346. — P. f1939.
22. Bonny M., Buyse V., Suys E. Rapidly progressive malignant melanoma in a patient treated with tocilizumab // *J. Am. Acad. Dermatol.* — 2012. — Vol. 67. — P. 78-79.
23. Phillips C., Zeringue A.L., McDonald J.R., et al. Tumor necrosis factor inhibition and head and neck cancer recurrence and death in rheumatoid arthritis // *PLoS One*. — 2015. — Vol. 10. — P. 0143286.
24. Frisell T., Baecklund E., Bengtsson K., et al. Patient characteristics influence the choice of biological drug in RA, and will make non-TNFi biologics appear more harmful than TNFi biologics // *Ann. Rheum. Dis.* — 2018. — Vol. 77, N5. — P. 650-657.
25. Tarella C., Passera R., Magni M., et al. Risk factors for the development of secondary malignancy after high-dose chemotherapy and autograft, with or without rituximab: a 20-year retrospective follow-up study in patients with lymphoma // *J. Clin. Oncol.* — 2011. — Vol. 29. — P. 814-824.
26. Singh J.A., Saag K.G., Bridges S.L., et al. 2015 American College of Rheumatology Guideline for the Treatment of Rheumatoid Arthritis // *Arthritis Care Res. (Hoboken)*. — 2016. — Vol. 68. — P. 1-25.
27. Gaujoux-Viala C., Gossec L., Cantagrel A., et al. Recommendations of the French Society for Rheumatology for managing rheumatoid arthritis // *Joint. Bone Spine*. — 2014. — Vol. 81. — P. 287-297.
28. Smolen J.S., Landewe R., Bijlsma J., et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2016 update // *Ann. Rheum. Dis.* — 2017. — Vol. 76. — P. 960-977.
29. Strangfeld A., Pattloch D., Herzer P., et al. Risk of cancer recurrence or new tumors in RA patients with prior malignancies treated with various biologic agents // 2013 ACR/ARHP Annual Meeting. Abstract 806. <https://acrabstracts.org/abstract/risk-of-cancer-recurrence-or-new-tumors-in-ra-patients-with-prior-malignancies-treated-with-various-biologic-agents/>

Надійшла до редакції 12.05.2020 р.

М.І. Дзедман

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

ПАНДЕМІЯ COVID-19: УКРАЇНСЬКИЙ КОНТЕКСТ ПРОБЛЕМИ З ТОЧКИ ЗОРУ ПЕРЕСІЧНОГО ЛІКАРЯ ЗАГАЛЬНОЇ ПРАКТИКИ

Резюме

В оглядовій статті з позиції пересічного лікаря загальної практики на базі власного досвіду та аналізу ситуації на вітчизняному фармацевтичному ринку окреслено український контекст проблеми пандемії COVID-2019. Зважаючи на ситуацію, в якій через цю проблему опинилися світ та Україна, зроблена спроба аналізу конкретної вітчизняної медичної ситуації щодо адаптації в русло світових настанов із COVID-19 українських лікарських середників. Серед практикуючих лікарів і пацієнтів у період епідемічних спалахів ГРЗ та грипу користуються популярністю препарати із противірусною дією Протефлазид® та Флавовір®, антисептичний засіб декаметоксин, індуктори ендogenous інтерферону (тилурон та деякі нестероїдні протизапальні препарати), вітчизняні сорбенти на основі колоїдного діоксиду кремнію (Поліфіт-Д 25 Г), новітнє покоління ендogenous регенераторних біологічних імунomodulatory середників (ЕРБІСОЛ®, ЕРБІСОЛ® Екстра та ЕРБІСОЛ® УЛЬТРАфарм).

Зважаючи на клінічний досвід та логічність аргументів, постає закономірним питання до експертних державних інституцій України щодо визначення в національних протоколах конкретних схем і способу належного застосування вказаних вище вітчизняних медикаментозних середників. Враховуючи наявний досвід використання цих вітчизняних препаратів у комплексній терапії ГРВІ та грипу логічно було б визначатись із прогнозованою доцільністю їх застосування й проти вірусної інфекції COVID-19.

Ключові слова

Пандемія COVID-19, SARS-CoV-2, емерджентна інфекція, український контекст, вітчизняні препарати, Протефлазид®, Флавовір®, антисептичний засіб декаметоксин, індуктори ендogenous інтерферону, сорбенти на основі колоїдного діоксиду кремнію, ЕРБІСОЛ®, ЕРБІСОЛ® Екстра, ЕРБІСОЛ® УЛЬТРАфарм.

*...по-різному... проводить Бог науку,
планета стихла... мабуть, йде урок!
...і, може, в час — коли часу замало...
нарешті світ прокинеться зі сну...*

Ілона Верхівська-Ельтек, 15.03.2020 р.

Минулий, 2019 рік був чи не найспекотнішим у нашій історії. Він на прощання високосному 2020-му передав естафету важкого виклику — проблему пандемії COVID-19. Повідомлення про спалах неконтрольованої коронавірусної інфекції в далекому китайському місті Вухань (провінція Хубей, центральний Китай) з'явилися тільки 31 грудня 2019 року. Натепер відомо, що все почалося в середині грудня 2019 року [1, 2]. Саме тоді в жителів цього міста було виявлено перші випадки атипової пневмонії невідомого походження. Симптоми хвороби з'явилися в період між 8 грудня 2019 р. та 2 січня 2020 р. Усі, хто захворів, так чи інакше були пов'язані з місцевим ринком тварин

і морепродуктів Хуанань. Сім заражених були важкохворими. 11 січня помер 61-річний пацієнт, а ще через 4 дні від наслідків інфекційного ураження помер другий 69-річний хворий. Помер і 34-річний китайський лікар Лі Веньлянь, який 30 грудня минулого року першим попередив громадськість про потенційну хворобу, «схожу на коронавірус SARS». Він не злякався звинувачень адміністрації у «поширенні чуток» і «серйозному порушенні громадського порядку» та залишився вірним лікарському обов'язку до кінця. Самовідданість і звитяга 34-річного китайського лікаря Лі Веньлянь залишаться в нашій вдячній пам'яті назавжди (рис. 1).

Від хворих (у тому числі й померлих) був виділений вірус-збудник, що став причиною нової важкої недуги. Китайські фахівці оперативно розшифрували його геном. Аналіз генетичного коду нового вірусу показав його тісний зв'язок із високпатогенним коронавірусом SARS-CoV [4, 5], який у листопаді 2002 р. — липні 2003 р. спричинив епідемію Тяжкого гострого респіраторного синдрому

© М.І. Дзедман



Рис. 1. Лі Венлянь помер у реанімації в п'ятницю, 7 лютого, о 2:58 за місцевим часом (20:58 6 лютого за київським часом). Попередньо причиною смерті стала пневмонія, спричинена коронавірусом 2019-nCoV (https://dt.ua/WORLD/kitay-oficiyno-pidtvverdiv-smert-likarya-yakyy-poperedzhav-pro-spalah-koronavirusu-337874_.html)

(TPRS — англ. Severe acute respiratory syndrome, SARS.) — небезпечної інфекційної захворювання з летальністю в 9,6% [6-9]. Це захворювання спочатку отримало назву «атипової пневмонії», викликаній коронавірусом SARS-CoV, що призводить до «пурпурової смерті» (рис. 2). На щастя, пізніше (з 2004 по 2020 рік) не було зареєстровано жодного нового випадку захворювання SARS-CoV [2, 10]. У нашій недавній історії також є й факт особливої епідемічної небезпеки коронавірусів. Так, уперше зафіксований у 2012 році на Аравійському півострові новий різновид коронавірусу MERS-CoV [11] у 2015 році призвів у Південній Кореї до епідемії із високою летальністю так званого Близькосхідного респіраторного синдрому (БРС — англ. Middle East respiratory syndrome, MERS) [11, 12].

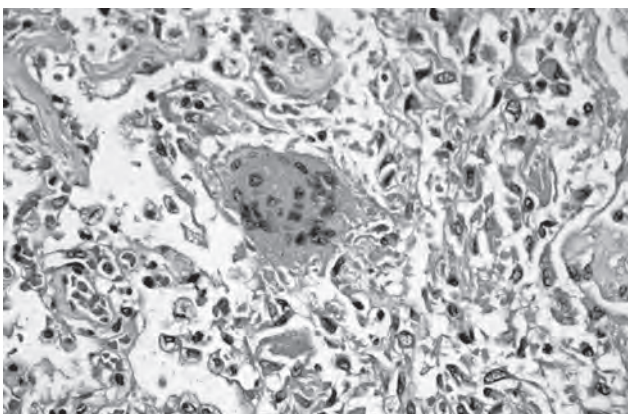


Рис. 2. Мікрофотографія ураженої SARS-CoV легеневої тканини із характерними для дифузного пошкодження альвеол цитоархітектурними змінами та багатоядерними гігантськими клітинами без помітних вірусних включень (https://phil.cdc.gov/phil_images/20030501/3/PHIL_3659_lores.jpg)

До цього часу ідентифікований у Вухані різновид коронавірусу як патоген, що здатний викликати захворювання в людей, був невідомим. Тож 11 лютого 2020 року Міжнародний комітет з таксономії вірусів надав новоідентифікованому вірусу назву «SARS-CoV-2» — коронавірус Тяжкого гострого респіраторного синдрому 2 [13, 14]. Оскільки використання найменування «SARS» тільки за одного інформування про можливий ризик інфікування таким могло б спричинити тривожні настрої в групах населення регіонів, що найбільше постраждали в минулому від спалаху ураження важкими гострими респіраторними синдромами, ВООЗ прийняла рішення про можливість використання в публічній сфері назви новоідентифікованого патогену «вірус, що спричиняє COVID-19» (чи «коронавірусна інфекція COVID-19»). Однак жодне із цих найменувань не замінює його офіційної назви, що присвоєна Міжнародним комітетом з таксономії вірусів.

Надалі динамічний розвиток ситуації із «вірусом, що спричиняє COVID-19», набув загрозливого та навіть драматичного характеру. Тож, коли тільки згідно з офіційною статистикою в 114 країнах SARS-CoV-2 було заражено 118 тисяч осіб, а з них 4300 померло, ВООЗ станом на 11 березня 2020 року оголосила у світі пандемію коронавірусу COVID-19 [15]. Не зробивши належних та дієвих висновків з епідемічних спалахів SARS-інфекції у двох попередніх десятиріччях, людство на межі XXI сторіччя постало перед непростим, але цілком прогнозованим викликом загрозливої пандемії коронавірусної інфекції. Етіотропне лікування COVID-19 відсутнє взагалі. Відсутніми є й вакцини. Конкретного лікувального засобу із підтвердженою ефективністю щодо Тяжкого гострого респіраторного синдрому 2 наразі немає. Згідно з рекомендаціями всіх рівнів (міжнародних, національних, локальних) ефективним є тільки здійснення суворих епідеміологічних заходів і проведення симптоматичного лікування. Підходи дієвого етіопатогенетичного лікування наразі лише активно визначаються.

В Україні перший випадок захворювання на коронавірус SARS-CoV-2 офіційно було зафіксовано 3 березня 2020 року в госпіталізованого ще 29 лютого в Чернівецькій області пацієнта [16]. Кабінет Міністрів України, зважаючи на швидке поширення COVID-19 у світі, Постановою № 211 від 11 березня 2020 року «Про запобігання поширенню на території України коронавірусу COVID-19» установив з 12 березня на усій території карантин [17]. Його запроваджено відповідно до статті 29 Закону України «Про захист населення від інфекційних хвороб» із метою запобігання поширенню на території України коронавірусу COVID-19. У ситуації, що склалась, нашим основним завданням є недопущення формування

епідеміологічних вогнищ із високим рівнем індексу репродуктивності (R) вірусу SARS-CoV-2. Якщо він становитиме менше ніж 1 ($R < 1$), то вірусом заражатиметься дедалі менше людей і кількість інфікованих буде скорочуватися. За методикою, запропонованою британським епідеміологом Adam Kucharski в його монографії «Правила зараження: чому інфекції поширюються і чому припиняються» («The Rules of Contagion: Why Things Spread — and Why They Stop»), на величину індексу репродукції в основному впливають тривалість інфекційного процесу, кількість контактів хворого та ймовірність передачі патогену. Остання потенційно залежить від стану колективного імунітету та специфіки шляхів передачі збудника. Оскільки на сьогодні колективного імунного захисту в населення проти SARS-CoV-2 немає, то ми можемо брати до уваги тільки базове репродукційне число. А зважаючи на те, що ефективне етіопатогенетичне лікування поки що за фактом, на жаль, відсутнє, то й реально вплинути на індекс репродукції патогену COVID-19 можна тільки суворими протиепідемічними заходами. Залежно від регіональних особливостей поширення SARS-CoV-2 його індекс репродукції визначають у дуже широких межах — від 1,4 до 5,7. Тут, очевидно, ще й справа в тому, що у вогнищах епідемії вірулентність SARS-CoV-2 може суттєво зростати. Тож по всій території України з 12 березня було заборонено масові зібрання понад 200 осіб та зачинено навчальні заклади, а також обмежено авіасполучення з деякими країнами. Українська влада всіляко сприяла поверненню своїх громадян на Батьківщину. На жаль, тим, хто прибував з уражених SARS-CoV-2 регіонів світу,

обсервацію (за рідким винятком) не здійснювалось, а тільки застосовувалось зобов'язання про 2-тижневу самоізоляцію. Правда, 25.03.2020 р. навіть з'явилась інформація, що в аеропортах Києва та Львова особам, що прибувають, буде проводитись тестування на COVID-19 інфікування. Ну, і звичайно ж, пандемія COVID-19 породила в українському суспільстві «епідемію чуток» і багато відверто кон'юнктурної дезінформації. Заради справедливості зазначимо, що, зрештою, все світове співтовариство значною мірою потерпає від дезінформації та невизначеності.

Між тим, уперше коронавірус як патоген людини був виділений від хворого з гострим ринітом D. Tyrrell та M. Vynoe ще в 1965 році [18]. Два роки по тому K. McIntosh виділив штами коронавірусів і в культурі тканин трахеї [19]. Самостійно ж родину коронавірусів (*Coronaviridae*) було



Рис. 3. Д-р Девід Тіррелл проводить дослідницькі випробування із виділеним коронавірусом звичайної застуди (<https://www.forbes.com/sites/alexknapp/2020/04/11/the-secret-history-of-the-first-coronavirus-229e/#589238f971d6>)



Six Newly Discovered Viruses May Explain Cold

By HAROLD M. SCHMECK Jr.

Special to The New York Times

WASHINGTON, May 4—Six

previously unknown viruses that

may help to explain the mys-

teries of the common cold have

been discovered by scientists at

the National Institutes of Health.

The germs were isolated from

patients who had colds in De-

cember, January and February.

This is a period in which colds

are common, but the viruses

causing them have been difficult

to find.

Cold viruses have been easier

to find in the pre-December and

post-February period. The mid-

winter scarcity of viruses has

been a puzzle to scientists.

The newly discovered viruses

have another peculiarity of con-

siderable interest to research

workers. In structure and some

other characteristics they re-

semble a virus that causes in-

fectious bronchitis in chickens.

Believed to Be New Group

It appears now that a new

group of viruses is emerging

with members which infect the

tissue culture.

The detection of the six viruses

was reported by Dr. case.

Kenneth McIntosh, Mrs. Jane

H. Dees, Dr. Walter B. Becker, the

Dr. Albert Z. Kapikian and Dr.

Robert M. Chanock, of the

Laboratory of Infectious Dis-

eases of the National Institute of

Health. The institute is a unit of the

National Institutes of Health

in Bethesda, Md.

Today, Dr. McIntosh said the

report was preliminary and was

intended to alert other scien-

tists to the value of the trachea

culture technique in searching

for cold viruses.

The first to use trachea or-

gan cultures to cultivate sus-

pect cold viruses was Dr. David

A. J. Tyrrell of the Common

Cold Research Unit in Salis-

bury, England. He and Dr. Ber-

til Horn of Sweden earlier

found a virus that appears to

be closely related to the six

newly discovered viruses.

Still another has been found,

growing in laboratory flasks,

through conventional tissue

culture methods, by Dr. Doro-

thea Hamre and her colleagues

at the University of Chicago.

The six viruses described in

the new report were isolated

from among 23 employees of

the National Institutes of Health

who had colds at the time their

nasal secretions were sampled.

It has not yet been proved

that these viruses cause the

colds, but the scientists

suspect that this was the

case.

Under the electron microscope

the six viruses resemble the in-

fectious bronchitis virus of birds

and the viruses isolated by the

scientists in Europe and Chi-

na. All of these viruses also

share the characteristic of be-

ing easily destroyed by ether.

Рис. 4. Доктор K. McIntosh із Гарвардської медичної школи був частиною команди, яка виявила коронавірус OC43 (<https://www.forbes.com/sites/alexknapp/2020/04/11/the-secret-history-of-the-first-coronavirus-229e/#589238f971d6>)

визначено тільки в 1968 році. Таку милозвучну назву їм було надано, зважаючи на те, що на їх поверхні є булавоподібні вирости довжиною 12–24 нм, які нагадують сонячні промінчики [20]. Виступи ці розташовані вдвічі рідше, ніж шипики на поверхні вірусу грипу, легко відламуються при зберіганні та очищенні вірусу, руйнуються бромелайном і трипсином. Та, «коронуючи» цей різновид патогенів, булавоподібні вирости не тільки надають їм специфічного вигляду, але й фактично визначають їх спосіб існування. Завдяки тому, що «корона» імітує корисні для організму речовини, розпізнання коронавірусів нашою системою імунітету є суттєво ускладненим [21]. З іншого боку, саме наявність у «короні» S-білків є причиною низького виживання таких вірусів у відкритому просторі [22]. Вільний доступ кисню та інших окислювачів призводить до денатурації S-білків. Отже, саме наявність «корони» (рис. 5) забезпечує особливий спосіб існування коронавірусів [23].

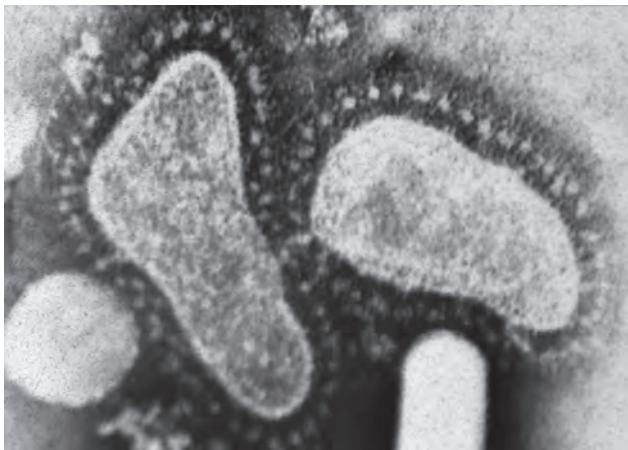


Рис. 5. Електронна мікрофотографія двох коронавірусів. Автор: Dr Graham Beards, CC BY-SA 4.0 (<https://commons.wikimedia.org/w/index.php?curid=58544614>)

На сьогодні коронавіруси — це велике сімейство 40 видів РНК-вірусів [23, 24]. Джерелами коронавірусних інфекцій можуть бути хвора людина чи тварина. Можливі механізми їх передачі: повітряно-краплинний, повітряно-пиловий, фекально-оральний, контактний. Захворюваність на коронавірусні інфекції зростає взимку й ранньою весною. Імунітет після перенесеної хвороби нетривалий і, як правило, не захищає від реінфекції. Коронавіруси здатні викликати в тварин (кішок, собак, зайців, свиней, птахів, великої рогатої худоби і навіть плазунів) та людини захворювання різної тяжкості — від звичайної застуди до важкої вірусної пневмонії. Загалом на березень 2020 року є відомими сім видів коронавірусних інфекцій людини:

- *Human coronavirus 229E*[en] (HCoV-229E);
- *Human coronavirus OC43*[en] (HCoV-OC43);

- *Severe acute respiratory syndrome coronavirus*[en] (SARS-CoV, 2002-nCoV), спричинює тяжкий гострий респіраторний синдром (ТГРС, англ. *Severe acute respiratory syndrome, SARS*);
- *Human coronavirus NL63*[en] (HCoV-NL63, *New Haven coronavirus*);
- *Human coronavirus HKU1*[en] (HCoV-HKU1, 2005-nCoV);
- *Middle East respiratory syndrome-related coronavirus*[en] (MERS-CoV, 2012-nCoV або HCoV-EMC), спричинює Близькосхідний коронавірусний респіраторний синдром (БРС, англ. *Middle East respiratory syndrome, MERS*, «верблюжий грип»);
- *Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2* (SARS-CoV-2, 2019-nCoV), спричинює коронавірусну хворобу 2019 (англ. *Coronavirus disease 2019, COVID-19*).

Діаметр представників коронавірусів коливається від 80 до 220 нм. До складу їх віріону входять РНК, білки, ліпіди, вуглеводи. Ліпіди розташовані в складі ліпопротеїдної мембрани, вуглеводи — у складі глікопротеїдів. У серцевині віріону розрізняють центральне тіло та матрикс (рис. 6). Центральне тіло являє собою центральний нуклеокапсид діаметром 14–16 нм, утворений нитками діаметром 9 нм. Матрикс розташований між нуклеокапсидом та ліпопротеїдною оболонкою. Геном коронавірусів має позитивну полярність. Він представлений одноланцюговою лінійною РНК довжиною 27–32 тисячі нуклеотидів (молекулярна маса — 5×10^6 – 7×10^6 , коефіцієнт седиментації — 60–70S). При нагріванні РНК дисоціює на фрагменти з коефіцієнтом седиментації 35S та 4S. РНК містить до 70 аденінових основ у поліаденіновій послідовності на 3'-кінці. Коронавіруси розмножуються в цитоплазмі інфікованих клітин. У довікллі ці віруси нестійкі. За температури 56 °C приблизно за 10–15 хвилин вони руйнуються.

Загалом життєвий цикл коронавірусів є типовим і перебігає однаково. Закріплені на їх

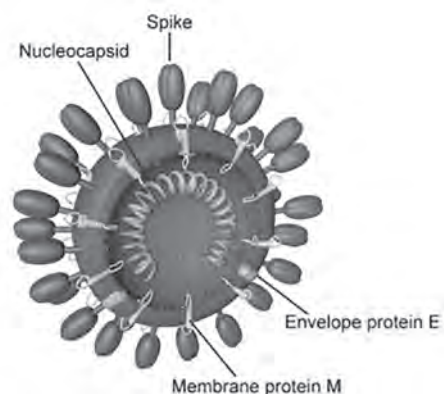


Рис. 6. Принципова будова коронавірусного віріону (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3397359/>)

булавоподібних виростах молекули S-протеїнів імітують важливі для життєдіяльності клітин корисні субстрати. «Ошукані» рецептори клітини змикаються з фальшивими молекулами S-протеїнів «корони» (рис. 7) і цим забезпечують надійне прикріплення вірусу на мембрані клітини [25, 26]. Потім коронавірус «відкріплює» рецептор від мембрани і протискує його всередину

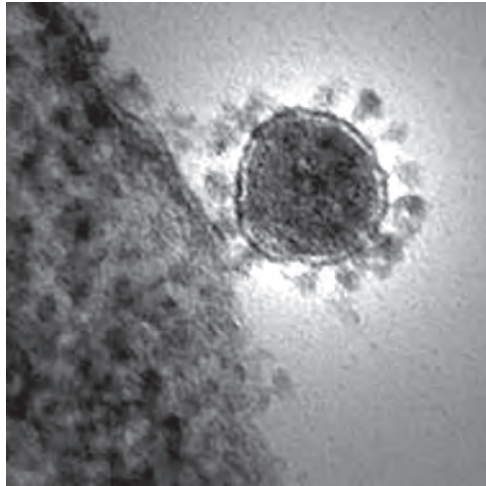
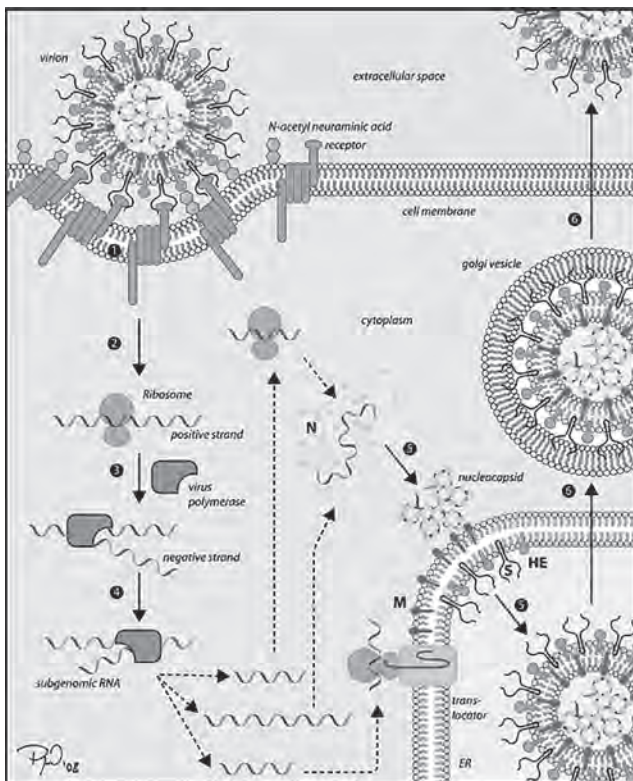


Рис. 7. Момент прикріплення коронавірусу до рецептора клітини: зчеплення S-білка «корони» вірусу та рецептора клітини ([https://commons.wikimedia.org/wiki/File: Middle_East_respiratory_syndrome-related_coronavirus.jpg](https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Middle_East_respiratory_syndrome-related_coronavirus.jpg))

клітини та впорскує РНК вірусу в цитоплазму клітини (рис. 8). Такий специфічний спосіб проникнення в клітини коронавірусів суттєво знижує ефективність звичайного захисту мембран клітин від них. Наявність у РНК коронавірусів 5'-метильованого початку та 3'-поліаденільованого закінчення довершує процес «ошукання» клітин пізніше. За ситуації, коли диференційоване визначення походження РНК є неможливим, у рибосомах клітин безперервно відбувається складання вірусних білків та копій. Коронавіруси мають РНК близько 26-30 кілобаз. І це означає, що вони володіють найбільш несеgmentованою РНК серед усіх відомих вірусів. За структурою вони відносяться до найскладніших серед відомих вірусів. Геном вірусу кодує два реплікативних поліпротеїни pp1a і pp1ab [25, 26]. У наступний період реплікації/трансляції формується копія РНК вірусу, а також 8 окремих мРНК-шаблонів для білків вірусів, які нескінченно генерують далі. Відповідно, варіабельність їх трансформації є безмежною. Генерація білків вірусу з мРНК безпосередньо відбувається в ендоплазматичному ретикулумі та апараті Гольджі. Після отримання РНК вірусу й необхідних для нього білків вірусні нуклеокапсиди збираються з геномної РНК вірусу та N-білка в цитоплазмі. З інфікованої клітини віріони вивільняються шляхом екзоцитозу. Після виходу віріонів клітина гине.



Стратегія реплікації цитоплазматичного типу

1. Прикріплення вірусного білка S до рецепторів хазяїна, що опосередковує ендоцитоз вірусу в клітину хазяїна.
2. Злиття вірусної мембрани з мембраною ендосоми, ssРНК (+) викидається в цитоплазму.
3. Синтез та протеолітичне розщеплення реплікази поліпротеїну. Реплікація відбувається у вірусних фабриках, dsРНК геном синтезується із ssРНК (+). Геном dsРНК транскрибується/реплікується, тим самим забезпечуючи утворення геномів мРНК/нова ssРНК(+).
4. Синтез структурних білків кодованих субгеномною мРНК.
5. Збірка і брунькування на мембрані ендоплазматичного ретикулуму, проміжного компартменту та комплексу Гольджі.
6. Випуск нових віріонів.

Примітка: Згідно з даними Peng Zhou, Xing-Lou Yang, Xian-Guang Wang and others (A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. Nature volume 579, pages 270-273(2020)) глікопротеїн (S-білок) на поверхні 2019-nCoV схожий на аналогічний білок спорідненого SARS. За допомогою цієї молекули SARS зв'язується з рецепторами ангіотензинперетворюючого ферменту 2 (Angiotensin-Converting Enzyme 2, ACE2), який бере участь у регуляції кровообігу. Цей зв'язок і є «воротами» для проникнення вірусу в клітини глибоко в легенях. Очевидно саме певні відмінності S-білка нового коронавірусу 2019-nCoV і зробили його особливо небезпечним. Так, імовірна здатність S-білка 2019-nCoV зв'язуватися у верхніх дихальних шляхах із сіаловою кислотою, що також є «воротами» для багатьох інфекцій (включаючи й грип), либонь і забезпечила можливість швидкого його поширення без помітних проявів хвороби.

Рис. 8. Типовий життєвий цикл коронавірусу (https://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/f/f4/Coronavirus_replication.png) Принципову схему за Lai M.M., Cavanagh D. XThe molecular biology of coronavirus. Adv. Virus Res. 1997. (48). 1-100) адаптовано згідно із [https://uk.wikipedia.org/wiki/ Orthocoronavirinae](https://uk.wikipedia.org/wiki/Orthocoronavirinae) та <https://www.nature.com/articles/s41586-020-2012-7>

У 2009 році систематику коронавірусів було переглянуто. Рід *Coronavirus* було розділено на 3 (*Alphacoronavirus*, *Betacoronavirus*, *Gammacoronavirus*) та об'єднано в підродину *Coronavirinae*. У 2018 році її було перейменовано в *Orthocoronavirinae*. У травні 2016 року Міжнародний комітет з таксономії вірусів (ICTV) виділив у підродині *Orthocoronavirinae* вже 4 роди:

- *Alphacoronavirus* (11 видів);
- *Betacoronavirus* (9 видів);
- *Gammacoronavirus* (2 види);
- *Deltacoronavirus* (8 видів).

Виявлення в людей специфічних антитіл до коронавірусів, за даними літератури, сягає до 80% [27]. До 2000 року коронавірусна інфекція мала легкий перебіг, тож мало привертала увагу дослідників. Проте викликані на початку XXI сторіччя бетакоронавірусами епідемії — SARS-CoV у 2002-2003 роках, MERS-CoV у 2015-му та, нарешті, у 2020 році пандемія SARS-CoV-2 (2019-nCoV), переконливо засвідчили загрозливий характер трансформації цієї групи патогенів¹. Адже усе це відбувається на тлі загалом значного в анамнезі інфікування ортокоронавірусами та неспроможності наявних специфічних антитіл до відомих коронавірусних інфекцій людини запобігти епідемічним спалахам захворювань, що викликаються новими представниками роду бетакоронавірусів.

Таким чином, ретроспективний аналіз дає нам змогу припустити, що в ході внутрішньовидової конкуренції серед ортокоронавірусів на

¹ У 2002-2003 роках у Китаї в провінції Гуандун було зафіксовано спалах атипової пневмонії, що був викликаний вірусом SARS-CoV. Виходячи із клінічного перебігу захворювання, йому було дано назву Тяжкого гострого респіраторного синдрому. Вважається, що джерелом SARS-CoV були цивети (рід хижих ссавців сімейства віверових), які заразилися від інфікованих кажанів. На жаль, тоді китайські урядові посадові особи вчасно не поінформували Всесвітню організацію охорони здоров'я про різке зростання кількості інфікованих жителів. У результаті хвороба поширилася на інші країни, усього захворіло 8273 людини, із них 775 померло (летальність — 9,6%). Згодом уряд КНР все ж офіційно вибачився за повільність, блокування інформації та невжиття заходів із боротьби з епідемією ТГРС. Від 2004 року не зареєстровано жодного нового випадку захворювання ТГРС, у зв'язку з чим це захворювання (а не вірус SARS-CoV, що її викликає) вважається ліквідованим. Але у 2015 році вже коронавірус MERS-CoV призвів до епідемії Близькосхідного респіраторного синдрому в Південній Кореї. Хоча відомо, що поодинокі випадки інфікування MERS-CoV реєструвались починаючи із 2012 року на території Аравійського півострова (Саудівська Аравія, Катар, Ємен, Об'єднані Арабські Емірати, Туніс, Єгипет). Згодом ураження MERS-CoV поширилось на 26 країн світу (включаючи, зокрема, і Велику Британію, Францію, Німеччину, Італію, Грецію та Малайзію). Зрештою, на відміну від ТГРС, натеper продовжують щороку реєструвати (від поодиноких до десятків) випадки цього викликаного MERS-CoV грізного захворювання. І те, що всі подальші випадки Близькосхідного респіраторного синдрому маємо на Аравійському півострові, залишає підозру на ендемічний характер цієї хвороби. Тож на кінець 2019 — початок 2020 року у світі всього зареєстровано від 2494 до 2506 випадків БРС, від яких померли від 862 до 912 осіб (летальність — понад 35%). І ось, насамкінець, у грудні 2019 року в Китаї почався спалах атипової пневмонії, що спричинений вже нововиявленим вірусом 2019-nCoV. Інфікування ним дуже швидко поширилося на інші країни і призвело до пандемії COVID-19.

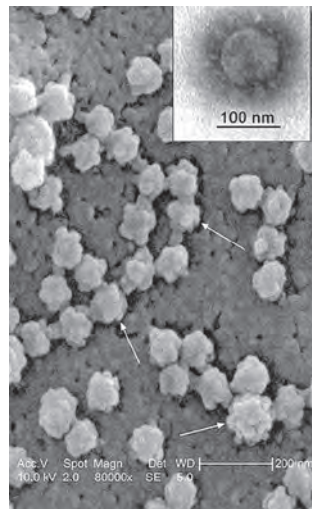


Рис. 9. Сканована електронна мікрографія: стрілками відмічено «розеткоподібне» розміщення дозрілих частинок SARS-CoV. На поверхні вірусу видно короткі й тупі шипи. Фото: CDC / Mary Ng Mah Lee, Національний університет Сінгапура, Сінгапур, 20.11.2005 (<https://doi.org/10.1371/journal.pmed.0030043.g002>)

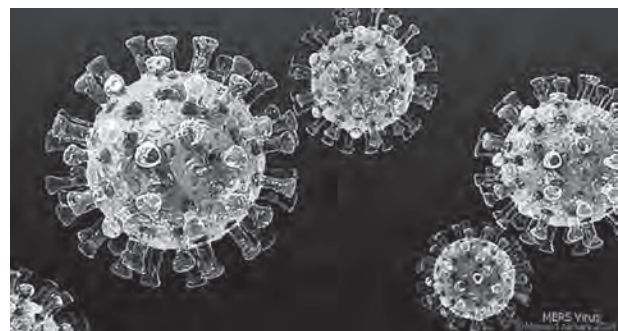


Рис. 10. 3D-модель коронавірусу Близькосхідного респіраторного синдрому (MERS-CoV) (<https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Mers-virus-3D-image.jpg>)

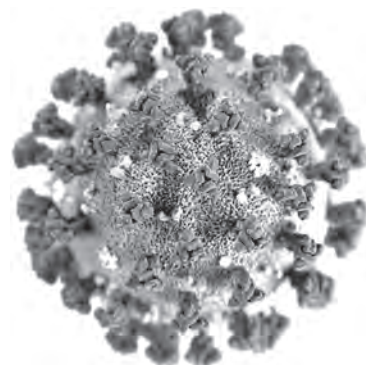


Рис. 11. 3D-формат моделі 2019-nCoV. Створена в Центрах контролю та профілактики захворювань (Centers for Disease Control and Prevention — CDC) ілюстрація розкриває ультраструктурну морфологію коронавірусу 2019 року (SARS-CoV-2, 2019-nCoV). На електронограмі звертають на себе увагу шипи, які прикрашають зовнішню поверхню вірусу і мають вигляд корони, що оточує віріон. Цей вірус був визначений причиною спалаху респіраторних захворювань, уперше виявлених у Вухані, Кумай. (CDC/Alissa Eckert, MS; Dan Higgins, MAM — This media comes from the Centers for Disease Control and Prevention's Public Health Image Library (PHIL), with identification number #23312) (<https://ru.wikipedia.org/wiki/Коронавирусы#/media/Файл:2019-nCoV-CDC-23312.png>)

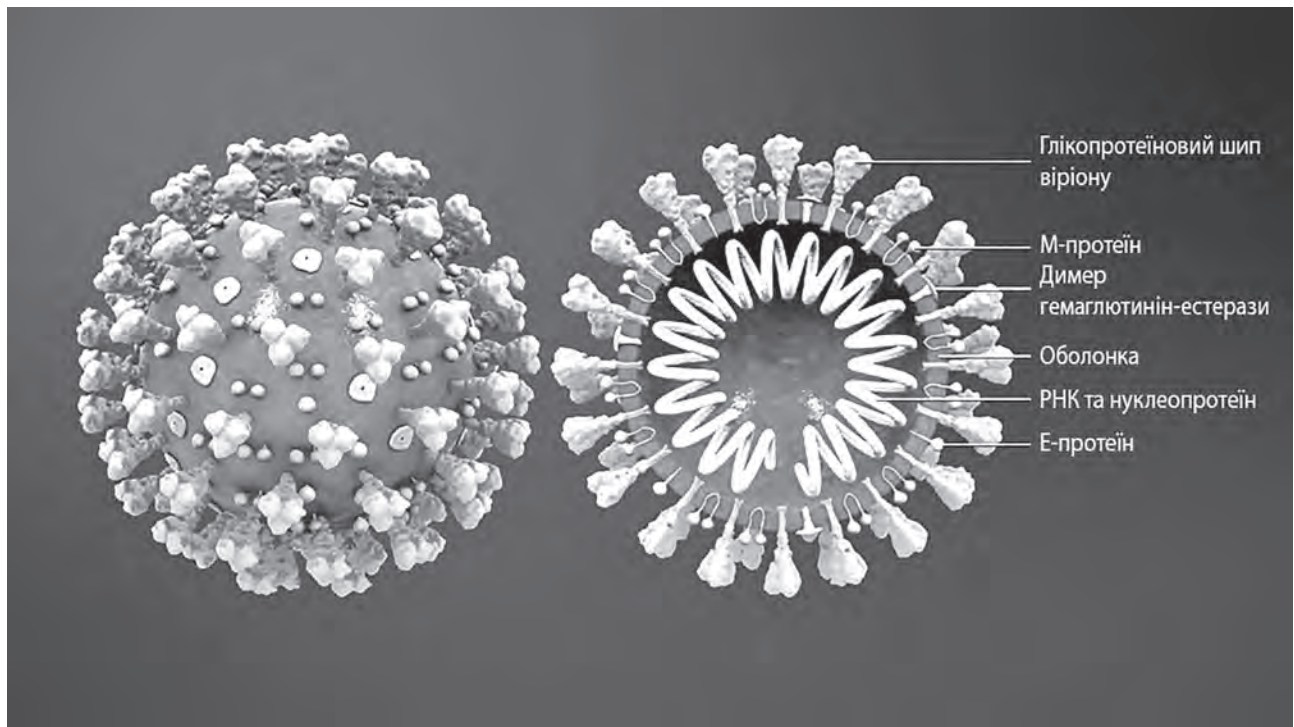


Рис. 12. 3D-формат моделі поперечного перерізу SARS-CoV-2 (створена 30 січня 2020 року) (<https://www.scientificanimations.com/coronavirus-symptoms-and-prevention-explained-through-medical-animation/>)

тлі несприятливих змін екології довкілля в роді бетакоронавірусів відбулись певні мутаційні процеси. Останні суттєво підвищили їх патогенність, і це призвело до появи на межі третього тисячоліття коронавірусних емерджентних (від англ. *emergency* — раптовість, непередбаченість) інфекцій [28-30], що вже створили надзвичайні епідемічні ситуації локального та міжнародного характеру. Академік В.П. Широбоков щодо цього зазначає: «За певних умов може відбуватися подолання збудником міжвидових бар'єрів, і така трансформація призводить до появи нових небезпечних емерджентних інфекцій. За останні півстоліття людство зіткнулося із 70 нозологічними формами емерджентних захворювань, що спричинено негативним впливом на біосферу та її біоценози діяльності людей ... У 75% випадків походження емерджентних інфекцій людини пов'язано із тваринним світом. Подібна ситуація спостерігалася на початку XX століття під час наймасовішої пандемії грипу у 1918-1919 рр. гіркозвісної «іспанки», що викликала незнану за всю історію людства масову смертність...».



Цівети азіатські
(SARS-CoV)



Верблюди одногорбі
(MERS-CoV)



Панголіни
(SARS-CoV-2)

Рис. 13. Проміжні господарі бетакоронавірусів [29]

І далі Володимир Павлович, вже конкретно ведучи мову про рід бетакоронавірусів, застерігає: «...цей процес буде перманентно підтримуватися рівно стільки, скільки існуватимуть природні резервуари для вірусів» (рис. 13). Зрештою, вже складається враження, що на сьогодні бетакоронавірусні інфекції почали суттєво тіснити віруси грипу та інші ГРВІ (див. табл. 1). І в останні десятиріччя в структурі госпіталізованих хворих на ГРВІ спостерігається зростання кількості пацієнтів із коронавірусною інфекцією від 4,5% до теперішніх 14% [30, 31]. Цілком очевидно, що до ситуації зі стрімким ростом патогенності в представників роду бетакоронавірусів людська спільнота виявилась цілком не готовою.

Отже, за останні два десятиріччя три нових різновиди бетакоронавірусів агресивно реалізували свій патогенетичний потенціал як інфекційні патогени людини. Ситуація є загрозливою, бо це призвело до двох епідемій та однієї пандемії. Спільною ознакою зумовлених бетакоронавірусами ТГРС, БРС та сьогоденної хвороби COVID-19 є важкі й здатні призвести до смерті ураження легень. На щастя, загалом летальність теперішньої коронавірусної COVID-19 інфекції поки що не перевищує летальність при SARS-CoV. Та за цього високий рівень поширення SARS-CoV-2 вражає і несе велику небезпеку. Епідеміологія, клініка та патогенез коронавірусної COVID-19 хвороби на сьогодні є малоз'ясованими, а наявні дані часто носять суперечливий характер. Тривожною є й інформація про ймовірність за обставин високого рівня інфікування у вогнищах епідспалахів подальшого мутування

Таблиця 1. Можливі ускладнення грипу та інших вірусних ГРЗ [32]

Ускладнення	Гострі респіраторні захворювання								
	Грип	Пташиний грип	Парагрип	Аденовірусні захворювання	Риновірусна інфекція	Риносинциїтна інфекція	Реовірусна інфекція	Коронавірусна інфекція	SARS
Специфічні									
Геморагічний токсичний набряк легень	+	?	-	-	-	-	-	-	+
Респіраторний дистрес-синдром	-	+	-	-	-	-	-	-	+
Несправжній круп	+	?	+	+	-	+	-	+	-
Бронхіальна астма	+	?	-	-	+	+	-	-	?
Ателектази	-	-	-	+	-	+	-	-	+
Бронхоектатична хвороба	-	-	-	+	-	+	-	-	+
Гломерулонефрит	+	?	-	-	-	-	-	-	?
Менінгоенцефаліт	+	+	+	-	-	+	+	-	?
Арахноїдит	+	?	-	-	-	-	-	-	?
Синдром Гієна – Барре	+	?	-	-	-	-	-	-	?
Поліневрит	+	-	-	-	-	-	-	-	?
Синдром Рея	+	-	-	-	-	+	-	-	?
Синдром раптової смерті	+	-	-	-	-	+	-	-	?
Міокардит	+	-	+	-	-	+	+	+	+
Ендокардит	+	-	-	-	-	-	-	-	?
Перикардит	-	-	-	+	-	-	-	-	?
Гостра ниркова недостатність	-	+	-	-	-	-	-	-	+
Неспецифічні									
Гепатит	-	-	-	+	-	-	-	-	+
Хвороба Педжета	-	-	-	-	-	+	-	-	?
Лейкоз	-	-	-	-	-	+	-	-	?
Зневоднення	-	-	-	-	-	-	+	-	+
Міозит	-	-	-	-	-	-	-	-	+
Тромбози	+	-	-	-	-	-	-	-	+

Примітки: + — розвивається; - — не розвивається; ? — не з'ясовано.

SARS-CoV-2 [33]. В умовах пандемії, коли критичною є потреба прийняття виважених рішень, фактор часу набув надважливого значення. Людство опинилось перед викликом настійної необхідності проведення жорстких обмежувальних протиепідемічних заходів, які призведуть до значних економічних втрат. Та вже зрозуміло, що пандемія коронавірусної COVID-19 інфекції буде мати не тільки важкі економічні наслідки. Її актуальність вийшла далеко за межі суто медико-соціальної актуальності. Експерти схиляються до думки, що, набувши надважливого медико-соціального значення, вона потенційно здатна призвести до глибинних змін суспільної свідомості в планетарному масштабі, а отже, й суттєво пришвидшити організаційну трансформацію нашого громадського життя.

Фундаментальна важливість взаємодії людини з довкіллям ґрунтовно викладена в унікальній науковій праці американського еволюційного біолога Джаред Даймонда «Зброя, мікроби і сталь» [34]. Цей світовий науковий бестселер у вигляді вдалої аналітики сміливої наукової розвідки швидко розійшовся багатомільйонними накладами. У ній на основі масштабних міжконтинентальних порівнянь і залучення широкого спектра даних новітніх досягнень історії, біології, епідеміології, лінгвістики, археології, біоекології, біогеографії та палеонтології Джаред Даймонд робить головний висновок свого дослідження: у тисячолітньому вимірі саме екологія довкілля має фундаментально первинно-визначальний вплив на всі параметри нашого буття. І цей висновок зовсім не суперечить, а навпаки, надає розуміння меж та можливостей реалізації вже загально визначених біологічно-економічно-суспільних закономірностей розвитку цивілізації — наприклад, так чудово визначеної ролі інституціоналізму у фундаментальній праці Дарон Аджемоглу та Джеймса Робінсона «Чому нації занепадають. Походження влади, багатства і бідності» [35]. Д. Даймонд науково обґрунтовано та переконливо стверджує основне — сам формат реалізації біологічно-економічно-суспільних закономірностей розвитку цивілізації є первинно визначеним екологією довкілля. І в нашій нинішній ситуації особливо тривожними є звіти Міжнародної групи вчених щодо зміни клімату на нашій планеті в останні десятиріччя [36-38].

Поява протягом двох останніх десятиріч трьох видів високопатогенних бетакоронавірусів людини викликала цілу зливу і конспіративних версій про спроби їх застосування як біологічної зброї. Спектр дуже широкий: від фейкових інсинуацій про розробки США в Українському науково-технологічному центрі (УНТЦ/STCU) високовірулентних штамів патогенів [39] аж до факту занепокоєння щодо вибуху 16 вересня 2019 року в науковому центрі вірусології «Вектор» у РФ поблизу Ново-сібірська [40]. Зрештою й розвідувальні служби США, Великобританії, Австралії, Нової Зеландії та Канади 3 травня 2020 року оприлюднили спільну доповідь, в якій йдеться про відповідальність КНР за поширення коронавірусу SARS-CoV-2 і навіть можливий витік такого з інституту вірусології у Вухані [41]. Безперечно, світова спільнота повинна отримати конкретну відповідь на всі питання, пов'язані із цими підозрами. До того ж винні (незалежно чи це в причетності до злочинного створення біологічної зброї, чи поширенні ганебних фальсифікацій) повинні невідворотно понести належну відповідальність. Для цього, власне, платники податків й оплачують діяльність своїх національних служб безпеки та Інтерполу — між іншим, другої (після ООН) за розміром міжнародної міжурядової організації.

Так воно чи інакше, але ж зрозуміло, що і забруднення довкілля виробничими відходами, і неконтрольоване створення «мутантних лабораторних патогенів» є результатом безвідповідального змінення людиною біосфери нашої планети. Рано чи пізно, але все це неминуче призведе до катастрофічних екологічних зрушень у довкіллі. Тож виборці, обираючи своїх очільників, повинні бути вимогливими не тільки щодо наявності в їх передвиборчих зобов'язаннях модерних екологічних програм, але й дієво контролювати їх виконання. Безглуздою є підтримка претендентів, які планують покращення добробуту суспільства за рахунок ігнорування Паризької кліматичної угоди², положення якої і безпосередньо спрямовані на стримування зростання глобальної середньої температури відносно доіндустріальної епохи більше ніж на 2 °C [42]. Ніхто навіть не може належно передбачити, до яких змін довкілля це може призвести. Країною, яка нині найбільше забруднює атмосферу, поки що залишається Китай. І саме позиція Пекіна тривалий час й гальмувала підписання кліматичної угоди. Побоюючись завдати шкоди зростанню своєї економіки, китайські урядовці довго відмовлялися скорочувати викиди. Та, зрештою, Китай все ж погодився виконувати зобов'язання Паризької угоди. Але у 2019 році вже президент США Дональд Трамп безкомпромісно заявив, що США виходять із Паризької угоди. Правда, якщо це й станеться, то процес виходу США з кліматичного договору буде тривалим. Сполучені Штати все ж ратифікували Паризьку угоду, і вона набула чинності — тож вони будуть виконувати її вимоги принаймні до завершення процедури виходу. Проте Росія та Туреччина ще так і не ратифікували цю кліматичну угоду. І, м'яко кажучи, дуже дивна ситуація, коли ресурси для розробки та створення новітньої зброї масового знищення (серед неї і бактеріологічної) є, а на заходи щодо збереження довкілля свого існування немає. А тим часом ми всі є не тільки свідками але й безпосередніми учасниками стрімкої трансформації біосфери в ноосферу. Своїм інтелектом людина безкомпромісно творить новий життєвий простір — ноосферу (біотехносферу). Та кожна нова подія в бурхливій експансії науково-технічної революції повертає нас до вчення і застережень першого президента Національної академії наук України (УАН) Володимира Івановича Вернадського про біосферу [43]. Невипадково його монографію «Біосфера», вперше видану ще в 1926 році [44, 45],

тільки в 90-х роках чотири рази перевидували в Європі та США. Академік В.І. Вернадський про-рочо стверджував, що інтелектом людина змінює довкілля, і майбутнє цього світу залежить від продуктів її інтелектуальної діяльності. Homo sapiens брутально втрутився в захисні механізми природи, бездумно перешкоджає її процесам саморегулювання. Щоб вижити, людство повинно встановити «нові правила гри». Відтак життєво необхідним є прийняття «Конституції ноетики» і неухильне її виконання [46, 47]. Можновладцям та політикам потрібно зрозуміти, що якщо їх позиція буде реалістичною і спрямованою на збереження екології довкілля, то й не потрібно буде перед виборами для виправдання шукати винних серед міжнародних організацій і шантажувати світову спільноту припиненням фінансування ВООЗ, виходом із Паризької кліматичної угоди і т.п. Водночас щодо авторитарних та тоталітарних режимів, то тут ситуація безвихідна — за відсутності інституту демократичних виборів у них взагалі немає потреби шукати порозуміння зі світовим співтовариством щодо збереження екології довкілля.

Тим часом пандемія COVID-19 вже засвідчила, що відсутність належної опіки про довкілля неминуче призведе насамперед до надважких економічних втрат. І за оцінкою експертів Світового банку, сьогоднішня пандемія може стати реальним шоком для світової економіки та спричинити економічні збитки щонайменше на рівні 5% світового ВВП (а це понад 3 трильйони доларів США) [48]. А загалом треба зрозуміти, що в кінцевому результаті неналежна опіка екологією довкілля — це шлях до невблаганної глобальної цивілізаційної катастрофи. Тож питання про те, чи може собі дозволити людство байдуже споглядати останні два десятиріччя за зміною клімату та, зокрема, конкретним зростанням патогенності роду бетакоронавірусів, що вже призвели до трьох епідемій, є суто риторичним.

А який же конкретний український контекст проблеми пандемії COVID-19? В умовах пандемії спостерігаємо загострення всіх хронічних проблем, що породжені нашою бездержавністю протягом тривалого часу. За цього знаковими серед усіх суспільних потреб є аспекти організаційного та економічного забезпечення медичної галузі, відношення до медичної спільноти загалом. Цинічна злодійкуватість тих, хто за декілька тижнів до введення в Україні карантину вивіз за кордон стратегічні запаси засобів санітарного захисту, безпосередньо вимагає конкретної кримінальної відповідальності, а безпорадність влади щодо цього вражає. Її неспроможність забезпечити невідкладне здійснення діагностичних тестів та обсервацію осіб, що перетинають кордон, глибоко розчаровує. Нездатність в умовах

² Паризька угода (фр. *L'accord de Paris*) — прийнята в Парижі 12 грудня 2015 року консенсусом 195 країн угода в рамках Рамкової конвенції ООН про зміну клімату (UNFCCC) щодо регулювання заходів зі зменшення викидів діоксиду вуглецю з 2020 року. Паризька хартія має прийти на зміну Кіотському протоколу щодо зменшення темпів глобального потепління. У липні 2016 року 177 держав ООН підписали цю історичну кліматичну угоду.

карантину вчасно виплатити обіцяну зарплату, забезпечити хоча б безпечні умови праці медичних працівників і створити належні можливості для роботи вітчизняних наукових центрів над розробкою адекватних до нашої ситуації підходів до боротьби із COVID-19 позбавляє оптимізму. Були вражені та вдячні за відвертість, коли під тиском обставин критичної ситуації керівники МОЗ визнали неготовність вітчизняної медичної галузі до викликів пандемії COVID-19. Водночас українською спільнотою позитивно та з розумінням було сприйнято запровадження владою карантину й проведення вкрай необхідних суворих епідеміологічних заходів. Історично закладена в українському суспільстві традиція до самоорганізації в критичних ситуаціях оперативно реалізувалася в потужному волонтерському русі. А українські вчені, давно обділені опікою влади та її належною й економічно виваженою регуляторною політикою, зяття продовжують працювати. У цей важкий час вони результатами своєї самовідданої праці намагаються сприяти контролю ситуації з пандемією інфекції COVID-19. Освітній процес на IT-платформі «Аксемедін» [49] та онлайн навчальні курси Національного медичного університету імені О.О. Богомольця [50] дозволили оперативно долати інформаційний дефіцит щодо досвіду світового співтовариства з актуальних питань пандемії COVID-19. Та за цього виникають серйозні питання щодо неспроможності вітчизняних державних регуляторних органів у сприянні визначенню меж та можливостей, а отже, і застосування вже наявних розробок та впровадження українських вчених в умовах пандемії.

У світі є загально визнаною критична ситуація щодо відсутності етіотропних та й ефективних патогенетичних засобів проти SARS-CoV-2. Тож повсюдно йде невідкладний кипучий пошук саме таких середників серед уже відомих лікарських засобів. Паралельно науковці активно працюють над розробкою вакцин. Але процес розробки якісної вакцини вимагає належного часу. Тривалість та ефективність сформованого нею можливого імунного захисту від COVID-19 є непрогнозованою й потребує вивчення, а потреба в проведенні вакцинації за таких високих темпів інфікування також викликає питання. Адже після епідемії SARS-CoV спричинених його інфікуванням випадків респіраторного синдрому після 2004 року не було зареєстровано. Таким чином, у реаліях пандемії COVID-19 здійснюється оптимально можливе симптоматичне лікування та продовжується активний пошук серед наявних медикаментозних засобів тих, що мають оптимально передбачувану етіопатогенетичну ефективність. При цьому 13 березня 2020 року Всесвітня організація

охорони здоров'я цілком обґрунтовано визнала те, що обмежені нерандомізовані дослідження, які базуються на спостереженні, не можуть дати нам вичерпної відповіді на ті питання, яких ми потребуємо [51]. Але ситуація критична, і в ній потрібно активно працювати. По суті, ми всі беремо участь в експерименті, а завдання полягає в тому, щоб у пілотних спостереженнях були зважено задіяні всі потенційно перспективні підходи протидії пандемії COVID-19. І, згідно з тими ж рекомендаціями ВООЗ [51], якщо проведення рандомізованого контрольованого дослідження не є можливим, то використання дослідних лікарських засобів може тимчасово проводитись згідно з Monitored Emergency Use of Unregistered Interventions Framework (MEURI).

Першими результатами своєї боротьби за життя пацієнтів, які інфікувались SARS-CoV-2 та отримали важкі ураження легень, добродійно поділились зі світом китайські автори [52]. Редакція «Української правди», друкуючи в перекладі їх посібник-монографію [53], зазначає: «У довіднику викладено досвід щоденної роботи лікарів Першої клінічної лікарні Медичного факультету університету Чжецзян (FANZU). За 50 днів роботи жоден співробітник лікарні не був інфікований, не було випадків неправильного діагнозу або смерті пацієнтів» [54]. Під керівництвом головного редактора посібника професора LIANG Tingbo численний авторський колектив всебічно виклав по розділах власний досвід лікування інфекції COVID-19, її діагностики та лікування, а також особливостей догляду за хворими. А в додатку подано конкретні рекомендації щодо режиму ведення пацієнтів із легкою, середньою та важкою формами COVID-19. Медикаментозне лікування чітко диференціюється залежно від важкості перебігу COVID-19. За легкої форми перебігу китайські автори успішно застосовували комбіновану терапію — лопінавір/ритонавір по 2 таблетки перорально кожні 12 годин, арбідол у таблетках по 200 мг перорально тричі на день та впрокування спрею інтерферону три рази на день. За середньої важкості інфекції COVID-19 до вищевказаної медикаментозної терапії додається муколітична терапія шляхом внутрішньовенних вливань 30 мг амброксолу на фізіологічному розчині двічі на добу, а за важкої ще й один раз на день внутрішньовенно вводиться імуноглобулін 20 г. Також включається в комбіновану терапію метилпреднізолон 40 мг під прикриттям перорального прийому 40 мг пантопразолу та 1 таблетки антацидного засобу калтрейту (кальцію карбонату). Оскільки COVID-19 є захворюванням вірусної етіології, то китайські інтерністи рекомендують не застосовувати антибіотики у «легких або звичайних» пацієнтів для запобігання бактеріальній інфекції. Згідно з їхнім досвідом, антибіотики доцільно застосовувати в пацієнтів, що мають значні ураження легень,

надлишок бронхіального секрету, а також в анамнезі хронічні захворювання дихальних шляхів із колонізацією збудника в нижніх дихальних шляхах чи в тих, хто приймає глюкокортикоїди.

Таким чином, стратегічним напрямком лікування пацієнтів, інфікованих SARS-CoV-2, інтерністами Першої клінічної лікарні медичного факультету університету Чжецзян визначено протівірусну та імунomodуючу терапію, а також застосування інтерферонів. При ураженні епітелію слизової оболонки верхніх дихальних шляхів обов'язковим є приєднання муколітичної терапії, а за прогресуючого ураження легеневої паренхіми — антибіотико- та імунотерапії, гормональних препаратів. Останні обов'язково застосовуються на тлі пригнічення секреції соляної кислоти та вживання антацидів. При ускладненому перебігу та супутній фоновій патології китайські лікарі за показаннями застосовували антибіотики, антигіпоксемічну й протишокову терапію, а також плазму реконвалесцентів COVID-19, підтримку балансу кишкової мікробіоти, психологічне втручання тощо. А в подальшому, вже в лютому 2020 року в Китаї для лікування COVID-19 був успішно застосований протівірусний препарат фавіпіравір [55, 56]. У клінічних випробуваннях у Вухань і Шеньчжені взяли участь 340 пацієнтів [57, 58]. Хворі, які приймали фавіпіравір, одужали за 4 доби, а ті, які не приймали, — за 11 діб [58]. Показовим є те, що китайські колеги запропонували класифікацію захворювання COVID-19 і його лікування з позицій традиційної китайської медицини [53]. Ось це і є добродійна готовність ділитись своїм історично складеним традиційним досвідом та національними досягненнями зі світовим співтовариством.

Окремо зазначимо, що для української дійсності, де маємо такий шалений рівень ураження медичних працівників COVID-19, досвід китайської університетської клініки (в якій не постраждав жоден працівник!) є унікально повчальним. Адже медики в зоні особливого ризику, а за рівня інфікування медичного персоналу, який маємо в наших нинішніх реаліях, може й виникнути ситуація, що отримаємо такий дефіцит працівників у системі охорони здоров'я, за якого її функціонування стане неможливим. Отже, викладене китайськими колегами в першій частині монографії щодо управління зоною ізоляції, персонального захисту медичних співробітників та цифрового забезпечення контролю епідемії є дуже важливим. У госпітальних протоколах посібника детально викладено порядок одягнення й зняття персонального захисного одягу, процедури дезінфекції зон ізоляції та обладнання перед роботою з пацієнтами, ураженими COVID-19. Потрібно зауважити й те, що заходам епідеміологічної безпеки надається виключно важливе значення загалом у всіх рекомендаціях щодо COVID-19. Усі настанови — власне ВООЗ та

національні протоколи (The First Affiliated Hospital, Zhejiang University School of Medicine, Китай; Center of Evidence-Based Medicine, Oxford, UK; King's College Hospital, London, UK; Beth Israel Deaconess Medical Center; Harvard Medical School, Boston, USA; SickKids Hospital, Toronto, Canada; Посібник з профілактики та лікування COVID-19 та протокол «Надання медичної допомоги для лікування коронавірусної хвороби COVID-19» у редакції наказу Міністерства охорони здоров'я України від 10 квітня 2020 року № 852) пронизані термінами «ізоляція», «попередження та контроль інфекції», «засоби індивідуального захисту» тощо.

За прогнозами, в Україні госпіталізації потребуватимуть до 15% пацієнтів, у тому числі тяжкий і критичний перебіг очікується в 5% випадків [59]. У наших реаліях діють «Стандарт екстреної медичної допомоги «Коронавірусна хвороба (COVID-19)» [60] та «Стандарти медичної допомоги «Коронавірусна хвороба (COVID-19)» [61], затверджені Наказом МОЗ України від 28.03.2020 № 722 «Організація надання медичної допомоги хворим на коронавірусну хворобу (COVID-19)» [62], і протокол «Надання медичної допомоги для лікування коронавірусної хвороби (COVID-19)» [59], затверджений Наказом МОЗ України від 02.04.2020 № 762 [63], але в редакції Наказу Міністерства охорони здоров'я України від 10 квітня 2020 року № 852 [64]. Він регламентує діяльність системи охорони здоров'я відповідно до Закону України від 30 березня 2020 року № 539-IX «Про внесення змін до деяких законів України щодо забезпечення лікування коронавірусної хвороби (COVID-19)» [65]. На підставі ретельно врахованого та систематизованого світового досвіду авторським колективом протоколу «Надання медичної допомоги для лікування коронавірусної хвороби (COVID-19)», «Стандартів медичної допомоги «COVID-19» та «Посібника з профілактики та лікування COVID-19» запропоновано національні рекомендації щодо боротьби з пандемією коронавірусу SARS-CoV-2. Рекомендації щодо санітарно-епідеміологічних аспектів є вичерпними та дієвими. І тут справа фактично тільки за їх належним організаційним і матеріальним забезпеченням. Виконання ж рекомендацій щодо діагностики інфікування коронавірусом SARS-CoV-2, окрім проблем із матеріальним забезпеченням, має не зовсім до кінця визначену методологічну складову. Процес лікування пацієнтів із COVID-19 визначається в протоколі як «реалізація порядку призначення та застосування лікарських засобів для лікування груп пацієнтів із підтвердженою коронавірусною хворобою (COVID-19) при середньотяжкому, тяжкому, критичному перебігу» [59]. В «Основній частині» затвердженого протоколу (див. табл. 2) конкретно визначено порядок призначення та моніторингу

Таблиця 2. Лікування пацієнтів дорослого віку [із Протоколу «Надання медичної допомоги для лікування коронавірусної хвороби (COVID-19)», затвердженого Наказом МОЗ України № 762 від 02 квітня 2020 року (у редакції наказу Міністерства охорони здоров'я України від 10 квітня 2020 року № 852)]

Ступінь тяжкості	Лікувальні заходи	Протипоказання
Підтверджений COVID-19: захворювання середнього ступеня тяжкості, пацієнт належить до групи ризику тяжкого і критичного перебігу	Розгляньте початок лікування гідроксихлорохіном, якщо немає протипоказань: 400 мг при підозрі/діагнозі; 400 мг через 12 годин; надалі 200 мг двічі на день до 5 днів. Зверніть увагу: припиніть лікування гідроксихлорохіном, якщо спостереження за пацієнтом буде продовжуватися вдома. Якщо немає гідроксихлорохіну, розгляньте можливість застосування препаратів на основі хлорохіну 600 мг (10 мг/кг) при діагнозі та 300 мг (5 мг/кг) через 12 годин, надалі 300 мг (5 мг/кг) двічі на день до 5 днів або хлорохін фосфат 1000 мг при діагнозі та 500 мг через 12 годин, надалі 300 мг двічі на день до 5 днів. Або розглянути: фавіпіравір 1-й день 1600 мг, потім 2-3 рази на день 600 мг на добу протягом 5-14 днів. У випадку погіршення стану пацієнта, при загрозі тяжкого перебігу та швидкого прогресування захворювання: лейкопенія та/або лімфопенія в загальному аналізі крові; підвищений рівень С-реактивного білка; підвищений рівень ІЛ-6, ІЛ-2 розглянути призначення тоцилізумабу 4-6 мг/кг, рекомендована доза — 400 мг, введення дози впродовж 1 години на 100 мл 0,9% фізіологічного розчину. У разі потреби — повторно через 12 год. Максимальна курсова доза — 3 введення (у середньому на пацієнта — 3 флакони по 400 мг/20 мл).	Протипоказання: відома алергічна реакція на лікарський засіб. Застереження: інтервал QTc>500 мсек; гіпокаліємія; взаємодія лікарських засобів, відповідно до інструкції для медичного застосування. Можлива взаємодія гідроксихлорохіну, імовірно, така сама, як у хлорохіну; відома недостатність глюкозо-6-фосфат дегідрогенази; важка міастенія; порфірія; патологія сітківки; епілепсія; неконтрольований діабет. Зверніть увагу: вагітність не є протипоказанням як така (великий досвід безпечного застосування хлорохіну); див. співвідношення користь/ризик. Зверніть увагу: з обережністю використовуйте при ураженні нирок з урахуванням недостатності даних фармакокінетики; зберігайте таку ж навантажувальну дозу як 1-го дня, але зменшіть дози на 2-5 дні до 50%, якщо швидкість клубочкової фільтрації 10-30 мл/хв, і до 25% — якщо швидкість клубочкової фільтрації <10 мл/хв або застосовується діаліз (дуже слабкі докази). Зверніть увагу: виконуйте ЕКГ щодня, якщо початковий QTc 450-500 мсек та біохімічний аналіз крові (включаючи рівень калію) відповідно до основного захворювання. Якщо можливо, уникайте хінолонів та макролідів або ретельно контролюйте рівень QT, якщо ці антибіотики потрібні.
Підтверджений COVID-19. Тяжкий перебіг ≥1 з наступного: частота дихання ≥30/хв (дорослі); ≥40/хв (діти <5). Насичення киснем крові ≤93%; співвідношення PaO ₂ /FiO ₂ <300. Інфільтрати в легенях >50% легеневого поля протягом 24-48 год	Оптимальна підтримуюча терапія в лікарняній палаті (або реанімаційному відділенні). Забезпечте O ₂ . Ретельно розгляньте застосування антибіотиків або протигрибкових засобів відповідно до локальної епідеміології. Розгляньте початок лікування гідроксихлорохіном, якщо немає протипоказань, 400 мг при діагнозі; 400 мг через 12 годин; надалі 200 мг двічі на день до 5 днів. Зверніть увагу: якщо немає гідроксихлорохіну, розгляньте можливість застосування препаратів на основі хлорохіну 600 мг (10 мг/кг) при діагнозі та 300 мг (5 мг/кг) через 12 годин, надалі 300 мг (5 мг/кг) двічі на день до 5 днів або хлорохіну фосфат 1000 мг при діагнозі та 500 мг через 12 годин, надалі 300 мг двічі на день до 5 днів. Розгляньте застосування лопінавір/ритонавір* 400/100 мг (2 таблетки по 200/50 мг) двічі на день протягом 14 днів як другий варіант вибору, лише якщо гідроксихлорохін/хлорохін протипоказані та за умови, що він може застосовуватись протягом 10 днів після початку симптомів (перевірте також взаємодію лікарських засобів); або в дітей вагою <10 кг (після консультації інфекціоніста). Або розглянути: фавіпіравір 1-й день 1600 мг, потім 2-3 рази на день 600 мг на добу протягом 5-14 днів. У випадку погіршення стану пацієнта, при загрозі тяжкого перебігу та швидкого прогресування захворювання: лейкопенія та/або лімфопенія — у загальному аналізі крові; підвищений рівень С-реактивного білка; підвищений рівень ІЛ-6, ІЛ-2. Розглянути призначення тоцилізумабу 4-6 мг/кг, рекомендована доза — 400 мг, введення дози впродовж 1 години на 100 мл 0,9% фізіологічного розчину. У разі потреби — повторно через 12 год. Максимальна курсова доза — 3 введення (у середньому на пацієнта — 3 флакони по 400 мг/20 мл).	Протипоказання: відома алергічна реакція на лікарський засіб. Застереження: інтервал QTc>500 мсек; гіпокаліємія; взаємодія лікарських засобів, відповідно до інструкції для медичного застосування. Можлива взаємодія гідроксихлорохіну, імовірно, така сама, як у хлорохіну; відома недостатність глюкозо-6-фосфат дегідрогенази; важка міастенія; порфірія; патологія сітківки; епілепсія; неконтрольований діабет. Зверніть увагу: вагітність не є протипоказанням як така (великий досвід безпечного застосування хлорохіну); див. співвідношення користь/ризик. Зверніть увагу: з обережністю використовуйте при ураженні нирок з урахуванням недостатності даних фармакокінетики; зберігайте таку ж навантажувальну дозу, як 1-го дня, але зменшіть дози на 2-5 дні до 50%, якщо швидкість клубочкової фільтрації 10-30 мл/хв, і до 25% — якщо швидкість клубочкової фільтрації <10 мл/хв або застосовується діаліз (дуже слабкі докази). Зверніть увагу: виконуйте ЕКГ щодня, якщо початковий QTc 450-500 мсек та біохімічний аналіз крові (включаючи рівень калію) відповідно до основного захворювання. Якщо можливо, уникайте хінолонів та макролідів або ретельно контролюйте рівень QT, якщо ці антибіотики потрібні.

Продовження таблиці 2

Ступінь тяжкості	Лікувальні заходи	Протипоказання
Підтверджений COVID-19. Критичне захворювання ≥ 1 з наступного: гострий респіраторний дистрес-синдром; сепсис; змінена свідомість; поліорганна недостатність.	Оптимальна підтримуюча терапія у відділенні інтенсивної терапії. Механічна вентиляція. Спеціальна профілактика та лікування гострого респіраторного дистрес-синдрому. Відстеження вторинних бактеріальних та опортуністичних інфекцій (<i>Aspergillus</i>). Запобігання подальшому фіброзу легень. Ремдесивір** (тільки в умовах клінічного дослідження): ударна доза — 200 мг (в/в, протягом 30 хв); 100 мг один раз на день від 2 до 10 днів. Якщо ремдесивір відсутній: розгляньте можливість застосування гідроксихлорохіну, хлорохіну при тому ж дозуванні та моніторингу, як вище; замініть ремдесивіром, якщо з'явиться. Гідроксихлорохін, хлорохін з обережністю застосовувати при нирковій/печінковій/серцевій недостатності. Або розглянути: фавіпіравір 1-й день 1600 мг, потім 2-3 рази на день 600 мг на добу протягом 5-14 днів. Розглянути призначення тоцилізумабу пацієнтам із групи ризику (визначених у Наказі МОЗ № 722 від 28.03.2020 р.) при загрозі тяжкого перебігу та швидкого прогресування захворювання: лейкопенія та/або лімфопенія в загальному аналізі крові; підвищений рівень С-реактивного білка; підвищений рівень ІЛ-6, ІЛ-2. Тоцилізумаб 4-6 мг/кг, рекомендована доза — 400 мг, введення дози впродовж 1 години на 100 мл 0,9% фізіологічного розчину. У разі потреби — повторно через 12 год. Максимальна курсова доза — 3 введення (у середньому на пацієнта — 3 флакони по 400 мг/20 мл)	Усе ще існує обмежена інформація щодо взаємодії лікарських засобів. Оцінку користь/ризик слід проводити індивідуально. Рекомендовано ретельний моніторинг токсичності ремдесивіру або зменшеної ефективності супутнього препарату. Перевірте взаємодію з іншими лікарськими засобами.

*Станом на 31.03.2020 наявні публікації щодо відсутності переваг ефективності застосування зазначеного лікарського засобу, порівняно із підтримуючою терапією.

**Тільки в умовах клінічного дослідження.

протипоказань лікарських препаратів. Також чітко означено контроль за виникненням протипоказань при застосуванні медикаментозних засобів із передбачуваним етіопатогенетичним спрямуванням (гідроксихлорохін, хлорохін, фавіпіравір, лопінавір/ритонавір, тоцилізумаб і ремдесивір). Перераховані препарати вже застосовуються в лікуванні різних захворювань. Фавіпіравір показав протівірусну активність проти лабораторних штамів вірусів грипу типу А (включаючи свинячий і пташиний різновиди) й типу В [66]. Ремдесивір відомий як етіотропний засіб щодо вірусу Ебола [67], а лопінавір/ритонавір — ВІЛу [68].

Як зазначалось вище, протівірусні препарати фавіпіравір і лопінавір/ритонавір вже з певним успіхом застосовувались китайськими інтерністами й у лікуванні COVID-19 [53, 55, 56]. Гідроксихлорохін і хлорохін мають етіотропну дію щодо малярійного плазмодію, а також вони, як і тоцилізумаб, застосовуються в патогенетичній терапії ревматоїдного артриту та інших ревматологічних захворювань [69, 70]. Протоколом чітко визначено порядок їх застосування у випадку загрози розвитку при COVID-19 захворюванні цитокінового шторму та поліорганних уражень. Зазначимо, щодо їх ефективності відносно COVID-19 тривають тільки оціночні дослідження. На жаль, усі ці препарати мають чисельні протипоказання до застосування та побічні ефекти. Фармакоекономічні характеристики цих засобів іноземного виробництва викликають обґрунтовані сумніви щодо самих можливостей належного забезпечення ними потреб у період епідемії пацієнтів у реаліях дефіциту українського державного бюджету.

Звертає на себе увагу й те, що в національному протоколі відсутні рекомендації відносно пацієнтів із легким перебігом. Очевидно, тут просто передбачається виконання визначених міжнародним консенсусом рекомендацій. І Настановою ВООЗ щодо COVID-19 від 13.03.2020 р. [51] чітко визначено: «Пацієнти з легкою формою хвороби не потребують лікарського втручання; але для стримування передачі вірусу необхідна їх ізоляція, яка залежить від національної стратегії та ресурсів». Їм рекомендовано надавати тільки «поради щодо симптоматичного лікування, як-то антипіретики при гарячці». Проте, на думку китайських експертів, саме рання протівірусна терапія здатна зменшити частоту важких і критичних випадків [52]. Зрештою, такий підхід є логічним, а ефективна протівірусна терапія могла би стати дієвим вирішенням проблем пандемії коронавірусу SARS-CoV-2. І у «Локальному протоколі надання медичної допомоги хворим на COVID-19» ДУ «Інститут епідеміології та інфекційних хвороб ім. Л.В. Громашевського НАМН України» [71] рекомендується застосовувати вітчизняний протівірусний препарат Протефлазід, починаючи із субклінічної та легкої форми перорально по 20 крапель 3 рази на день до 28 діб. У міру наростання важкості COVID-19 дозування Протефлазиду в його комплексній терапії може суттєво збільшуватися і застосовуватись як перорально, так і в небулайзерних інгаляціях і мікроклізмах. Ці рекомендації ґрунтуються на багаторічному клінічному досвіді успішного застосування із 2001 року вітчизняного лікарського препарату Протефлазід® та результатах, здійснених у ДУ

«Інститут епідеміології та інфекційних хвороб ім. Л.В. Громашевського НАМН України» (ДУ ІЕІХ НАМНУ), експериментальних досліджень [72]. У лабораторії експериментальної хіміотерапії вірусних інфекцій цього наукового закладу під керівництвом професора С.Л. Рибалко встановлено виражену здатність біологічно активних субстанцій препарату Протефлазид інгібувати головну протеазу коронавірусу 2019-nCoV [73]. А саме ця протеаза розщеплює довгі амінокислотні ланцюжки на більш короткі, з яких, власне, потім і синтезуються вірусні білки. Якщо заблокувати роботу головної протеази, то вірус не зможе розмножуватися. Власні ж протеази людини розрізають інші амінокислотні послідовності, тому інгібітор вірусного білка не здатний порушити їхню роботу.

Нещодавно групою німецьких учених³ [74] уточнено механізми інфікування вірусом SARS-CoV-2 клітин макроорганізму, а також розглянуто потенційні можливості блокування цього процесу. Дослідниками продемонстровано, що внутрішньоклітинна пенетрація SARS-CoV-2 відбувається за наявності присутньої в організмі людини протеази TMPRSS2. На думку німецьких дослідників, саме тому зазначена протеаза є потенційно перспективною мішенню терапевтичного впливу. Нині в Японії в офіційному переліку терапевтичних препаратів, що застосовуються в комплексному лікуванні пацієнтів із панкреатитом, зареєстровано лікарський засіб камостат мезилату. Клінічними спостереженнями встановлено його здатність блокувати активність протеолітичного ферменту TMPRSS2. Учені провели експериментальні дослідження щодо застосування зазначеного лікарського засобу для попередження інфікування альвеолоцитів SARS-CoV-2. Отримані ними попередні результати свідчать про те, що камостат мезилату може запобігати розвитку COVID-19. Однак практична реалізація цих висновків наразі потребує організації системних клінічних досліджень із метою прогнозування можливих переваг і ризиків, пов'язаних з ефективністю та безпекою призначення активної сполуки саме пацієнтам, інфікованим SARS-CoV-2. Тим часом клінічними дослідженнями китайських дослідників вже засвідчено ефективність за COVID-19 комбінованої терапії інгібіторами вірусних протеаз (препаратами лопінавір/ритонавір) [75] та застосування інгібітора ДНК-залежної РНК-полімерази — препарату

фавіпіравіру [55-57]. Відзначимо, що до лопінавіру чутливі тільки протеази вірусів ВІЛ-1 та ВІЛ-2, а такі людини є нечутливими. До ритонавіру чутливі як протеази вірусів ВІЛ-1 та ВІЛ-2, так і частково людини. Тобто за їх комбінованої дії важливим є те, що ритонавір інгібує опосередкований ізoferментом CYP3A людини метаболізм лопінавіру в печінці. Відтак концентрація лопінавіру в плазмі крові суттєво підвищується. Фавіпіравір селективно пригнічує різновид ферментів — ДНК-залежні РНК-полімерази, але не здатний інгібувати синтез РНК та ДНК у клітинах ссавців [76]. Тут потрібно зазначити те, що лопінавір/ритонавір і фавіпіравір мають численні побічні дії й протипоказані при печінковій недостатності та підвищеній чутливості до компонентів препарату. За попередньою інформацією, в Україні йде активна підготовка до виробництва препарату авіган — генеричної форми японського противірусного засобу фавіпіравіру [77].

Чинними молекулярними речовинами активних фармацевтичних інгредієнтів вітчизняного препарату Протефлазид є флавоноїди та флавоноїди у вигляді комплексів трицину, апігеніну та лютеоліну. Згідно з літературними даними, відомо, що флавоноїд трицин є ефективним середником проти вірусу грипу, цитомегаловірусу й вірусу простого герпесу (Пат. Японії Р 2010-254649 А, Публ. 11.11.2010 р.; Пат. Японії Р 2006-265248 А, Публ. 05.10.2006 р.). Хімічно чисті аглікони трицину та його сполук у поєднанні зі сполуками апігеніну і/або лютеоліну можна отримати з рослинної сировини: листя бамбука (Bamboo leaves), Sasa, листя рису, диких злакових рослин сімейства Gramineae, родів Calamagrostis Adans і Deschampsia Beauv. Важливим є те, що противірусна дія рослинних агліконів трицину та його синтезованого аналога є загалом порівнюваною. Так, встановлено, що концентрація трицину, отриманого із Sasa albo-marginata, яка пригнічує на 50% розвиток цитомегаловірусної інфекції на клітинному рівні, становить понад 0,42 мкМ (або 0,139 мкг/мл) [78], а антивірусна дія синтетичного трицину щодо вірусу грипу А (H1N1) настає за концентрацій, рівних або більших за 3,3 мкМ (або 1,09 мкг/мл) [79]. При цьому потрібно мати на увазі те, що хімічно чисті флавоноїди швидко окислюються та є гідрофобними, тому їх використання обмежено суто сферою наукових досліджень на клітинному рівні [80]. Флавоноїдні сполуки трицину, апігеніну, лютеоліну та їх різноманітні комплекси на рівні цілісного організму залишаються гідрофільними, тож і їхнім різномолекулярним комплексним сполукам є властивою вища біодоступність та синергічна дія порівняно з їх окремими чистими субстанціями [81]. Результати експериментальних досліджень, що здійснені в ДУ ІЕІХ НАМНУ під керівництвом професора С.Л. Рибалко, конкретизують механізми прямої противірусної

³ Дослідження здійснено під керівництвом науковців відділу інфекційної біології Інституту вивчення приматів імені Лейбніца (Infection Biology Unit, Leibniz Institute for Primate Research), Німеччина, у співдружності з їх колегами з Німецького центру інфекційних досліджень (German Centre for Infection Research), Німеччина, Інституту вірусології Університету ветеринарної медицини в Ганновері (Institute of Virology, University of Veterinary Medicine Hannover), Німеччина, та Інституту Роберта Коха (Robert Koch Institute), Німеччина. Hoffmann M. SARS-CoV.2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor [Текст] / М. Hoffmann, Н. Kleine-Weber, S. Schroeder et al. — Cell. — Mar. 5. DOI: 10.1016/j.cell.2020.02.052.

дії Протефлазиду та Флавовіру й свідчать про передбачувану етіотропність щодо коронавірусу 2019-пCoV [72]. Привабливою є ситуація за якої блокування головної протеази вірусу дає надію на широкий спектр прямої противірусної дії цих препаратів — окрім коронавірусів, іще й на збудники грипу, ГРВІ, опортуністичних та ко-інфекцій із млявим перебігом.

Зрештою, ужинок наукових розробок українських учених і доробки вітчизняної фармацевтичної індустрії, що потенційно можуть бути доброчинними в умовах пандемії COVID-19, є вагомими та викликають повагу. І мова йде не про можливі перспективи медичного продукту чи теоретичні обґрунтування, а про реальні лікувальні засоби, які мають багаторічне серійне виробництво згідно з діючими нормативами. А за виділені Національною Академією Наук із власного бюджету 350 тис. грн в Інституті молекулярної біології і генетики НАН України виготовлено першу партію — 600 високоточних ПЛР тест-систем для діагностики COVID-19 [82]. Її передано в Житомирський обласний лабораторний центр МОЗ України та в Центр громадського здоров'я МОЗ України в м. Києві [83]. Завідувач відділу ензимології білкового синтезу Інституту Михайло Арсентійович Тукало заявляє про спроможність Інституту виготовляти 10-20 тисяч ПЛР-тестів за тиждень, а за умови належного фінансування ця цифра може сягнути й 50 тисяч [84]. Україна стала п'ятою країною у світі, вченим і медикам якої вдалося розробити власні імуноферментні тест-системи для визначення антитіл до коронавірусу в організмі людини [85]. Тест-системи для визначення антитіл класу IgG до COVID-19 (саме до білка NC, який найменше піддається мутаціям) Науково-виробничої компанії «Діапроф-Мед» дозволять встановити стан популяційного імунітету і, зрештою, допоможуть з'ясувати ефективність активно розроблюваних вакцин проти COVID-19.

Українські лікарі загальної практики в комплексному лікуванні ГРЗ та грипу вже давно успішно застосовують цілу низку вітчизняних препаратів. Останні давно засвідчили свою ефективність. Тож серед пацієнтів і практикуючих лікарів у період епідемічних спалахів ГРЗ та грипу особливою популярністю користуються препарати із противірусною дією Протефлазид та Флавовір [86, 87], антимікробний середник декаметоксин [88-90], індуктор ендогенного інтерферону тилурон [91] та нестероїдний протизапальний засіб — мефенамінова кислота (що, окрім активації продукції ендогенного інтерферону, має ще й протизапальну, жарознижувальну та знеболювальну дію [92, 93]), потужні вітчизняні сорбенти, в основі яких потужна дезінтоксикаційна дія колоїдного діоксиду кремнію (Поліфіт-Д 25 Г) [94-97], новітнє покоління ендогенних регенераторних біологічних

імуномодуючих середників [98] (ЕРБІСОЛ [99], ЕРБІСОЛ Екстра [100] та ЕРБІСОЛ® УЛЬТРА-фарм [101]). Індуктори ендогенного інтерферону є важливим засобом індивідуальної профілактики під час перебування у вогнищах епідспалахів і застосовуються в комплексній терапії ГРВІ та грипу [102, 103]. Декаметоксин має виражену противірусну дію щодо коронавірусу [104]. І це дозволяє за його комбінованого із колоїдним діоксидом кремнію застосування надійно здійснювати місцеву санацію ротоносоглотки. Потужна дезінтоксикаційна дія діоксиду кремнію при пероральному застосуванні забезпечує ефективну ліквідацію загальноінтоксикаційного синдрому. Також, у разі потреби, розчинами діоксиду кремнію та декаметоксину можна здійснювати дієву санітарну обробку та дезактивацію поверхонь. Ефективність застосування ербісолотерапії в комплексній терапії ГРВІ та профілактиці їх ускладнень забезпечується унікальним механізмом новітнього покоління ендогенних регенераторних біологічних імуномодуючих середників щодо корекції стану клітин макрофагального континууму та активацією еволюційно сформованих механізмів пошуку й усунення патологічних змін в органах із формуванням повноцінної імунної відповіді організму [105].

Лікаря загальної практики доводиться щорічно здійснювати свою практичну діяльність за сезонних перед-, пост-, а то й епідемічних спалахів ГРВІ та грипу [106]. На сьогодні відомо понад 350 вірусів, здатних викликати ГРВІ. Майже 90% населення щонайменше один раз на рік хворіє на одну із респіраторних інфекцій вірусної етіології. Переважно їх збудниками є представники 9 різних груп вірусів (грипу, парагрипу, респіраторно-синцитійний, аде-но-, пікорна-, корона-, рео-, ентеро- та герпесвіруси). Здійснення специфічної цілеспрямованої та щорічної вакцинопрофілактики дозволяє запобігти спалахам певних гострих респіраторних вірусних захворювань, що набули чи, за прогнозами, набудуть високої патогенності. Та в ситуації складної внутрішньовидової конкуренції серед вірусів, здатних спричиняти ГРВІ, специфічна вакцинація проти одних звільняє екологічну нішу для інших. Перераховані вище лікувальні властивості вітчизняних медичних препаратів серійного фармацевтичного виробництва дозволяють забезпечити протидію вірусній агресії на всіх етапах її реалізації. А патогенез зумовлених вірусами ГРВІ в цілому можна розділити на такі етапи:

- ураження чутливого епітелію; для частини ГРЗ існує певна вибірковість ураження верхніх дихальних шляхів (ВДШ), пов'язана з рецепторно-лігандними відносинами, що уможливорює клінічно припустити етіологію вірусного ГРЗ;
- розмноження вірусів в епітелії ВДШ і його ушкодження;

- генералізація процесу, вірусемія, ураження судинної стінки з розвитком вторинних процесів;
- формування системної клітинної імунної відповіді, стимулювання розвитку серологічного захисту;
- ліквідація інфекційного процесу, розвиток серологічного захисту, репаративні процеси відновлення.

Вітчизняні препарати Протефлазид і Флаво-вір, що мають у своєму складі комплекси сполук рослинних біофлавонів та флавонових глікозидів трицину, апігеніну та лютеоліну із доведеною противірусною дією, застосовуються в пацієнтів із пересторогами до застосування індукторів ендogenous інтерферону як для профілактики, так і лікування ГРВІ та грипу (по 10-20 крап. 1-3 рази на добу 2-3 тижні). Тилурон застосовують по 0,125 г один раз на тиждень для профілактики тривалістю до 6 тижнів, а для лікування — 1 таблетка на день після їди 2 дні поспіль, надалі через день по 1 таблетці 2-3 рази. Декаметоксин у складі комплексної терапії вірусних уражень глотки та гортані за місцевого застосування є належно ефективним. Нестероїдний протизапальний засіб мефенамінову кислоту в комплексній терапії пацієнтів із ГРВІ та грипом застосовують для активації продукції ендogenous інтерферону та купірування больового синдрому, а також як засіб із протизапальними та жарознижувальними властивостями. Тож, якщо належного ефекту від здійснюваної противірусної терапії та активації ендogenous інтерферону немає, пацієнт негайно переводиться на прийом мефенамінової кислоти кожні 6 годин. Її одноразова доза може бути від 0,125 до 0,5 г залежно від вираженості гіпертермії. Терапевтична ефективність тилуруну та нестероїдного протизапального засобу конкретно залежить від їх застосування в перші 36-48 годин. За вираженого інтоксикаційного синдрому перорально споживають розведені

у 200 мл кип'яченої та охолодженої води 1-2 столових ложки колоїдного діоксиду кремнію до 3 разів на добу. Застосування ендogenous регенераторних біологічних імуномодулюючих середників (вітчизняні препарати ЕРБІСОЛ®, ЕРБІСОЛ® Екстра та ЕРБІСОЛ® УЛЬТРАФарм) дає можливість практичному лікарю ефективно здійснювати корекцію імунорегуляторних і репаративно-регенераторних процесів. Ефективність застосування ербісолотерапії в комплексній терапії ГРВІ та грипу за розвитку імунодефіцитного стану, у разі загрози формування хронічної вірусної персистенції й виникнення ускладнень є клінічно значущою. Важливим є можливість її здійснення за потреби в режимах імунотерапії, імуномодуляції, репарації та гепато- й кардіоваскулярної протекції [107]. Цілком обґрунтованим є прогнозування за COVID-19 протективної дії ербісолотерапії щодо й цитокінового шторму.

Грип і ГРВІ є важливою проблемою практичної медицини. За хронічної персистенції вірусний патоген здатен на глибокому рівні модифікувати, а згодом і жорстко контролювати різні обмінні процеси в людському організмі, що призводить до формування певних метаболоімунopatологічних порушень. При цьому, за відсутності симптомів захворювання, у сироватці крові пацієнтів виявляють багаторазове зростання титру антитіл до цього збудника. Тож давно є закономірним питання до експертних державних інституцій України щодо визначення в національних протоколах конкретних схем і способу належного застосування хоча б кожного із вказаних вище вітчизняних медикаментозних середників. Вони давно успішно застосовуються в лікарській практиці. До того ж, враховуючи наявний досвід використання цих вітчизняних препаратів у комплексній терапії ГРВІ та грипу, логічно було б визначатись із прогнозованою доцільністю їх застосування і проти вірусної інфекції COVID-19.

Список використаної літератури

1. Geraghty Jim. The Comprehensive Timeline of China's COVID-19 Lies [Електронний ресурс] / Режим доступу: <https://www.nationalreview.com/the-morning-jolt/chinas-devastating-lies/>
2. Макарова Т.Е. Коронавирусная инфекция [Електронний ресурс] / Т.Е. Макарова // Режим доступу: <https://www.ipks.ru/info/zoj/koronavirus.php>
3. Китай офіційно підтвердив смерть лікаря, який попереджав про спалах коронавірусу [Електронний ресурс] / Режим доступу: https://dt.ua/WORLD/kitay-ofitsiyno-pidtvverdiv-smert-likarya-yakiy-poperedzhav-pro-spalah-koronavirusu-337874_.html
4. COVID-19 | SARS-CoV-2 Coronavirus Portal. Global Biodefense (en-US). Процитовано 2020-03-22 [Електронний ресурс] / Режим доступу: <https://globalbiodefense.com/novel-coronavirus-covid-19-portal/>
5. Phylogeny of SARS-like betacoronaviruses. nextstrain. Процитовано 18 January 2020 [Електронний ресурс] / Режим доступу: <https://nextstrain.org/groups/blab/sars-like-cov>
6. Peiris J.S. Clinical progression and viral load in a community outbreak of coronavirus-associated SARS pneumonia: a prospective study [Текст] / J.S. Peiris, C.M. Chu, V.C. Cheng, [et al.] // Lancet. — 2003. — 361. — P. 1767-1772.
7. Christian M.D. Severe acute respiratory syndrome [Текст] / M.D. Christian, S.M. Poutanen, M.R. Loutfy [et al.] // Clin. Infect. Dis. — 2004. — 38. — P. 1420-1427.
8. Mahony J.B. Molecular diagnosis of severe acute respiratory syndrome: the state of the art. [Текст] / J.B. Mahony, S. Richardson // J. Mol. Diagn. — 2005. — 7. — P. 551-559.

9. Pitsiou Georgia G. Severe acute respiratory syndrome (SARS) // *BMJ Best Practices*. — BMJ Publishing Group, 2020. — 17 March. (Узагальнення різних даних для фахівців) [Електронний ресурс] / G. Pitsiou Georgia, Kioumis P. Ioannis // Режим доступу: <https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/904/pdf/904/Severe%20acute%20respiratory%20syndrome%20%28SARS%29.pdf>
10. Про новий коронавірус (nCoV), виявлений у провінції Хубей, Китай / За матеріалами ВООЗ, Центру по контролю та профілактиці захворювань (CDC), МОЗ України, ЦГЗ МОЗ України [Електронний ресурс] / Режим доступу: <http://www.vin.gov.ua/departament-okhorony-zdorovia/23836-pro-novij-koronavirus-ncov-viyavlenij-u-provintsi-ki-hubej-kitaj>
11. Reference: De Groot R.J., et al. Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus (MERS-CoV): Announcement of the Coronavirus Study Group // *J. Virol.* Published ahead of print 15 May 2013. doi:10.1128/JVI.01244-13.
12. WHO MERS-CoV Global Summary and risk assessment. 5 December 2016 WHO/MERS/RA/16.1 [Електронний ресурс] / Режим доступу: https://www.who.int/docs/default-source/documents/health-topics/mers/mers-summary-5december2016.pdf?sfvrsn=f061dca9_1
13. Наименование заболевания, вызванного коронавирусом (COVID-19), и вирусного возбудителя. Всемирная организация здравоохранения. Глобальный веб-сайт [Електронний ресурс] / Режим доступу: [https://www.who.int/ru/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/technical-guidance/naming-the-coronavirus-disease-\(covid-2019\)-and-the-virus-that-causes-it](https://www.who.int/ru/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/technical-guidance/naming-the-coronavirus-disease-(covid-2019)-and-the-virus-that-causes-it)
14. SARS-CoV-2 [Електронний ресурс] / Режим доступу: https://uk.wikipedia.org/wiki/SARS-CoV-2#cite_note-13
15. ВООЗ офіційно оголосила пандемію коронавірусу [Електронний ресурс] / Режим доступу: https://zaxid.net/pandemiya_koronavirusa_ofitsijna_zayava_vooz_shho_take_pandemiya_n1499073
16. В Україні є перший хворий на коронавірус. [Електронний ресурс] / News Україна 03.03. 2020. Режим доступу: <https://www.bbc.com/ukrainian/news-51633732>
17. Постанова Кабінету Міністрів України «Про запобігання поширенню на території України коронавірусу COVID-19» № 211 від 11 березня 2020 року [Електронний ресурс] / Режим доступу: <https://www.kmu.gov.ua/npas/pro-zapobigannya-poshim110320rennyu-na-teritoriyi-ukrayini-koronavirusu-covid-19>
18. Дзюблик І.В. Нові коронавіруси людини та захворювання органів дихання [Текст] / І.В. Дзюблик, О.В. Кукало // Український пульмонологічний журнал. — 2015. — № 4. — С. 53-59. [Електронний ресурс] / Режим доступу: <http://www.ifp.kiev.ua/doc/journals/upj/15/pdf15-4/53.pdf>
19. Knapp Alex. Secret history of first coronaviruses. *Forbes Staff* [Електронний ресурс] / Alex Knapp // Режим доступу: <https://www.forbes.com/sites/alexknapp/2020/04/11/the-secret-history-of-the-first-coronavirus-229e/#2e84d33471d6>
20. Атлас по медичинській мікробіології, вірусології та імунології: Учебное пособие для студентов медицинских вузов [Текст] / Под ред. А.А. Воробьева, А.С. Быкова. — М.: Медицинское информационное агентство, 2003. — С. 121.
21. Пульмонология: национальное руководство [Текст] / Под ред. А.Г. Чучалина. — М.: ГЭОТАР-Медиа. 2009. — 960 с.
22. Коронавірусна інфекція (дата звернення: 10.05.2020) // Велика українська енциклопедія. URL: [Електронний ресурс] / Режим доступу: https://vie.gov.ua/Коронавірусна_інфекція
23. Щелканов М.Ю. Коронавирусы человека (Nidovirales, Coronaviridae): возросший уровень эпидемической опасности // Медицинский научно-практический портал «Лечащий врач» 2013-11-22 14:21 [Електронний ресурс] / М.Ю. Щелканов, Л.В. Колобухина, Д.К. Львов // Режим доступу: <https://www.lvrach.ru/2013/10/15435832/>
24. Virus Taxonomy: 2018 Release // International Committee on Taxonomy of Viruses (ICTV). — 2018. — 1 October [Електронний ресурс] / Режим доступу: <https://talk.ictvonline.org/taxonomy/>
25. Thiel V. (editor). *Coronaviruses: Molecular and Cellular Biology* (англ.). — 1st. — Caister Academic Press (англ.) русск., 2007.
26. Belouzard S., Millet J.K., Licitra B.N., Whittaker G.R. Mechanisms of Coronavirus Cell Entry Mediated by the Viral Spike Protein [Текст] / Sandrine Belouzard, Jean K. Millet, Beth N. Licitra, Gary R. Whittaker // *Viruses*. — 2012. — 4 (6). — P. 1011-1033 [Електронний ресурс] / Режим доступу: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3397359/>
27. Ширококов В.П. Медицинская микробиология, вирусология и иммунология [Текст] / В.П. Ширококов. — Винница: Нова Книга, 2015. — С. 504-505.
28. Панченко Л.О. Емерджентні і ре-емерджентні вірусні інфекції: глобальна проблема XXI століття [Текст] / Л.О. Панченко, С.І. Васіна, І.Н. Звягольська, Н.Г. Попова, Ю.В. Копча // Інфекційні хвороби. — 2015. — № 4. — С. 59-55.
29. Ширококов В.П. Коронавірус та інші емерджентні інфекції [Текст] / В.П. Ширококов // Український медичний часопис. — 2020. — № 2 (1) (136). — III/IV [Електронний ресурс] / Режим доступу: <https://www.umj.com.ua/article/175048/koronavirus-ta-inshi-emerdzgentni-infektsiyi>
30. Задорожна Вікторія. Коронавірус SARS-CoV-2: загрозовий порушник законів епідеміології [Електронний ресурс] / Вікторія Задорожна // Режим доступу: <http://amplu.gov.ua/koronavirus-sars-cov-2-zagadkovuj-porushnyk-zakoniv-epidemiologii/>
31. Інфекційні хвороби: підручник (ВНЗ IV р. а.) [Текст] / О.А. Голубовська, М.А. Андрейчин, А.В. Шкурба та ін.; за ред. О.А. Голубовської. — 2-е вид. — К.: ВСВ. «Медицина», 2018. — 668 с.
32. Свінціцький А.С., Дземан М.І. Хвороби органів дихання. [Текст] / В кн.: Внутрішня медицина: Порадник лікарю загальної практики: навчальний посібник (ВНЗ IV р. а.) / А.С. Свінціцький, О.О. Абрагатович, П.М. Боднар та ін.; за ред. А.С. Свінціцького. — К.: ВСВ «Медицина», 2014. — С. 272-408.
33. Новий коронавірус розділили на два типи [Електронний ресурс] / Режим доступу: <https://nplus1.ru/news/2020/03/04/sars-cov-2-SL>
34. Даймонд Дж. Зброя, мікроби і сталь. Витоки нерівностей між народами [Текст] / Джаред Даймонд. Пер. з англ. Т. Цимбала. — К.: Видавнича група, 2018. — 512 с.
35. Аджемоглу Дарон. Чому нації занепадають? Походження влади, багатства і бідності [Текст] / Дарон Аджемоглу, Джеймс Робінсон. Пер. з англ. Олександр Дем'ячук. — К.: Наш Формат, 2016. — 440 с.
36. The IPCC Working Group I (WGI) examines the physical science underpinning past, present, and future climate change. [Електронний ресурс] / Режим доступу: <https://www.ipcc.ch/working-group/wg1/>
37. Working Group II of the IPCC assesses the impacts, adaptation and vulnerabilities related to climate change. [Електронний ресурс] / Режим доступу: <https://www.ipcc.ch/working-group/wg2/>
38. Working Group III Climate change mitigation involves actions that reduce the rate of climate change. [Електронний ресурс] / Режим доступу: <https://www.ipcc.ch/working-group/wg3/>
39. Посольство США прокоментувало роботу американських лабораторій в Україні [Електронний ресурс] / Режим доступу: <https://www.unian.ua/politics/posolstvo-ssha-prokomentuvalo-robotu-amerikanskih-laboratoriy-v-ukrajini-novini-ukrajina-10970168.html>
40. Імперія зла: засекречений вибух на російському спецоб'єкті міг призвести до поширення коронавірусної інфекції [Електронний ресурс] / Режим доступу: <https://wz.lviv.ua/news/409774-koronavirusy-i-bezlich-inshoi-pohani-mynulorichnyi-vybukh-na-rosiiskomu-spetsobiecti-mihstaty-prychynoiu-vsesvitnoi-pandemii>
41. Джерелом коронавірусу стала лабораторія в Ухані — Помпео [Електронний ресурс] / Режим доступу: https://www.dt.ua/WORLD/dzherelom-koronavirusa-stala-laboratoriya-v-uhani-pompeo-346534_.html
42. SPECIAL REPORT. Global Warming of 1.5° C [Електронний ресурс] / Режим доступу: <https://www.ipcc.ch/sr15/>
43. Новіков М.В. Академік В.І. Вернадський — видатний вчитель і мислитель, патріот України [Текст] / М.В. Новіков, В.М. Колодніцький // В кн. «Породоозадаючий і металлообробляючий інструмент — техніка і технологія его изотоплення і примінення»: Сб. науч. тр. — К.: Ін-т свертв. матеріалів ім. В.Н. Бакуля НАН України. — 2013. — Вып. 16. — С. 9-14. [Електронний ресурс] / Режим доступу: <http://dspace.nbuv.gov.ua/bitstream/handle/123456789/134040/02-Novikov.pdf?sequence=1>
44. Вернадский В.И. Биосфера [Текст] / В.И. Вернадский. — Л.: НХТИ, 1926. — 146 с.
45. Вернадский В.И. Биосфера [Текст] / В.И. Вернадский. — М.: Мысль, 1967. — 326 с.
46. Вернадский В.И. Биосфера и ноосфера [Текст] / В.И. Вернадский. Предисловие Р.К. Баландина. Составители Н.А. Костяшкин, Е.М. Гончарова. — М.: Айрис-пресс, 2004. — 576 с.

47. Запорожан Валерій. Ноосферне вчення Вернадського. Наступний крок — ноетика? [Електронний ресурс] / Валерій Запорожан // Режим доступу: <https://www.ukrinform.ua/rubric-technology/2656512-noosferne-vcenna-vernads-kogo-nastupnij-krok-noetika.html>
48. Бураковський Ігор. Коронавірус: епідемія як економічний шок [Електронний ресурс] / Ігор Бураковський // Режим доступу: <https://rpr.org.ua/news/koronavirus-epidemiia-ia-ekonomichnyy-shok/>
49. Вебінари ІТІ платформ лікарів «Аксемедін». Онлайн-марафон «Протидія COVID-19» [Електронний ресурс] / Режим доступу: https://mail.ukr.net/class#readmsg_id=15865977122788214406&folder=0&page=1
50. Навчальний курс по роботі з пацієнтами з COVID-19 [Електронний ресурс] / Режим доступу: <http://nmuofficial.com/distant-education/pavchalnyy-kurs-po-roboti-z-patsiyentamy-z-covid-19/?fbclid=IwAR1IHytTbjKpmeKuzjh1qeTS73paET2zN42zf7C0Dqb1uvp86DIXGQo18IQ>
51. ВООЗ. Клінічне ведення тяжкої гострої респіраторної інфекції (SARI) при підозрі на COVID-19: Тимчасове керівництво 13 березня 2020 вер. 1.2 [Електронний ресурс] / Режим доступу: https://healthcenter.od.ua/wp-content/uploads/2020/03/vooz_-klinichne-vedennya-tyazhkoyi-gostroyi-respiratornoyi-infekciyi-pri-pidozri-na-zahvoryuvannya-covid-19.pdf
52. Справочник по профилактике и лечению COVID-19 [Текст] / Главный редактор: ЛИАНГ Тинбо (LIANG Tingbo). Состав: Цай Монлю, Чэнь Юй, Чэнь Цзыюбин, Фан Цян, Хань Вэйли, Ху Шаохуа, Ли Цзяньпин, Ли Тонг, Лу Сяоян, Цюй Тунтин, Шэнь Йихонг, Шэн Цифан, Ван Хуафен, Вэй Гоцин, Сюй Кайцзинь, Чжао Сюэжун, Чжун Зифен, Чжоу Цзяньпин (CAI Mongliu, CHEN Yu, CHEN Zuobing, FANG Qiang, HAN Weili, HU Shaohua, LI Jianping, LI Tong, LU Xiaoyang, QU Tingting, SHEN Yihong, SHENG Jifang, WANG Huafen, WEI Guoqing, XU Kaijin, ZHAO Xuehong, ZHONG Zifeng, ZHOU Jianping). — Первая клиническая больница. Медицинский Факультет университета Чжэцзян. — 2020. — 54 с. [Електронний ресурс] / Режим доступу: <https://www.pravda.com.ua/files/COVID-19-Handbook.pdf>
53. Посібник з попередження та лікування COVID-19 [Текст] / Головний редактор: ЛІАНГ Тінбо (LIANG Tingbo). Автори Цай Монлю, Чень Юй, Чень Цзиобін та ін., Перша клінічна лікарня, Медичний факультет університету Чжецзян. — 2020. — 58 с. [Електронний ресурс] / Режим доступу: <https://www.pravda.com.ua/files/COVID-19-dobrobut.pdf>
54. Рекомендації щодо запобігання поширенню коронавірусу COVID-19 [Електронний ресурс] / Режим доступу: <https://www.pravda.com.ua/articles/2020/03/21/7244531/>
55. Li G., De Clercq E. Therapeutic options for the 2019 novel coronavirus (2019-nCoV). *Nature Reviews Drug Discovery* 2020 Feb. DOI:10.1038/d41573-020-00016-0 [Електронний ресурс] / Режим доступу: <https://www.nature.com/articles/d41573-020-00016-0>
56. BRIEF-Corrected-Zhejiang Hisun Pharma gets approval for clinical trial to test flu drug Favipiravir for pneumonia caused by new coronavirus. *Reuters Healthcare*, February 16, 2020. [Електронний ресурс] / Режим доступу: <https://www.reuters.com/article/brief-corrected-zhejiang-hisun-pharma-ge/brief-corrected-zhejiang-hisun-pharma-gets-approval-for-clinical-trial-to-test-flu-drug-favipiravir-for-pneumonia-caused-by-new-coronavirus-idUSL4N2AH0C8>
57. Huaxia. Favipiravir shows good clinical efficacy in treating COVID-19: official. *Xinhuanet.com*, 17 March 2020 [Електронний ресурс] / Режим доступу: http://www.xinhuanet.com/english/2020-03/17/c_138887971.htm [Електронний ресурс] / Режим доступу:
58. Фавіпіравір: чи можна купити в Україні та яка ціна в світі [Електронний ресурс] / Режим доступу: <https://fakty.com.ua/ua/ukraine/20200319-favipiravir-chy-mozhna-kupyty-v-ukrayini-ta-yaka-tsina-v-sviti/>
59. ПРОТОКОЛ «НАДАННЯ МЕДИЧНОЇ ДОПОМОГИ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ КОРОНАВІРУСНОЇ ХВОРОБИ (COVID-19)» затверджено Наказом Міністерства охорони здоров'я України від 02 квітня 2020 року № 762 (у редакції наказу Міністерства охорони здоров'я України від 10 квітня 2020 року № 852) [Електронний ресурс] / Режим доступу: https://moz.gov.ua/uploads/4/20030-dn_10042020_852_protokol.pdf
60. СТАНДАРТ ЕКСТРЕНОЇ МЕДИЧНОЇ ДОПОМОГИ «КОРОНАВІРУСНА ХВОРОБА (COVID-19)» затверджено Наказом МОЗ України від 28.03.2020 № 722 [Електронний ресурс] / Режим доступу: https://moz.gov.ua/uploads/3/19712-standart_ekstrenka.pdf
61. СТАНДАРТИ МЕДИЧНОЇ ДОПОМОГИ «КОРОНАВІРУСНА ХВОРОБА (COVID-19)» затверджено Наказом МОЗ України від 28.03.2020 № 722 [Електронний ресурс] / Режим доступу: https://moz.gov.ua/uploads/3/19713-standarti_med_dopomogi_covid_19.pdf
62. Наказ МОЗ України від 28.03.2020 Київ № 722 «Організація надання медичної допомоги хворим на коронавірусну хворобу (COVID-19)» [Електронний ресурс] / Режим доступу: https://moz.gov.ua/uploads/3/19711-dn_20200328_722.pdf
63. Наказ МОЗ України від 2.04.2020 № 762 «Про затвердження протоколу «Надання медичної допомоги для лікування коронавірусної хвороби (COVID-19)» [Електронний ресурс] / Режим доступу: <https://moz.gov.ua/article/ministry-mandates/nakaz-moz-ukraini-vid-2042020-762-pro-zatverdzhennja-protokolu-nadannja-medichnoi-dopomogi-dlja-likuvannja-koronavirusnoi-hvorobi-covid-19?preview=1>
64. Наказ МОЗ України від 10.04.2020 № 852 «Про внесення змін до протоколу «Надання медичної допомоги для лікування коронавірусної хвороби (COVID-19)» [Електронний ресурс] / Режим доступу: <https://moz.gov.ua/article/ministry-mandates/nakaz-moz-ukraini-vid-10042020-852-pro-vnesennja-zmin-do-protokolu-nadannja-medichnoi-dopomogi-dlja-likuvannja-koronavirusnoi-hvorobi-covid-19>
65. ЗАКОН УКРАЇНИ від 30 березня 2020 року № 539-IX «Про внесення змін до деяких законів України щодо забезпечення лікування коронавірусної хвороби (COVID-19)» [Електронний ресурс] / Режим доступу: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/539-20>
66. Авіган: состав, показания, дозировка, побочные эффекты [Електронний ресурс] / Режим доступу: <https://med.obozrevatel.com/lekarstva/avigan.htm>
67. Ремдесивир [Електронний ресурс] / Режим доступу: <https://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%A0%D0%B5%D0%BC%D0%B4%D0%B5%D1%81%D0%B8%D0%B2%D0%B8%D1%80>
68. Lopinavir+Ritonavir [Електронний ресурс] / Режим доступу: <https://www.vidal.ru/drugs/lopinavir-ritonavir-2>
69. Плаквеніл [Електронний ресурс] / Режим доступу: <https://apteka.net.ua/ua/search/medicines/plakvenil-200mg-no60-tabl>
70. Точилізумаб [Електронний ресурс] / Режим доступу: <https://bz.medvestnik.ru/classify/mnn/Tocilizumab.html>
71. ДУ ІЕІХ НАМНУ. Локальний протокол надання медичної допомоги хворим на COVID-19. Затверджено 31.03.2020 р. на засіданні Вченої Ради Державної установи «Інститут епідеміології та інфекційних хвороб ім. Л.В. Громашевського», протокол № 3. — 6 с.
72. Изучение антивирусной активности препарата протефлазид, его активных структур на модели коронавируса трансмиссивного гастроэнтерита [Текст]: звіт про НДР (закл.) 19.03. 2020 / Державна установа «Інститут епідеміології та інфекційних хвороб ім. Л.В. Громашевського НАМН України, керівн. С.Л. Рибалко; викон.: Д.Б. Старосила [та ін.]. — К., 2020. — 42 с. — Інв. № І-01 від 18.01.2020 р.
73. Дерябін О.М. Природні поліфеноли як інгібітори взаємодії коронавірусів із клітинами: огляд літератури й експериментальні дані [Текст] / О.М. Дерябін, М.П. Завелевич, Д.Б. Старосила, Л.Г. Пальчиковська, М.О. Платонов, В.П. Атаманюк, С.Л. Рибалко // Укр. мед. часопис. — 2020. — 3 (137), Т. 1 — V/VI. — С. 1-5.
74. Савельєва-Кулик Н.О. Профілактика розвитку COVID-19: лікарський засіб на основі інгібітора протеази [Електронний ресурс] / Н.О. Савельєва-Кулик // Український медичний часопис. — online / 2020-03-23. Режим доступу: <https://www.umj.com.ua/article/173150/profilaktika-rozvitku-covid-19-likarskij-zasib-na-osnovi-ingibitora-proteazi>
75. Cao B. A Trial of Lopinavir — Ritonavir in Adults Hospitalized with Severe Covid-19. [Текст] / B. Cao, W. Wang, D. Wen et al. // NEJM, Mar. 18. DOI: 10.1056/NEJMoa2001282.
76. Furuta Y.I., Gowen B., Takahashi K., Shiraki K., Smeets D.F., Barnard D.L. Favipiravir (T-705), a novel viral RNA polymerase inhibitor. [Електронний ресурс] / Режим доступу: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24084488?dopt=Abstract>
77. В Україні почнуть виробляти ліки від коронавірусу [Електронний ресурс] / Режим доступу: <https://www.rbc.ua/ukr/stylar/ukraine-nachnut-proizvodit-lekarstva-koronavirus-1585740611.html>
78. Antiviral Research. — 2011. — Р. 296-303.
79. Противовирусная химия и химиотерапия. — 2011. — 22. — С. 1-11; Joi 103851 / MP 1782.
80. Microbes and Infection. — 2012. — Vol. 14., Is. 12. — P. 1086-1092.
81. In vivo. — 2011. — 25 (5). — P. 757-762.

82. Інститут молекулярної біології НАН може виготовляти до 50 тисяч тестів на тиждень, але не має грошей [Електронний ресурс] / Режим доступу: <https://www.epravda.com.ua/news/2020/04/13/659289/>
83. Щодо створення та використання вітчизняної тест-системи для лабораторної діагностики коронавірусу SARS-CoV-2 [Електронний ресурс] / Режим доступу: <http://www.nas.gov.ua/UA/Messages/Pages/View.aspx?MessageID=6259>
84. Інформація щодо тест-системи для лабораторної діагностики коронавірусу SARS-CoV-2 [Електронний ресурс] / Режим доступу: <https://www.imbg.org.ua/uk/covid19/>
85. Україна стала п'ятою країною в світі, вченим і медикам якої вдалося розробити власні імуноферментні тест-системи для визначення антитіл до коронавірусу в організмі людини [Електронний ресурс] / Режим доступу: <https://www.unn.com.ua/uk/news/1863542-ukrayina-rozrobila-test-sistemi-dlya-viznachennya-antitil-do-koronavirusu>
86. ІНСТРУКЦІЯ для медичного застосування лікарського засобу ПРОТЕФЛАЗІД® [Електронний ресурс] / Режим доступу: [http://likicontrol.com.ua/%D1%96%D0%BD%D1%81%D1%82%D1%80%D1%83%D0%BA%D1%86%D1%96%D1%8F/?\[17703](http://likicontrol.com.ua/%D1%96%D0%BD%D1%81%D1%82%D1%80%D1%83%D0%BA%D1%86%D1%96%D1%8F/?[17703)
87. ІНСТРУКЦІЯ для медичного застосування лікарського засобу ФЛАВОВІР® [Електронний ресурс] / Режим доступу: <https://flavovir.com.ua/instruktsiya/>
88. ДЕКАСАН® (DECASAN) [Електронний ресурс] / Режим доступу: <https://compendium.com.ua/dec/270258/>
89. СЕПТЕФРИЛ®-ДАРНИЦЯ (SEPTIFRILUM-DARNITSA) [Електронний ресурс] / Режим доступу: <https://compendium.com.ua/dec/271190/>
90. СЕПТЕФРИЛ (SEPTIFRILUM) [Електронний ресурс] / Режим доступу: <https://compendium.com.ua/dec/273096/>
91. АМІКСИН® ІС [Електронний ресурс] / Режим доступу: <https://compendium.com.ua/dec/267265/>
92. МЕФЕНАМІНОВА КИСЛОТА-ДАРНИЦЯ [Електронний ресурс] / Режим доступу: <https://compendium.com.ua/dec/272109/>
93. МЕФЕНАМІНКА® [Електронний ресурс] / Режим доступу: <https://compendium.com.ua/dec/265374/>
94. Способ удаления микроорганизмов из водной среды. А.с. 1310342; Опубл. 1987, Бюл. № 18 / Г.К. Палий, А.А. Чуйко, В.И. Богомаз.
95. Палий Г.К. Исследование взаимодействия микроорганизмов с дисперсным кремнеземом [Текст] / Г.К. Палий, А.А. Чеснокова // В кн. Сборник научных трудов «Кремнеземы в медицине и биологии»; под ред. А.А. Чуйко. — Киев — Ставрополь. — 1993. — С. 206-212.
96. ПОЛИФИТ-Д 25 Г [Електронний ресурс] / Режим доступу: <http://fito-butik.com/fitochai-i-balzamy/polifit-d-25-g.html>
97. Мостюк А.И. Эффективность полисорба в нивелировании проявлений токсической энтопатии при острых респираторных вирусных инфекциях у детей [Текст] / А.И. Мостюк, Ю.А. Грынаш, Б.А. Хомин, Н.Н. Романова, Л.Е. Бабяк // В кн. Сборник научных трудов «Кремнеземы в медицине и биологии»; под ред. А.А. Чуйко. — Киев — Ставрополь. — 1993. — С. 171-173.
98. Высокоэффективные лекарственные препараты нового поколения «ЕРБИСОЛ®» [Електронний ресурс] / Режим доступу: <https://erbisol.com.ua/>
99. ЕРБИСОЛ® [Електронний ресурс] / Режим доступу: <https://compendium.com.ua/dec/274473/>
100. ЕРБИСОЛ® Екстра [Електронний ресурс] / Режим доступу: <https://compendium.com.ua/dec/269897/>
101. ЕРБИСОЛ® УЛЬТРАФАРМ / Режим доступу: <https://compendium.com.ua/dec/267681/>
102. Фролов А.Ф. Лечение больных гриппом и ОРВИ мефенаминовой кислотой [Текст] / А.Ф. Фролов, Г.Т. Динисенко, М.И. Дзедман, М.И. Косюк // Врачебное дело. — 1987. — № 3. — С. 106-108.
103. Дзедман М.І. Досвід застосування аміксину в профілактиці і лікуванні грипу та гострих респіраторних вірусних інфекцій [Текст] / М.І. Дзедман, Г.В. Шило, З.П. Павленко, В.М. Горещька // Сучасні інфекції. — 2006. — № 1-2. — С. 15-17.
104. Методи профілактики коронавірусної інфекції декаметоксином у дорослих осіб [Текст]: інформаційний лист — екстрений / Інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф.Г. Яновського АМН України. — К., 2020. — 4 с. [Електронний ресурс] / Укладачі: Дзюблик О.Я., Дзюблик І.В., Дзюблик Я.А. та ін. — Режим доступу: http://www.ifr.kiev.ua/ftp1/metoddoc/ip_3_2020.pdf
105. Дзедман М.І. Новітня група вітчизняних ендогенних регенераторних біологічних імуномодулюючих середників: теорія, клінічна практика та перспективи [Текст] / М.І. Дзедман, Н.А. Дзедман, О.М. Ніколаєнко // Практикуючий лікар. — 2017. — № 1. — С. 5-16. [Електронний ресурс] / Режим доступу: <https://erbisol.com.ua/wp-content/uploads/2018/03/publication-dzeman-1.pdf>
106. Печінка А.М. Гострі респіраторні захворювання: питання клінічної діагностики та лікування [Текст] / А.М. Печінка, М.І. Дзедман // Укр. мед. часопис. — 2010. — № 5 (79) IX — X. — С. 94-103. [Електронний ресурс] / Режим доступу: <https://www.umj.com.ua/article/6986/gostri-respiratorni-zahvoryuvannya-pitannya-klinichnoi-diagnostiki-ta-likuvannya-lekciya>
107. Основопологающие принципы назначения препаратов класса ЭРБИСОЛ®. Функциональное предназначение препаратов. [Електронний ресурс] / Режим доступу: https://erbisol.com.ua/wp-content/uploads/application_areas/fundamental_principles11.pdf

Надійшла до редакції 12.05.2020 р.

THE COVID-19 PANDEMIC: THE UKRAINIAN CONTEXT OF THE PROBLEM FROM THE POINT OF VIEW OF ORDINARY GENERAL PRACTITIONER

M.I. Dzeman

Abstract

In review article we represent Ukrainian context of the COVID-2019 pandemic problem based on own experiences and analysis situation of pharmaceutical market. We tried to adapt the existing Ukrainian drugs to the world guidelines for the treatment of coronavirus disease.

Antiviral drugs (Proteflazid® and Flavovir®), antiseptic agent decamethoxine, inducers of endogenous interferon (tylurone and some nonsteroidal anti-inflammatory drugs), domestic silicon dioxide sorbents (Polyphyte-D 25) and the latest generation of endogenous regenerative biological immunomodulatory agents (ERBISOL®, ERBISOL® Extra and ERBISOL® ULTRApharm) are very popular in doctors and patients during epidemic outbreaks of ARI and influenza.

Determine in the national protocols the specific schemes and method of proper use these domestic drug agents according the clinical experience and the logic of the arguments is one of the question for experts of Ukrainian institutions. Relying on the experience of using these domestic drugs in the complex therapy of ARVI and influenza, it would be logical to determine the predicted feasibility of their use against viral infection COVID-19.

Keywords

Pandemic COVID2019, SARS-CoV-2, emerging infection, Ukrainian context, domestic drugs, Proteflazid®, Flavovir®, antiseptic agent decamethoxine, inducers of endogenous interferon, silicon dioxide sorbents, ERBISOL®, ERBISOL® Extra, ERBISOL® ULTRApharm.

Є.Х. Заремба¹, Л.М. Кобецька²,
М.М. Вірна¹, О.В. Заремба-
Федчишин¹, О.В. Заремба¹,
Н.О. Рак¹, С.Р. Чех¹

¹ Львівський національний
медичний університет
імені Данила Галицького

² КНП «Клінічна лікарня швидкої
медичної допомоги»

УРАЖЕННЯ СЕРЦЕВО-СУДИННОЇ СИСТЕМИ, ПОВ'ЯЗАНЕ З ХРОНІЧНИМИ ВОГНИЩАМИ ІНФЕКЦІЙ (клінічний випадок)

Резюме

У статті описано роль хронічного вогнища інфекції в розвитку ураження серцево-судинної системи. Зроблено висновки про те, що проведення профілактичних заходів щодо санації хронічних вогнищ інфекції як у дорослих, так і дітей є обов'язковою ланкою загального лікування багатьох соматичних захворювань, особливо хвороб хронічного перебігу, які супроводжуються зниженням реактивності організму.

Ключові слова

Хронічний тонзиліт, ревматизм, фібриляція передсердь.

Клінічний випадок. Хвора Н., 41 рік, 19 жовтня 2018 року звернулася на консультацію з приводу персистуючої форми фібриляції передсердь. Скарг хвора не пред'являє. З її слів, уперше в лютому 2017 року при профілактичному огляді діагностовано на ЕКГ фібриляцію передсердь. Вона звернулася до кардіолога, який призначив їй при «зриві» ритму аміодарон в/в, потім після зняття аритмії на постійний прийом аміодарон 400-600 мг, карведилол 50 мг, варфарин, гідазепам. Проте навіть при такій терапії хвора в подальшому відмічала пароксизми фібриляції передсердь, які повторно знімала в/в введенням аміодарону.

У лютому проведено лабораторні обстеження: загальний аналіз крові: Hb — 152 г/л, лейкоцити — $8,2 \times 10^9$ /л, ШОЕ — 9 мм/год, е — 1, п — 1, с — 65, л — 23, м — 10, білірубін — 26,2 ммоль/л, креатинін — 70,3 ммоль/л, сечовина — 3,8 ммоль/л, АсАТ — 8,5, АлАТ — 18,8; ревмопроби: СРБ — негативний, РФ — негативний, АСЛО — 125 МО. Гормони щитоподібної залози: ТТГ — 2,47 мОд/л, вільний T_4 — 19,3 пмоль/л, антитіла до пероксидази — 10,53 мОд/мл. Са іонізуючий — 1,17 ммоль/л, К — 5,01 ммоль/л, магній — 0,86 ммоль/л, феритин — 86,69 нг/мл.

ЕхоКГ (26.09.2018): ПШ — 2,2 см, перегородка — 1,0 см, ЛШ — 5,1 см, стінка ЛШ — 1,0 см, ФВ — 69%, висхідна аорта — 3,5 см, ЛП — 3,6 см; НМК +2 з міксоматозним пролабуванням стулок, НТК

+2. Пролапс мітрального клапана з недостатністю. Відносна тристулкова недостатність. Ліві камери серця без ознак об'ємного перевантаження.

Черезстравохідна ЕхоКГ: ЛП — 4,6 см (при трансторакальному обстеженні — 4,2 см), вушко ЛП чітко візуалізується, повністю контрагується, тромби у вушку ЛП не візуалізуються. Пролапс обох стулок МК, сегментів А2 Р2, НМК +2. Стулки МК міксоматозно потовщені.

Консультована невропатологом, офтальмологом, ендокринологом, стоматологом, отоларингологом — патології не виявлено.

Рентгенографія органів грудної клітки: деформації легеневого малюнка не виявлено, корені структурні, синуси вільні.

З анамнезу життя стало відомо, що в дитинстві діагностовано пролапс мітрального клапана. З перенесених захворювань відмічає часті (2-3 рази на рік) бронхіти, деякі з них ускладнювалися пневмоніями. Спадковий анамнез обтяжений: у батька — фібриляція передсердь, у сестри — часті фарингіти, тонзиліти. Хвора працює медсестрою.

При об'єктивному огляді стан хворої середньої важкості. Конституція нормостенічна. Шкіра чиста, звичайного кольору, видимі слизові блідо-рожеві, чисті. Лімфатичні вузли не збільшені. Температура тіла — 36,7 °С. Мигдалики збільшені з включеннями білого кольору, округлої форми, при натиску шпателем виділяється гній, проте болючості в горлі хвора не відмічає.

Дихання через ніс вільне. ЧД — 16 уд/хв. При аускультії в легенях дихання везикулярне. Шийні

судини не візуалізуються. ЧСС — 101 уд/хв. Пульс — 98 уд/хв. АТ — 110/70 мм рт. ст. Межі серця не зміщені. Аускультативно: тони ослаблені, аритмічні. Язик вологий, чистий. Живіт округлої форми, при пальпації неболючий. Печінка не виступає з-під краю реберної дуги. Селезінка не пальпується. Випорожнення 1 раз на добу. Ділянка нирок та сечового міхура не змінена. Симптом Пастернацького «-» з обох боків. Діурез достатній.

При лабораторному дослідженні змін у загальному та біохімічному аналізі крові не було. Виявлено: глюкоза крові — 6,2 ммоль/л, загальний фібриноген — 5,4 г/л; гострофазові показники: серомукоїди — 0,254, СРБ — до 6 мг/с, АСЛО — 600, РФ — негативний. Показники ліпідогрaми в межах норми, за винятком коефіцієнта атерогенності — 4,02.

У мікробіологічному дослідженні зів висіяно *Str. pneumoniae*, *St. aureus*. Стійкий до еритроміцину, помірно стійкий до цефотаксиму, цефтріаксону, чутливий до оксациліну, кліндаміцину, ципрофлоксацину, гентаміцину, ванкомицину, тетрацикліну, рифампіцину, лінезоліду, імipенему.

При інструментальних дослідженнях діагностовано:

- ЕКГ від 17.10.2018: ритм синусовий, правильний, ЧСС — 68 уд/хв, ЕВС не відхилена, вольтаж збережений, подовження інтервалу PQ (AV-блокада I ступеня), коронарні зубці T у V₁₋₆;
- холтерівське моніторування ЕКГ: протягом усього обстеження (44 години) реєстрували синусовий ритм 91,2%, який переривався синусовою аритмією. Середня ЧСС — 73 уд/хв, мінімальна — 57 уд/хв, максимальна — 122 уд/хв. Циркадний індекс — 1,13. Інтервал PQ — 216 мс, подовжений. Зафіксовано екстрасистолію тривалістю 1 год 44 хв (4%). При підвищенні ЧСС унаслідок фізичних чи психоемоційних навантажень відмічаються епізоди транзиторної блокади ЛНПГ. Виявлено 365 надшлуночкових екстрасистол, 1381 — шлуночкових екстрасистол. Інтервал QT на максимальній ЧСС дорівнює 504 мс, інтервал QT на мінімальній ЧСС — 456 мс. Середній інтервал QT за весь період спостереження дорівнює 423 мс. Протягом доби спостерігалось подовження інтервалу QT (максимальне QT/RR = 1,023 в D2 18:59);
- ЕхоКГ: ПШ — 1,7 см, перегородка — 0,9 см, ЛШ — 4,4 см, стінка ЛШ (діаст.) — 0,9 см, ФВ — 70%, висхідна аорта — 2,7 см, ЛП — 3,5 см. Аорта ущільнена. Пролапс МК, недостатність МК +1. Великий кальцинат на фіброзному кільці МК. Хорди дещо вкорочені. Скоротливість міокарда задовільна (ФВ 70%). Аномальна хорда ЛШ. Спайки між листками перикарда за нижньою стінкою ЛШ. Рідина в плевральній порожнині не візуалізується;
- УЗД органів черевної порожнини та щитоподібної залози: печінка не збільшена — 100 мм,

структура дещо зерниста, середньої ехогенності, жовчні протоки не розширені, судини не розширені, об'ємні утвори не виявлені. Жовчний міхур: розміри в нормі, з перегином, конкременти не виявлено. Підшлункова залоза: розміри в нормі, структура дещо зерниста, ехогенність середня, об'ємні утвори не виявлені. Нирки розміщені типово. Права нирка: розміри нормальні, кірковий шар — 14 мм, не потовщений, ехогенність середня, контур рівний. ЧМС не розширена, без затримки сечі, конкременти до 3,5 мм. Ліва нирка: розміри нормальні, кірковий шар — 13 мм, не потовщений, контур рівний. ЧМС не розширена, без затримки сечі, ехогенність середня, конкременти 2-3 мм, неповне подвоєння. Селезінка: розміри та структура нормальні. Вільна рідина не виявлена. Щитоподібна залоза без особливостей. Висновок: СКХ. Консультована офтальмологом: середовища прозорі, ДЗН блідо-рожеві, межі чіткі, артерії сітківки звужені, вени б/о. Висновок: ангіопатія сітківки.

На підставі вищеописаних даних встановлено діагноз: *Хронічна ревматична хвороба серця, активна фаза, активність II. Ревмокардит. Коронарит. Перикардит. Недостатність МК +1. Аномальна хорда ЛШ (вкорочені хорди ЛШ). Персистуюча форма фібриляції передсердь, тахісistolічний варіант (синусовий ритм 22.10.2018). СН I ст., зі збереженою систолічною функцією ЛШ (ФВ 70%). Хронічний декомпенсований тонзиліт. Сечокам'яна хвороба.*

Хворій призначено лікування: суворий ліжковий режим, що є одним із важливих етапів лікування, дієта, збагачена вітаміном С, та багато теплого пиття, полоскання горла 4 рази на день, контроль температури тіла кожні 2-3 години. Sol. Corvitini 0,5 в/в краплинно двічі на добу № 10, потім Sol. Gepamerци 10,0 в/в краплинно № 7, глюкозо-інсуліново-калієву суміш в/в краплинно № 10, Sol. Ampicilini 1,0 в/м 4 рази на день, Tab. Neurodiklovit 1 таб. 3 рази на день після їди; Sol. ATF 1% 1,0 в/м № 10, Tab. Diazolini 1 таб. 3 рази на день, Sol. Vitamini B₆ 1,0 в/м 1 раз на день; Sol. Vitamini B₁₂ 200 мкг 1,0 в/м через день; Tab. Ascorutini 1 таб. 3 рази на день, Sol. Mexicor 2,0 в/м 3 рази на день, Korvalol по 15 крап. 3 рази на день; Tab. Dormiplant 1 таб. 3 рази на день.

На 5-6-й день лікування хвора відмітила дискомфорт у ділянці серця, який супроводжувався перебоями в роботі серця, які до того не відчувала, також у вечірній час (17:00-19:00 год) підвищилася температура тіла до 37,2 °С.

Після проведеного лікування стан хворої покращився. Дискомфорт у ділянці серця, серцебиття та перебої в роботі серця не турбували. Температура тіла нормалізувалася, АТ — 120/80 мм рт. ст., пульс — 78 уд/хв. Спостерігали нормалізацію гострофазових показників та загального фібриногену.

Хвора з покращенням виписана для продовження лікування в амбулаторних умовах, із рекомендаціями: дотримання умов праці та відпочинку; дотримання дієти, збагаченої вітаміном С; збір трав; контроль температури, АТ, пульсу. Біцилін-5 1,5 млн в/м 1 раз на 21 день упродовж 6 місяців, потім 1 раз на місяць; Аскорутин 1 таб. 3 рази на день упродовж 1 місяця; Диклофенак 50 мг 1 кап. 3 рази на день після їди; Панангін 1 таб. 3 рази на день; Діазолін 1 таб. 3 рази на день; Пумпан 10 крап. 3 рази на день; Квертин 1 таб. 3 рази на день упродовж 1 місяця; Гепат-Мерц гранулят 1 пакет 2 рази на день упродовж 1 місяця. Дільничний нагляд за місцем проживання сімейного лікаря, кардіолога.

Відомо, що хронічне вогнище запалення впливає на стан усього організму людини і може стати фактором ризику розвитку багатьох соматичних хвороб. Дослідження, присвячені вивченню взаємозв'язку патології внутрішніх органів і хронічних вогнищ інфекцій, почали проводитися ще на початку минулого століття.

- У 1911 році англійський терапевт Hunter опублікував наукову працю, в якій описав, що після видалення депульпованих зубів йому вдалося вилікувати хворих на анемію.
- Американські вчені Rosenow та Bieland створили теорію, згідно з якою з вогнища інфекції мікроорганізми потрапляють у різні органи та викликають їх ураження.
- Роботи радянських учених І.Г. Лукомського та Д.А. Ентіна дозволили обґрунтувати нові уявлення про механізм можливого впливу стоматогенних локальних вогнищ на основі вчення про імунітет, значення нервової системи та явищ первинної сенсibiliзації.
- Значну увагу даній проблемі приділяли професори С.Ф. Олійник і Л.А. Луцик. Згідно з їх дослідженнями встановлено, що вогнища хронічної інфекції в порожнині рота провокують виникнення або загострення різноманітних захворювань організму.

Невелика кількість патогенних мікроорганізмів є частиною мікрофлори організму людини. Якщо імунна система людини втрачає здатність контролювати кількість хвороботворних бактерій, вони починають активно розмножуватися і проникати в кров, серце, мозок, нирки, сечостатеву систему.

Наявність вогнища хронічної інфекції не дозволяє вважати людину абсолютно здоровою до їх санації. Найбільш часто трапляються: хронічний тонзиліт, каріозні зуби і хронічний холецистит. Також можливий розвиток вогнища інфекції у вухах (отити), лобових і верхньощелепних пазухах (синусити та гайморити), бронхах (бронхіти), придатках матки (сальпінгоофорити) тощо. Наявність усіх цих вогнищ хронічної інфекції до певного часу себе ніяк суб'єктивно не виявляє та, на жаль, недооцінюється лікарями. Їх часом просто не вважають

хворобою, проте невеликі вогнища запалення можуть бути причиною різних, іноді дуже важких захворювань.

Виділяють 3 групи захворювань, які пов'язують із наявністю хронічного вогнища інфекції (Г.Д. Овруцький, 1993).

1. Типові вогнищево-обумовлені хвороби, які є захворюваннями імунних комплексів. До цієї групи належать такі імунотоксичні хвороби, як інфекційно-алергічний міокардит, справжній ревматизм (хвороба Сокольського — Буйо), ревматоїдний артрит, системний червоний вовчак, склеродермія, вузликовий періартеріїт, дерматоміозит, васкуліт, хронічні форми нефриту тощо. Для хвороб цієї групи характерні спільні клінічні симптоми, що пов'язано з наявними ознаками аутоімунних змін.
2. Хвороби та патологічні реакції, викликані сенсibiliзацією до лікарських засобів, що застосовуються в лікуванні зубів і тканин пародонта. Друга група охоплює медикаментозні алергічні реакції, пов'язані з лікуванням стоматогенного вогнища: васкуліти, еритеми, капілярити, ангіоневротичний набряк Квінке, кон'юнктивіти, риніти, екзематозні та сверблячі дерматити, бронхіти, напади бронхіальної астми, артралгії, гіпотонія, ураження системи крові (геморагічні діатези, анемії, лейкомоїдні реакції, лейкоцитоз, лейкопенії). У виникненні хвороб цієї групи велике значення мають природа застосованого лікарського засобу, спосіб його використання. Особливої уваги потребує реакція на медикаменти, що депонуються в порожнині зуба і тканинах пародонта.
3. Хвороби, пов'язані з імунопригнічувальною дією вогнища інфекції й формуванням імунodefіцитного стану. Невипадково С.Ф. Олійник вважав, що при цьому можливе ушкодження будь-якого органа. Адже імунна недостатність, для якої характерна різноманітність клінічних проявів, не має специфічних і патогномонічних симптомів і може проявлятися під маскою інших хвороб у вигляді таких синдромів, як інфекційний, аутоімунний, atopічний, імунотрофічний та ін. Хворі з імунною недостатністю схильні до тяжких хронічних або рецидивуючих інфекційних хвороб, розвитку ускладненого перебігу гострої інфекційної патології бактеріальної й вірусної природи, активізації прояву латентної інфекції, наприклад вірусу простого герпесу, хвороб шлунково-кишкового тракту, паренхіматозних органів, погіршення адаптаційних можливостей організму.

На сьогодні відомо близько 100 різних захворювань, причиною яких є хронічний тонзиліт. Відсутність лікувального ефекту або нетривала ремісія

при таких захворюваннях часто пов'язані з тим, що лікарі не враховують патологію глотки як можливу причину.

Мета цієї публікації полягає в тому, щоб звернути увагу практичних лікарів на досить велику кількість захворювань, що формуються на тлі хронічної патології, але часто не розглядаються в контексті цього взаємозв'язку. Найбільш виражені зміни внутрішніх органів при декомпенсованій формі хронічного тонзиліту. Вони зумовлені впливом нервово-рефлекторного, бактеріємічного, токсіємічного та алергічного факторів.

Визначається також дисбаланс в імунному статусі — перерозподіл Т- і В-лімфоцитів та їх субпопуляцій, наявність циркулюючих імунних комплексів, сенсibilізація гранулоцитів до бактеріальних алергенів. Циркулюючі імунні комплекси антиген-антитіло мають хемотоксичну активність і підвищують протеолітичну здатність ферментів макрофагів, що приводить до лізису тканини мигдаликів, денатурації тканинних білків, які в результаті набувають антигенних властивостей. Потрапляючи в кров, вони викликають утворення аутоантитіл. Таким чином, піднебінні мигдалики стають місцем перманентної сенсibilізації уповільненого типу до антигенів стрептокока і стафілокока — мікрофлори, що найчастіше вегетує в лакунах піднебінних мигдаликів.

Дотепер відомо, що поряд із добре вивченим і досконально описаним впливом хронічного тонзиліту на формування патології серця, суглобів і нирок існує велика кількість інших пов'язаних хворобливих проявів. Так, хронічний тонзиліт створює реальні передумови до розвитку дерматозів. Це, зокрема, підтверджується досить високою частотою виявлення хронічного тонзиліту у хворих на псоріаз і наявністю в них залежності між активністю клінічного перебігу цього захворювання і загостренням хронічного тонзиліту. Багато дослідників вважають тонзилектомію одним із найважливіших компонентів лікування хворих на псоріаз. Санація вогнища хронічної інфекції нормалізує змінену реактивність і знижує алергізації організму, усуває патологічний рефлекторний вплив на ЦНС.

Хронічний тонзиліт відіграє важливу роль у виникненні та перебігу колагенових захворювань (системний червоний вовчак, склеродермія, геморагічний васкуліт, дерматоміозит, поліартрит). Доведена подібна антигенна структура деяких колагенозів та хронічного тонзиліту. Також він може призводити до виникнення захворювань очей. Тонзилітогенна інтоксикація значною мірою здатна послаблювати акомодативний апарат ока. Тому важливим заходом попередження короткозорості є рання санація вогнища хронічної інфекції. Хвороба Бехчета, при якій виникають ураження очей, також провокується вогнищем хронічної стрептококової інфекції при тонзиліті.

Часто відзначають поєднання неспецифічних захворювань легень та патології піднебінних мигдаликів. Ендогенний перибронхіт провокується запальними процесами носа, приносних пазух і лімфоїдного глоткового кільця. Іноді хронічний тонзиліт може сприяти загостренню хронічної пневмонії, а також призводити до більш важкого перебігу цього захворювання. Пульмонологи зазначають, що своєчасна санація вогнища фокальної інфекції в піднебінних мигдаликах знижує число ускладнень при хронічних захворюваннях легень у 2-3 рази.

Описано інфекційно-токсичний механізм ураження печінки при хронічному тонзиліті. Стрептококовий токсин — стрептолізин — здатний порушувати процес окисного фосфорилування в мітохондріях гепатоцитів. Відомі випадки розвитку уражень жовчовивідної системи при хронічному тонзиліті.

Церебральні ускладнення при хронічному тонзиліті виникають у результаті судинно-дисциркуляторних порушень і токсичного впливу з вогнища запалення. Судинні мозкові порушення і токсико-інфекційні енцефалопатії перебігають у вигляді хронічного процесу або кризів. При цьому виділяють декілька форм гіпоталамічного синдрому. Найчастіше трапляється вегетативно-судинна форма, потім — нейроендокринно-обмінна і найрідше — нейротрофічна форма.

На ранніх етапах розвитку хронічного тонзиліту є компенсаторне підвищення рівня андрогенів і глюкокортикоїдів. У міру розвитку захворювання відбувається поступове виснаження функції кори надниркових залоз із наступними наслідками для організму.

При хронічному тонзиліті страждає щитоподібна залоза. Найчастіше має місце підвищення її функції. Таке порушення пов'язано з гіперстимуляцією щитоподібної залози тиреотропним гормоном гіпофіза. Наслідком цього буде підвищення концентрації тироксину в крові. Цей процес пояснюється впливом патологічно змінених піднебінних мигдаликів на гіпоталамо-гіпофізарну систему. Можливий інший механізм ураження щитоподібної залози, пов'язаний із порушеннями імунної системи. Так, в осіб із генетично детермінованою схильністю до аутоімунних захворювань щитоподібної залози можуть виникати такі захворювання, як аутоімунний тиреоїдит Хашимото, підгострий тиреоїдит Кервена, фіброзний тиреоїдит, а також гострий тиреоїдит. Відмічено, що тяжкість патологічних змін у щитоподібній залозі залежить від тривалості хронічного тонзиліту і частоти його загострень. У результаті успішного лікування патології піднебінних мигдаликів можна спостерігати покращення стану щитоподібної залози і нормалізацію її гормоносинтезуючої функції.

Стрептококова інфекція вважається умовно-патогенною мікрофлорою, яка завжди є в організмі людини. Вона не несе небезпеки, оскільки її перебування контролює імунітет. Проте при зниженні імунітету (гіповітаміноз, стрес, переохолодження) вона починає активно розмножуватися, виділяти в організм отруту і провокувати різні захворювання. Людина уражається стрептококковими хворобами внаслідок ослабленого імунітету або контакту зі збудником інфекції.

Загалом відомо 100 видів стрептококів. Для зручності, залежно від типу гемолізу еритроцитів, даний рід бактерій розділили на 3 основні групи (за класифікацією Брауна):

1. Бета-стрептококи (β). Викликають повний гемоліз, є патогенними бактеріями.
2. Альфа-стрептококи (α). Викликають неповний гемоліз.
3. Гамма-стрептококи (γ). Негемолітичні бактерії.

Ревматизм — системне запальне захворювання сполучної тканини з переважною локалізацією процесу в серцево-судинній системі, яке розвивається у зв'язку з гострою інфекцією. Зазвичай при системних захворюваннях уражається багато внутрішніх органів, тому що сполучна тканина наявна в нашому організмі всюди. При ревматизмі насамперед під удар потрапляє серцево-судинна система і суглоби, з часом — печінка, нирки, легені. У розвитку захворювання вирішальним фактором є перенесена інфекція (ангіна, фарингіт, скарлатина тощо), яка викликана бета-гемолітичним стрептококом групи А, переважно в дітей і підлітків (7-15 років), та подальше порушення імунітету до цієї бактерії. Не кожна стрептококова інфекція викликає ревматизм. Антистрептококові антитіла, що виробляються імунітетом у відповідь на інфекцію, структурно подібні до аутоантигенів серцевої тканини, що дозволяє їм взаємодіяти. У результаті розвивається запалення в серцево-судинній системі і сполучній тканині, починається аутоімунна реакція з пошкодженням сполучнотканинних волокон серця і судин — ревмокардит.

При первинному ревмокардиті в сполучній тканині серця розвивається запальний процес,

тканина починає розростатися з утворенням ревматичних вузликів, які в подальшому рубцюються. У результаті розвиваються вади серця і кардіосклероз. Найчастіше уражається мітральний клапан із розвитком його недостатності або стенозу. Як правило, ревмокардит перебігає довго, поєднується з миготливою аритмією та ознаками застою крові, що свідчить про серцеву недостатність. Перші ознаки розвитку міокардиту — це болі в ділянці серця, серцебиття, перебої в роботі серця, слабкість, задишка при незначному фізичному навантаженні. При обстеженні виявляється розширення меж серця (через розростання сполучної тканини), ослаблені тони, поява серцевих шумів, зміни на електрокардіограмі тощо. При ревмокардиті, залежно від тяжкості (або при запущенні процесу) захворювання, уражаються всі або одна з оболонок серця, діагностують міокардит, та/або ендокардит, та/або перикард.

Висновки

1. Щоб не допустити виникнення ускладнень стрептококової інфекції, необхідно вчасно її діагностувати та боротися з нею за допомогою лікарських препаратів, своєчасно проводити профілактичні заходи.
2. Хворі на хронічний тонзиліт формують велику групу ризику з багатьох важких соматичних порушень і потребують до себе підвищеної уваги як із боку оториноларинголога, так і з боку лікарів інших спеціальностей. Тільки таким комплексним підходом можна зменшити кількість ускладнень у хворих на хронічний тонзиліт.
3. Не слід забувати, що санація хронічних вогнищ інфекції (порожнина рота, носа, хронічний тонзиліт) як у дорослих, так і дітей є обов'язковою ланкою загального лікування багатьох соматичних захворювань, особливо хвороб хронічного перебігу, які супроводжуються зниженням реактивності організму. Адже усунення вогнищ хронічної інфекції в багатьох випадках може привести до видужання та попередження рецидивів загальносоматичних захворювань.

Список використаної літератури

1. Лисенко Г.І. Сучасні проблемні питання гострої ревматичної лихоманки / Г.І. Лисенко, Л.В. Хіміон // Український ревматологічний журнал. — 2013. — № 54. — С. 4-12.
2. Shulman S.T., Bisno A.L., Clegg H.W. et al. Clinical practice guideline for the diagnosis and management of group A streptococcal pharyngitis: 2012 update by infectious diseases society of America // Clin. Infect. Dis. — 2012. — 9. — P. 7-17.
3. Leckman J., King R.A., Gilbert D.L. et al. Streptococcal upper respiratory tract infections and exacerbations of tic and obsessive-compulsive symptoms: a prospective longitudinal study // J. Am. Acad. Child. Adolesc. Psychiatry. — 2011. — 50 (2). — P. 108-118.e3.
4. Овчинников А.Ю. Хронический тонзиллит и сопряженные с ним заболевания [Електронний ресурс] / А.Ю. Овчинников, А.Н. Славський, И.С. Фетисов. — 2014. — Режим доступу до ресурсу: <http://mediclab.com.ua/index.php?newsid=13605>
5. Олійник С.Ф. Хронические заболевания внутренних органов / С.Ф. Олійник, 1967. — 400 с.

Надійшла до редакції 31.03.2020 р.

І.П. Катеренчук
Українська медична
стоматологічна академія,
м. Полтава

ОСОБЛИВОСТІ АНТИГІПЕРТЕНЗИВНОЇ ТЕРАПІЇ В ПАЦІЄНТІВ, ЩО ПЕРЕБУВАЮТЬ НА ПРОГРАМНОМУ ГЕМОДІАЛІЗІ (огляд літератури)

Резюме

В оглядовій статті проведено аналіз наукових публікацій, когортних та рандомізованих клінічних досліджень (РКД) з оцінки ефективності різних груп антигіпертензивних засобів у досягненні цільового рівня артеріального тиску та попередження кардіоваскулярних ризиків. Визначено пріоритетні медикаментозні засоби та застереження при їх застосуванні в пацієнтів з артеріальною гіпертензією, що перебувають на програмному діалізі.

Ключові слова

Артеріальна гіпертензія, антигіпертензивна терапія, програмний діаліз.

На початку XXI століття у світі на програмному гемодіалізі перебувало понад півтора мільйона осіб, річний приріст гемодіалітичних пацієнтів у розвинених країнах становить близько 7% [24].

В Україні кількість хворих, які потребують спеціалізованої нефрологічної допомоги, також зростає: на 1 млн населення на рік реєструють 250 хворих на хронічну ниркову недостатність (ХНН) 5-ї стадії. За даними Національного реєстру, в Україні щороку фіксують понад 8 тис. осіб із хронічною хворобою нирок 5-ї стадії, у 2016 році на діалітичному лікуванні на 1 млн населення перебували 290 осіб (а з урахуванням пацієнтів після трансплантації нирки — 320), тоді як у розвинених країнах вказаний показник варіює від 1 до 2,2 тис. осіб на 1 млн населення. При цьому тривалість життя діалітичних пацієнтів там набагато довша, а його якість вища, ніж в Україні. При цьому середній вік діалітичних пацієнтів у Європі — 64 роки, в Україні — 42 роки [4].

Як зазначено в адаптованій клінічній настанові, заснованій на доказах «Надання медичної допомоги хворим на хронічну хворобу нирок 5-ї стадії, які лікуються гемодіалізом», гемодіаліз зберігає життя хворим на хронічну ниркову недостатність та запобігає формуванню ускладнень, забезпечуючи прийнятну його якість та соціальну адаптацію. Оцінюючи реальний прогрес, досягнутий останніми роками в технології діалізу, він все ще потребує подальшого вдосконалення та розробки конкретних програм,

які сприяли б підвищенню його реабілітуючого потенціалу [1].

Незважаючи на постійне вдосконалення технологій гемодіалізу та розширення спектра медикаментозних засобів, смертність пацієнтів із термінальною стадією хронічної ниркової недостатності залишається тривожно високою і становить від 10 до 22% на рік [7, 18].

Головною причиною летальності хворих, що перебувають на програмному гемодіалізі, є серцево-судинні ускладнення, питома вага яких становить від 50 до 70% [31]. У хворих із термінальною стадією хронічної ниркової недостатності ризик передчасної смерті від кардіоваскулярної патології в молодому віці більше ніж у 100 разів вищий, ніж у загальній популяції, а зі збільшенням віку різниця скорочується до 20 разів [20]. Діалітичні пацієнти віком 25-44 років мають такий самий ризик розвитку серцево-судинних ускладнень, як і люди віком 75 років, які не мають ниркової недостатності [22].

У структурі смертності від серцево-судинних ускладнень основна роль відводиться артеріальній гіпертензії (АГ), яка безпосередньо впливає на збільшення ризику розвитку кардіоміопатії в пацієнтів, які перебувають на програмному гемодіалізі, та зумовлює високий кардіоваскулярний ризик [10, 13, 32].

За даними різних авторів, поширеність артеріальної гіпертензії в пацієнтів із термінальною стадією хронічної ниркової недостатності, які перебувають на програмному гемодіалізі,

© І.П. Катеренчук

коливається від 50 до 95% [17, 26]. Артеріальна гіпертензія діагностується від 72,7 до 89% гемодіалізних пацієнтів Європи, у 55,9% хворих Японії і у 83,2% серед гемодіалізної популяції США [15].

Незадовільний контроль артеріального тиску в діалізних пацієнтів є однією з головних причин, що пояснює той факт, що на відміну від загальної популяції, де досягнуто значних успіхів у зниженні захворюваності і смертності від серцево-судинних захворювань, серед гемодіалізних пацієнтів, незважаючи на технологічні вдосконалення самої процедури, відзначається прогресивне зростання цих показників [11, 21, 26].

У міру прогресування ниркової патології і розвитку хронічної ниркової недостатності число пацієнтів із синдромом АГ неухильно збільшується і становить у хворих у переддіалізний період від 60 до 99% [3, 5].

Десятирічна виживаність хворих на хронічну ниркову недостатність із гіпертонією на гемодіалізі нижча за таку в нормотензивних хворих, за даними Європейської асоціації діалізу і трансплантології, на 30%, а за спостереженнями В. Charra і співавт. — на 50% [9].

У зв'язку із цим на сьогодні все більше уваги приділяється проблемі артеріальної гіпертензії в діалізних хворих, зокрема її діагностиці, визначенню провідних патофізіологічних механізмів і розробці підходів лікування.

Зважаючи на вищевикладене, проблема вивчення ефективності антигіпертензивної терапії, розробка і вдосконалення оптимальних принципів корекції артеріальної гіпертензії, профілактики та лікування серцево-судинних ускладнень є надзвичайно актуальною. Її розв'язання сприятиме підвищенню ефективності замісної ниркової терапії у хворих із термінальною стадією хронічної ниркової недостатності, що дозволить поліпшити якість та тривалість життя діалізних пацієнтів.

Останніми роками для вирішення багатьох питань, пов'язаних із надійністю діагностики, особливостями перебігу і правильністю лікування АГ, успішно використовується метод добового моніторингу АТ (ДМАТ). Ця методика знайшла широке застосування в кардіології та дозволила встановити цілу низку закономірностей щодо розвитку серцево-судинних ускладнень [16]. У хворих із нирковою (нефрогенною) АГ метод ДМАТ використовується не так часто, хоча переконливо доведено прогностичне значення деяких показників ДМАТ у хворих із підвищеним артеріальним тиском. Так, недостатнє зниження артеріального тиску (АТ) в нічні години є незалежним чинником ризику розвитку серцево-судинних ускладнень [5]. Особи з надмірним зниженням артеріального тиску в нічний час також мають потенційно високий ризик

гіпоперфузійних ускладнень із боку серця і головного мозку, особливо при подальшому зниженні АТ у нічні години на тлі прийому антигіпертензивних препаратів. Доведено кореляційні взаємозв'язки добового АТ із факторами ризику розвитку серцево-судинних ускладнень: масою міокарда лівого шлуночка, порушенням функції лівого шлуночка, мікро- і макропротеїнурією, цереброваскулярними ускладненнями [6].

Показники «навантаження високого тиску» сильніше корелюють з індексом маси міокарда лівого шлуночка, максимальною швидкістю наповнення лівого шлуночка і розміром лівого передсердя, ніж традиційні показники артеріального тиску [6]. Роль високої варіабельності АТ продовжує вивчатися, але вже сьогодні є достатньо підстав вважати її самостійним чинником ризику ураження органів-мішеней [2].

Висока швидкість ранкового підйому АТ також може загрожувати життю осіб, які страждають на серцево-судинні захворювання, в плані високого ризику розвитку серцево-судинних катастроф.

На відміну від гіпертонічної хвороби артеріальна гіпертензія в діалізних пацієнтів має свої особливості. У когортному дослідженні на 2535 пацієнтах, які перебували на гемодіалізі, поширеність артеріальної гіпертензії (сistolічний артеріальний тиск >150 мм рт. ст., діастолічний АТ >85 мм рт. ст.) становила 86% ($n=2173$). При цьому артеріальна гіпертензія, на відміну від звичайної популяції, не була пов'язана з віком, статтю, етнічною приналежністю. АТ контролювали належним чином тільки 30% ($n=659$) пацієнтів. Решта хворих або не лікували підвищений артеріальний тиск (12%), або отримували неадекватну терапію [5]. Ізольована систолічна гіпертензія була відзначена у 20% хворих [6].

Варто зазначити, що відмінності в показниках поширеності артеріальної гіпертензії можуть бути пов'язані з методикою вимірювання артеріального тиску. Показано, що АТ, виміряний у домашніх умовах і на амбулаторному прийомі, нижчий, ніж АТ, виміряний у клініці до і після діалізу. Однак саме домашній або амбулаторний АТ впливає на прогноз у діалізних пацієнтів [7].

Патогенез артеріальної гіпертензії в діалізних хворих складний і включає в себе щонайменше три ланки:

- збільшення серцевого викиду;
- підвищення жорсткості великих артерій;
- спазм артеріол.

Окрім того, ефект ультрафільтрації та зміни об'єму плазми після гемодіалізу можуть часто призводити до епізодів гіпотензії.

Цільові рівні АТ у хворих на діалізі остаточно не встановлені.

У дослідженні на 5433 пацієнтах, які перебували на гемодіалізі, вивчали вплив АТ на

серцево-судинне виживання протягом 5 років. Показано, що додіалізний АТ (як систолічний, так і діастолічний) не впливав на серцево-судинну смертність, а постдіалізний АТ (систолічний АТ вищий від 180 мм рт. ст. (відношення ризиків (BP) 1,96, $p < 0,015$) і діастолічний вищий від 90 мм рт. ст. (BP 1,73, $p < 0,05$)) був пов'язаний із підвищеною серцево-судинною смертністю. Водночас низький систолічний АТ < 110 мм рт. ст. був асоційований із підвищеною серцево-судинною смертністю як до, так і після діалізу [8].

Вплив медикаментозної корекції АТ на виживаність пацієнтів на діалізі остаточно не вивчено. Існують лише поодинокі дослідження, присвячені цьому питанню.

Призначаючи антигіпертензивні засоби, перед лікарем постають такі питання:

- яким повинен бути темп зниження артеріального тиску;
- до якого рівня знижувати артеріальний тиск;
- критерії ефективності проведеної терапії;
- яка група антигіпертензивних медикаментозних засобів є пріоритетною в пацієнтів, що перебувають на діалізі терапії;
- який із препаратів є найбільш доцільним (бренд, генерик);
- на що звертати увагу при моніторингу побічних ефектів терапії.

На вибір препарату впливає ціла низка факторів, найбільш важливими з яких є:

- наявність у хворого інших факторів ризику;
- ураження органів-мішеней;
- асоційовані клінічні стани, ураження нирок, метаболічний синдром, цукровий діабет;
- супутні захворювання, при яких необхідним є призначення або обмеження застосування антигіпертензивних засобів різних класів;
- індивідуальна непереносимість лікарських засобів в анамнезі;
- імовірність лікарської взаємодії з препаратами, призначеними пацієнтові з приводу інших захворювань;
- соціально-економічні чинники, у т. ч. вартість лікування.

При виборі антигіпертензивного засобу необхідно насамперед оцінити його ефективність, імовірність розвитку побічних ефектів і переваги медикаментозного засобу в певній клінічній ситуації.

Необхідно врахувати той факт, що при хронічних захворюваннях нирок часто використовується базисна терапія, яка сама може вплинути на рівень артеріального тиску і взаємодіяти як синергічно, так і антагоністично з антигіпертензивними препаратами (стероїдні та нестероїдні протизапальні препарати, курантил, циклоспорин, гормонопрепарати).

Препарати, які використовуються для лікування нефрогенної АГ, повинні справляти вплив на патогенетичні механізми розвитку АГ, не погіршувати кровопостачання нирок, не пригнічувати ниркові функції, коригувати внутрішньоклубочкову гіпертензію, не викликати метаболічних порушень і мати мінімальні побічні ефекти.

Окреме застосування діуретиків як антигіпертензивних засобів пацієнтам, які отримують діалізне лікування, потребує подальшого аналізу і проведення додаткових досліджень. Нездоланність підходів до призначення діуретиків даній категорії пацієнтів підтверджується результатами епідеміологічних досліджень, які показали високу варіабельність в їх використанні в різних відділеннях діалізу — від 0 до 83,9% [12, 19].

Хворим на хронічну хворобу нирок, що перебувають на діалізі, притаманна ціла низка клінічних проблем, що включають АГ, перевантаження об'ємом, набряки, високий ризик кардіоваскулярних ускладнень (гострий коронарний синдром, серцева недостатність (СН), життєво небезпечні порушення ритму), високий рівень кардіоваскулярної летальності, що потребує адекватних лікувальних підходів [14].

S. Sibbel et al. повідомили, що продовження терапії петльовими діуретиками в інтрадіалізний період асоціювалося зі зменшенням частоти госпіталізацій, інтрадіалізної гіпотензії, проте не було відзначено відмінностей у групах пацієнтів за показником смертності протягом 1 року діалізу терапії [29].

При ХХН 3-5-ї стадії рівні сироваткового вмісту альдостерону підвищуються, що характеризує ХХН як стан відносного гіперальдостеронізму [8]. Ступінь його підвищення найбільш виражений у пацієнтів із ХХН 5-ї стадії, що робить призначення антагоністів альдостерону цієї категорії діалізних пацієнтів одним із головних завдань.

У діалізних хворих спостерігається високий ризик розвитку кардіоваскулярних ускладнень і летальних випадків, що перевищує такий у загальній популяції в 10 і більше разів. У зв'язку із цим інтенсивно вивчається можливість застосування антагоністів мінералокортикоїдних рецепторів спіронолактону та еплеренону з метою зниження кардіоваскулярних ускладнень і летальності. Одним із серйозних ускладнень прийому антагоністів альдостерону є високий ризик розвитку гіперкаліємії (особливо при нирковій недостатності). Аналіз літературних джерел, проведений W.L. Baker et al., засвідчив, що застосування не натрійуретичних дозувань антагоністів альдостерону (спіронолактон 25 мг/добу та еплеренон 50 мг/добу) у діалізних хворих характеризується низькою частотою розвитку важкої гіперкаліємії, а отже, їх застосування допустимо, але при суворому контролі плазмових рівнів K^+ [6].

У проспективному подвійному сліпому рандомізованому клінічному дослідженні (РКД) S. Taheri et al. вивчили ефективність і безпеку спіронолактону (25 мг/добу) у 18 хворих, які отримували діаліз, із наявністю хронічної СН III-IV класів за NYHA. Автори цього дослідження не виявили суттєвих відмінностей у плазмових рівнях калію в осіб, які отримували і не отримували спіронолактон [30]. У низці РКД показано, що при додаванні спіронолактону (25 мг/добу) до іАПФ або АРА II уповільнювалось збільшення маси ЛШ і розвиток кальцифікації коронарних артерій при низькому ризику розвитку важкої гіперкаліємії в діалітичних хворих [25, 28].

У цієї категорії пацієнтів P. Flevary et al. відзначили зниження ендотеліальної дисфункції та поліпшення варіабельності серцевого ритму під впливом низьких доз спіронолактону (у режимі 25 мг/добу двічі на тиждень) [14].

Окремого обговорення заслуговують опубліковані у 2014 р. результати трирічного дослідження PCI DONAS, проведеного Y. Matsumoto et al. [23]. У дослідження увійшли 309 діалітичних хворих, 157 з яких отримували спіронолактон (25 мг/добу) і 152 пацієнти, які не отримували спіронолактон (контрольна група). У групі спіронолактону кардіоваскулярна летальність і частота госпіталізацій із приводу кардіоваскулярних ускладнень становили 5,7% проти 12,5% у контрольній групі ($p=0,017$), а загальна летальність — відповідно 6,4% проти 19,7% ($p=0,002$). Гіперкаліємія, яка потребувала відміни спіронолактону, відзначена тільки в трьох (1,9%) хворих.

На цей час проводяться багатообіцяючі РКД, присвячені вивченню застосування спіронолактону в пацієнтів із термінальною стадією ниркової недостатності, серед яких ALDOSTERONE ANTAGONIST CHRONIC HEMODIALYSIS

(Interventional Survival Trial), в яке планується включити 825 гемодіалітичних хворих, і дослідження ACHIEVE (Aldosterone bloCkade for Health Improvement EVAluation in End-stage Renal Disease) у 2750 пацієнтів, які перебувають на гемодіалізі або перитонеальному діалізі [27].

Антагоністи кальцію (АК) — одна з важливих груп антигіпертензивних препаратів, що застосовуються при хронічній нирковій недостатності. Препарати сприятливо впливають на нирковий кровообіг, не викликають затримки натрію, не активують РААС, не впливають на ліпідний обмін. Загальною властивістю АК є ліпофільність, якою пояснюється їх добра всмоктуваність у шлунково-кишковому тракті (90-100%), та єдиний шлях елімінації з організму — метаболізм у печінці, що забезпечує їх безпеку при хронічній нирковій недостатності. Фармакокінетика та антигіпертензивна дія верапамілу у хворих із різним ступенем порушення функції нирок і здорових осіб практично однакові і не змінюються під час гемодіалізу. Ефективність АК зростає при одночасному прийомі з інгібіторами ангіотензинперетворюючого фактора (іАПФ) і β -блокаторами.

При важкій, рефрактерній до лікування, артеріальній гіпертензії у хворих на ХНН підвищується активність реніну. **Бета-адреноблокатори** здатні знижувати секрецію реніну. Майже всі β -блокатори досить швидко знижують нирковий кровотік, але функція нирок навіть при тривалому прийомі страждає рідко. Проте можливе стійке невелике зниження ниркового кровотоку і швидкості клубочкової фільтрації, особливо при лікуванні неселективними β -блокаторами. У додіалітичному періоді гідрофільні β -блокатори (атенолол, соталол та ін.), як правило, виводяться нирками із сечею в незмінному вигляді (40-70%) або у вигляді метаболітів. При дозуванні цих

Таблиця 1. Когортні дослідження корекції АТ у діалітичних пацієнтів

Публікація	Характеристика дослідження	Результат
Foley R., Murray A., Li S., Herzog S.A., McBean A.M., Eggers P.W., Collins A.G. Chronic kidney disease and the risk for cardiovascular disease, renal replacement, and death in the United States Medicare population // J. Am. Soc. Nephrol. — 2005. — Vol. 16. — P. 489-495.	У дослідження були залучені 11 142 діалітичних пацієнти, у яких вивчали вплив антигіпертензивної терапії на виживаність.	Кожен клас антигіпертензивних засобів (бета-блокатори, блокатори кальцієвих каналів, препарати центральної дії, альфа-блокатори, вазодилататори), за винятком інгібіторів ангіотензинперетворюючого ферменту, знижував смертність. При цьому найбільш виражений ефект спостерігався при прийомі бета-блокаторів (відношення ризиків 0,72; 95% довірчий інтервал (ДІ) від 0,66 до 0,79, $p<0,0001$). Після коригування на коморбідність вплив на виживаність здійснювали лише бета-блокатори.
Kestenbaum B., Gillen D.L., Sherrard D.J., Seliger S., Ball A., Stehman-Breen C. Calcium channel blocker use and mortality among patients with end-stage renal disease // Kidney Int. — 2002. — Vol. 61. — P. 2157-2164.	Проведено аналіз впливу прийому блокаторів кальцієвих каналів на загальну і серцево-судинну смертність на когорті 3716 пацієнтів, які перебувають на гемодіалізі. З обстежених хворих 51% отримували блокатор кальцієвих каналів.	Застосування блокатора кальцієвих каналів знижувало ризик загальної смертності на 21% (ВР 0,79; 95% ДІ від 0,69 до 0,90) і ризик серцево-судинної смертності — на 26% (ВР 0,74; 95% ДІ від 0,60 до 0,91). У хворих з існуючими раніше серцево-судинними захворюваннями застосування блокаторів кальцієвих каналів було пов'язано зі зниженням загальної і серцево-судинної смертності на 23 і 22% відповідно.
Efrati S., Zaidenstein R., Dishy V., Beberashvili I., Sharist M., Averbukh G., Golik A., Weissgarten G. ACE inhibitors and survival of hemodialysis patients // Am. J. Kidney Dis. — 2002. — Vol. 40. — P. 1023-1029.	Вивчали вплив застосування іАПФ на загальну смертність у пацієнтів на гемодіалізі. Шістдесят хворих отримували іАПФ, а 66 осіб увійшли до контрольної групи.	Хоча АТ достовірно не відрізнявся між досліджуваними групами, застосування іАПФ знижувало смертність на 52% (ВР 0,48; 95% ДІ від 0,25 до 0,91, $p<0,002$). Зменшення відносного ризику в осіб <65 років було особливо значущим (ВР 0,21; 95% ДІ від 0,08 до 0,58, $p=0,0006$).

Таблиця 2. Метааналізи та рандомізовані дослідження корекції АТ у діалітичних пацієнтів

Публікація	Характеристика дослідження	Результат
Tepe M., Hopfenmueller W., Scholze A., Maier A., Zidek W. Effect of amlodipine on cardiovascular events in hypertensive haemodialysis patients // <i>Nephrol. Dial. Transplant.</i> — 2008. — Vol. 23. — P. 3605-3612.	У проспективному рандомізованому подвійному сліпому плацебо-контрольованому багатоцентровому дослідженні вивчали вплив амлодипіну на розвиток серцево-судинних подій у 251 пацієнта з гіпертонічною хворобою, що перебував на гемодіалізі. Сто двадцять три пацієнти були рандомізовані на амлодипін (10 мг один раз на добу) і 128 — на прийом плацебо. Первинною кінцевою точкою була смертність від будь-якої причини. Вторинна кінцева точка була комбінована і включала смертність від будь-якої причини або серцево-судинну смертність. Середній вік пацієнтів становив 61 рік, а середній період спостереження — 19 місяців [8-30].	Первинна кінцева точка розвинулася в 15 (12%) пацієнтів, які отримували амлодипін, і 22 (17%) хворих, які отримували плацебо (ВР 0,65; 95% ДІ від 0,34 до 1,23; $p=0,19$). Вторинна кінцева точка спостерігалася в 19 (15%) пацієнтів групи амлодипіну і 32 (25%) хворих групи плацебо (ВР 0,53; 95% ДІ від 0,31 до 0,93, $p=0,03$).
Cice G., Ferrara L., D'Andrea A., D'Isa S., Di B.A., Cittadini A., Russo P.E., Golino P., Calabro R. Carvedilol increases two-year survival in dialysis patients with dilated cardiomyopathy: a prospective, placebo-controlled trial // <i>J. Am. Coll. Cardiol.</i> — 2003. — Vol. 41. — P. 1438-1444.	Оцінювали вплив карведилолу на смертність діалітичних хворих із дилатаційною кардіоміопатією. Загалом 114 пацієнтів на гемодіалізі з дилатаційною кардіоміопатією були рандомізовані на групи, які отримують карведилол або плацебо на додаток до стандартної терапії. Перший аналіз був проведений через рік після початку дослідження і супроводжувався додатковим періодом спостереження протягом 12 місяців.	Через 2 роки від початку дослідження ЕхоКГ показала значне ослаблення патологічного ремоделювання лівого шлуночка (ЛШ) на тлі карведилолу (менший діаметр порожнини ЛШ і більш висока фракція викиду (ФВ) в групі активного лікування, ніж у групі плацебо). Через два роки в групі карведилолу померло 51,7% пацієнтів, а в групі плацебо — 73,2% ($p<0,01$). Окрім того, було значно менше серцево-судинних смертей (29,3%) і госпіталізацій (34,5%) серед хворих, які отримували карведилол, ніж серед пацієнтів, які отримували плацебо (67,9 і 58,9% відповідно, $p<0,00001$) [15].
Zannad F., Kessler M., Lehter P., Grunfeld J.P., Thuilliez C., Leizorovicz A., Lechat P. Prevention of cardiovascular events in end-stage renal disease: Results of a randomized trial of foscarnil and implications for future studies // <i>Kidney Int.</i> — 2006. — Vol. 70. — P. 1318-1324.	Пацієнти на гемодіалізі були рандомізовані на дві групи: добровольці, які отримували 5 мг фозіноприлу з титрацією дози до 20 мг/добу ($n=196$) або плацебо ($n=201$), а також традиційну терапію протягом 24 місяців. Первинною кінцевою точкою були фатальні і нефатальні первинні великі кардіоваскулярні події (серцево-судинна смерть, клінічна смерть, нефатальний інсульт, серцева недостатність, інфаркт міокарда або ревааскуляризація).	Було показано, що застосування фозіноприлу істотно не впливає на комбіновану первинну кінцеву точку (ВР 0,93; 95% ДІ від 0,68 до 1,26, $p=0,35$, $n=397$). При проведенні вторинного аналізу згідно з протоколом ($n=380$, низка пацієнтів були виключені з аналізу) відзначалася тенденція на користь застосування фозіноприлу (скоригований ВР 0,79; 95% ДІ від 0,59 до 1,1, $p=0,099$). При цьому в пацієнтів із вихідною артеріальною гіпертензією використання фозіноприлу значно знижувало як систолічний, так і діастолічний АТ.
Li P.K., Chow K.M., Wong T.Y., Leung C.B., Szeto C.C. Effects of an angiotensin-converting enzyme inhibitor on residual renal function in patients receiving peritoneal dialysis. A randomized, controlled study // <i>Ann. Intern. Med.</i> — 2003. — Vol. 139. — P. 105-112.	Рандомізоване відкрите одноцентрове контрольоване дослідження, у якому оцінювали вплив іАПФ раміприлу на зниження залишкової функції нирок у хворих із термінальною стадією ХХН, що перебувають на перитонеальному діалізі. У дослідження було включено 60 пацієнтів, які отримують перитонеальний діаліз. Пацієнти були рандомізовані на групу, що приймає раміприл (5 мг/добу), і групу без лікування.	Протягом 12 місяців у групі раміприлу середня залишкова ШКФ знизилася на 2,07 мл/хв/1,73 м ² , а в контрольній групі — на 3,00 мл/хв/1,73 м ² (ВР 0,93 мл/хв/1,73 м ² ; 95% ДІ від 0,09 до 1,78 мл/хв/1,73 м ² , $p=0,03$). Однак летальність від будь-яких причин, тривалість госпіталізації, а також частота серцево-судинних ускладнень між групами суттєво не відрізнялися.
Takahashi A., Takase H., Toriyama T., Sugiura T., Kurita Y., Ueda R., Dohi Y. Candesartan, an angiotensin II type-1 receptor blocker, reduces cardiovascular events in patients on chronic haemodialysis: a randomized study // <i>Nephrol. Dial. Transplant.</i> — 2006. — Vol. 21. — P. 2507-2512.	Вісімдесят пацієнтів, що перебувають на хронічному гемодіалізі (47 чоловіків і 33 жінки, середній вік — 61 ± 1 рік) в стабільному стані і без будь-яких клінічних ознак серцевих захворювань, були випадковим чином розподілені на хворих, які приймали кандесартан у дозі 4-8 мг/добу ($n=43$) або які не приймали препарати (контрольна група, $n=37$), з подальшим наглядом протягом 19,4 $\pm$ 1,2 місяця. Кінцевими точками були фатальний/нефатальний інфаркт міокарда, нестабільна стенокардія, застійна серцева недостатність, важка аритмія і раптова смерть.	Під час спостереження серцево-судинні події спостерігалися в 7 пацієнтів у групі кандесартану і 17 хворих у контрольній групі. Аналіз Каплана — Мейера показав, що серцево-судинні ускладнення і смертність були достовірно ($p<0,01$) вищими в контрольній групі, ніж у групі кандесартану (45,9% проти 16,3% і 18,9% проти 0,0% відповідно).
Suzuki H., Kanno Y., Sugahara S., Ikeda N., Shoda J., Takenaka T., Inoue T., Araki R. Effect of angiotensin receptor blockers on cardiovascular events in patients undergoing hemodialysis: an open-label randomized controlled trial // <i>Am. J. Kidney Dis.</i> — 2008. — Vol. 52. — P. 501-506.	У пацієнтів віком від 30 до 80 років, які перебували на гемодіалізі від 2 до 3 разів на тиждень протягом від 1 до 5 років, у 5 клінічних центрах вивчали доцільність застосування блокторів рецепторів ангіотензину II (валсартану, кандесартану і лозартану) (БРАТ II). Триста шістьдесят пацієнтів були випадковим чином розподілені на 2 групи (по 180 хворих): які отримують і не одержують БРАТ II. Середній вік пацієнтів становив 60 років, із них 59% чоловіків, а 51% хворих страждав на цукровий діабет. Середній переддіалітичний систолічний АТ становив 154 мм рт. ст. Первинною кінцевою точкою був розвиток фатальних і нефатальних серцево-судинних подій (інфаркту міокарда, інсульту, застійної серцевої недостатності, аортокоронарного шунтування або черезшкірних коронарних втручань). Вторинною кінцевою точкою була смертність від усіх причин.	У ході дослідження було зафіксовано 93 летальні випадки або нефатальні серцево-судинні події (52%), з них 34 (19%) випадки в групі БРАТ II і 59 (33%) — у контрольній групі. Після внесення поправки на вік, стать, наявність діабету, систолічний АТ і центр, у якому проводилося дослідження, встановлено, що лікування із застосуванням БРАТ II було незалежно пов'язано зі зниженням фатальних і нефатальних серцево-судинних подій (ВР 0,51; 95% ДІ від 0,33 до 0,79; $p=0,002$). За аналізований період було зафіксовано 63 летальні випадки: 25 (14%) у групі БРАТ II і 38 (21%) у контрольній групі (ВР 0,64; 95% ДІ від 0,39 до 1,06, $p=0,1$).

Публікація	Характеристика дослідження	Результат
Cice G., Di Benedetto A., D'Isa S., D'Andrea A., Marcelli D., Gatti E., Calabrò R. Effects of telmisartan added to Angiotensin-converting enzyme inhibitors on mortality and morbidity in hemodialysis patients with chronic heart failure a double-blind, placebo-controlled trial // J. Am. Coll. Cardiol. — 2010. — Vol. 56. — P. 1701-1708.	У трирічному рандомізованому подвійному сліпому плацебо-контрольованому багатоцентровому дослідженні за участю 30 італійських клінік вивчали вплив телмісартану на загальну і серцево-судинну смертність у пацієнтів на гемодіалізі з комбінованою ХСН і зниженою ФВ ЛШ при додаванні до стандартної терапії іАПФ. Загалом 332 пацієнти були включені в дослідження (165 осіб отримували телмісартан, 167 — плацебо). Середній період спостереження становив 35,5±8,5 міс. (медіана: 36 місяців; діапазон: від 2 до 40 місяців). У ході дослідження оцінювали загальну і серцево-судинну смертність і госпіталізацію з приводу ХСН.	Встановлено, що при прийомі телмісартану протягом трьох років значно знижувалася смертність від усіх причин (35,1% проти 54,4%; $p<0,001$), серцево-судинна смертність (30,3% проти 43,7%; $p<0,001$), а також частота госпіталізацій із приводу ХСН (33,9% проти 55,1%; $p<0,0001$). За допомогою аналізу пропорційних ризиків Кокса показано, що телмісартан був незалежним чинником, що визначає смертність від усіх причин (ВР 0,51; 95% ДІ від 0,32 до 0,82, $p<0,01$), серцево-судинну смертність (ВР 0,42; 95% ДІ від 0,38 до 0,61, $p<0,0001$) і госпіталізацію з приводу ХСН (ВР 0,38; 95% ДІ від 0,19 до 0,51; $p<0,0001$). Основним побічним ефектом у групі терапії телмісартаном була гіпотонія, яка траплялася в 16,3% у групі телмісартану і 10,7% у групі плацебо.

препаратів слід брати до уваги функцію нирок. У хворих із низькою ШКФ (менше ніж 30-50 мл/хв) добову дозу гідрофільних препаратів необхідно зменшити. У табл. 1, 2 надано результати когортних та рандомізованих клінічних досліджень щодо клінічної ефективності різних груп антигіпертензивних засобів у пацієнтів, що перебувають на програмному діалізі.

Лозартан і його активний метаболіт Е-3174, а також ірбесартан і кандесартан не елімінуються з плазми крові при гемодіалізі. На відміну від зазначених препаратів епросартан виявляється в діалізаті, однак частка елімінованого таким чином препарату незначна і немає потреби в його додатковому прийомі (табл. 3.)

Таблиця 3. Вплив гемодіалізу на виведення медикаментозних засобів

Група	Елімінуються з плазми крові при гемодіалізі	Не елімінуються з плазми крові при гемодіалізі
іАПФ	Каптоприл Периндоприл Еналаприл	Квінаприл Цилазаприл
АРА	Епросартан (незначно і не потребує додаткового прийому)	Лозартан Ірбесартан Кандесартан

Висновки

На підставі наведеного вище можна зробити такі висновки:

1. Артеріальна гіпертензія, будучи одночасно найважливішим фактором ризику розвитку

і прогресування серцево-судинних захворювань і ХХН, є суттєвим незалежним чинником кардіоваскулярного ризику і причиною смерті пацієнтів, що перебувають на програмному діалізі.

2. З метою ефективного контролю за рівнем артеріального тиску та оптимізації антигіпертензивної терапії пацієнти, що перебувають на програмному діалізі, повинні постійно в домашніх умовах контролювати артеріальний тиск, що навіть більш важливо, ніж перед- і постдіалізне вимірювання в умовах діалізного центру.
3. Цільовий артеріальний тиск у пацієнтів на діалізі остаточно не встановлений, проте на підставі наявних досліджень можна рекомендувати систолічний АТ нижче від 140 мм рт. ст., але не нижче від 110 мм рт. ст., а діастолічний — нижче від 90 мм рт. ст.
4. Наявні результати клінічних досліджень не дозволяють віддати перевагу якомусь класу антигіпертензивних препаратів, а призначення іАПФ і БРАТ II як найбільш оптимальних повинно супроводжуватися контролем швидкості клубочкової фільтрації та рівня калію в сироватці крові.
5. Для подальшого вдосконалення фармакотерапії артеріальної гіпертензії в пацієнтів на програмному діалізі необхідно проведення великих клінічних рандомізованих досліджень.

Список використаної літератури

1. Адаптована клінічна настанова, заснована на доказах «Надання медичної допомоги хворим на хронічну хворобу нирок V стадії, які лікуються гемодіалізом». — 2015.
2. Кобалава Ж.Д., Гудков К.М. Секреты артериальной гипертонии: ответы на ваши вопросы. — М., 2004. — 243 с.
3. Лондон Ж.М. Регуляция артериального давления и лечение гипертонии у больных с терминальной почечной недостаточностью на программном гемодиализе // Нефрология. — 2000. — № 1. — С. 90-91.
4. Поширеність хронічної хвороби нирок V стадії у світі та в Україні. Режим доступу: <http://health-ua.com/stati/nephrology/poishirenist-hronighnoyi-hvorobi-nirok-vd-stadiyi-uviti-ta-v-ukrayini/html>
5. Свищенко Е.П. Блокаторы рецепторов ангиотензина II в кардиологии / Е.П. Свищенко, Л.В. Безродная, Л.А. Мищенко и др. — К: Инфо, 2002.

6. Baker W.L., White W.B. Safety of mineralocorticoid receptor antagonists in patients receiving hemodialysis // *Ann. Pharmacother.* — 2012. — Vol. 46. — P. 889-894.
7. Basile C., Lomonte C., Vernaglion L. et al. The relationship between the flow of arteriovenous fistula and cardiac output in haemodialysis patients // *Nephrol. Dial. Transplant.* — 2008. — Vol. 23. — № 1. — P. 282-287.
8. Bombardieri A.S. Mineralocorticoid receptor antagonists in end-stage renal disease: efficacy and safety // *Blood Purif.* — 2016. — Vol. 41. — P. 166-70.
9. Charra B., Catemard E., Ruffer M. Survival as an index of adequacy of dialysis // *B. Charra, E. Catemard, M. Ruffer // Kidney Int.* — 1992. — Vol. 41. — P. 1286-1291.
10. Cohen E.P. Hypertension in chronic hemodialysis: viewing a paradox, and some notes on therapy // *Dialys and Transplant.* — 2000. — Vol. 29. — № 9. — P. 535-542.
11. Dhakal M.P., Sloan J.A. Prevalence of hypertension and adequacy of blood pressure control in hemodialysis patients // *Dial. and Transplant.* — 2000. — Vol. 29. — P. 628-637.
12. Ellison D.H., Hoorn E.J., Wilcox C.S. // *Diuretics. Hypertension and the Kidney.* — 2012. — Vol. 50. — P. 1879-1916.
13. Fernandez L.M., Teruel J.L., Quereda C. Predialysis arterial hypertension: risk factor for cardiovascular mortality during hemodialysis treatment // *Nefrologia.* 2005. — Vol. 25. — Suppl. 4. — P. 23-27.
14. Flevari P., Kalogeropoulou S., Drakou A. et al. Spironolactone improves endothelial and cardiac autonomic function in non heart failure hemodialysis patients // *J. Hypertens.* — 2013. — Vol. 31. — P. 1239-1244.
15. Goodkin D.A., Bragg-Gresham J.L., Koenig K.G. et al. Association of comorbid conditions and mortality in hemodialysis patients in Europe, Japan, and the United States: the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS) // *J. Am. Soc. Nephrol.* — 2003. — Vol. 14. — P. 3270-3277.
16. Guidelines Committee. 2003 European Society of Hypertension-European Society of cardiology Guidelines for the management of Arterial Hypertension Guidelines Committee // *J. Hypertens.* — 2003. — 21. — P. 1011-1053.
17. Horl M.P., Horl W.H. Hemodialysis-associated hypertension: pathophysiology and therapy // *Am. J. Kidney Dis.* — 2002. — Vol. 39. — P. 227-244.
18. Krasniak A., Drod M., Pasowicz M., Chmiel G. et al. Factors involved in vascular calcification and atherosclerosis in maintenance haemodialysis patients // *Nephrol. Dial. Transplant.* — 2007. — Vol. 22. — № 2. — P. 515-521.
19. Kumra R., Bargman J.M. A review of diuretic use in dialysis patients // *Adv. Perit. Dial.* — 2014. — Vol. 30. — P. 115-119.
20. Levey A., Beto A., Coronado B.E. et al. Controlling the epidemic of cardiovascular disease in chronic renal disease: what do we know? What do we need to learn? Where do we go from here? // *Am. J. Kidney Dis.* — 1998. — Vol. 32. — P. 853-906.
21. Levey S.A., Eknoyan G. Cardiovascular disease in chronic renal disease // *Nephrol. Dial. Transplant.* — 1999. — Vol. 14. — P. 828-833.
22. Locatelli F., Covic A., Chazot C. et al. Optimal composition of the dialysate, with emphasis on its influence on blood pressure // *Nephrol. Dial. Transplant.* 2004. — Vol. 19. — № 4. — P. 785-796.
23. Matsumoto Y., Mori Y., Kageyama S. et al. Spironolactone reduces cardiovascular and cerebrovascular morbidity and mortality in hemodialysis patients // *J. Amer. Coll. Cardiol.* — 2014. — Vol. 63. — P. 528-536.
24. Moeller S., Giobbe S., Brown G. ESRD patients in 2001: global overview of patients, treatment modalities and developing trends // *Nephrol. Dial. Transplant.* — 2002. — Vol. 17. — № 12. — P. 2071-2076.
25. Nitta K., Akiba T., Nihei H. Aldosterone blockade and vascular calcification in hemodialysis patients // *Amer. J. Med.* — 2003. — Vol. 115. — P. 250.
26. Rocco M.V., Yan G., Heyka R.J., Benz R., Cheung A.K. HEMO Study Group. et al. Risk factors for hypertension in chronic hemodialysis patients: baseline data from the HEMO study // *Am. J. Nephrol.* — 2001. — Vol. 21. — P. 280-288.
27. Rossignol P., Frimat L., Zannad F. The safety of mineralocorticoid antagonists in maintenance hemodialysis patients: two steps forward // *Kidney Int.* — 2019. — Vol. 95. — P. 747-749.
28. Shavit L., Lifschitz M.D., Epstein M. Aldosterone blockade and the mineralocorticoid receptor in the management of chronic kidney disease: current concepts and emerging treatment paradigms // *Kidney Int.* — 2012. — Vol. 81. — P. 955-968.
29. Sibbel S., Walker A.G., Colson C. et al. Association of continuation of loop diuretics at hemodialysis initiation with clinical outcomes // *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* — 2019. — Vol. 14. — P. 95-102.
30. Taheri S., Mortazavi M., Pourmoghadam A. et al. A prospective double-blind randomized placebo-controlled clinical trial to evaluate the safety and efficacy of spironolactone in patients with advanced congestive heart failure on continuous ambulatory peritoneal dialysis. Saudi // *J. Kidney Dis. Transpl.* — 2012. — Vol. 23. — P. 507-512.
31. Zoccali C. Cardiovascular risk in uraemic patients is it fully explained by classical risk factors? // *Nephrol. Dial. Transplant.* — 2000. — Vol. 15. — № 4. — P. 454-457.
32. Zoccali C., Mallamaci F., Tripepi G. Hypertension as a cardiovascular risk factor in end-stage renal failure // *Curr. Hypertens. Rep.* — 2002. — Vol. 4. — № 5. — P. 381-386.

Надійшла до редакції 21.05.2020 р.

THE FEATURES OF ANTIHYPERTENSIVE THERAPY IN PATIENTS RECEIVING PROGRAMMED HEMODIALYSIS (REVIEW)

I.P. Katerenchuk

Abstract

The article represents the analysis of scientific publications, results of cohort and randomized clinical studies dedicated to the evaluation of efficacy of different antihypertensive medications groups in achieving blood pressure target levels and prediction of cardiovascular events. It was estimated the preferred groups of medications and cautions for their usage in patients with arterial hypertension receiving programmed dialysis.

Keywords: arterial hypertension, antihypertensive therapy, programmed dialysis.

Л.В. Журавльова, М.В. Філоненко

Харківський національний
медичний університет

КОМПЛЕКСНИЙ ПІДХІД ДО ПРОВЕДЕННЯ ФЛЕБОТРОПНОЇ ТЕРАПІЇ В ПАЦІЄНТІВ ІЗ ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ 2-ГО ТИПУ

Резюме

Цукровий діабет і хронічна венозна недостатність є поширеними захворюваннями дорослого населення економічно розвинених країн. Сучасні знання дозволяють виділити кілька пріоритетних стратегій і цілей, спрямованих на корекцію основних патофізіологічних механізмів розвитку і прогресування хронічної венозної недостатності в пацієнтів із цукровим діабетом 2-го типу. Зокрема, застосування веноактивних препаратів, роль яких у підвищенні тонусу і скоротливості вен, зменшенні запалення і набряку, а також поліпшенні мікроциркуляції і прискоренні загоєння венозних виразок була ретельно вивчена й успішно втілена в клінічну практику. Додатковим препаратом, що покращує мікроциркуляторний кровотік у нижніх кінцівках, а також знижує симптоматику діабетичної полінейропатії і хронічної венозної недостатності в пацієнтів із поєднаною патологією, є α -ліпоева кислота.

Ключові слова

Хронічні захворювання вен, цукровий діабет 2-го типу, флеботропна терапія, препарати мікронізованої очищеної флавоноїдної фракції, α -ліпоева кислота.

Хронічні захворювання вен (ХЗВ) — одна з найпоширеніших патологій серцево-судинної системи, що створює серйозні проблеми як для пацієнта, так і для національних систем охорони здоров'я. У сучасних умовах на ХЗВ в Європі страждає 20-25% населення, причому в деяких регіонах їх поширеність досягає 40%, а захворюваність щороку збільшується в середньому на 2%. Одним із суттєвих факторів ризику розвитку ХЗВ є цукровий діабет 2-го типу (ЦД 2-го типу), особливо в літніх хворих. Співвідношення пацієнтів, які страждають на ЦД 2-го типу і ХЗВ, за одними даними, становить 1:1,2, за іншими — 1,5:1 [1].

Відомо, що в 70% хворих із трофічними виразками має місце коморбідна патологія, що зумовлена одночасно ХЗВ і ЦД 2-го типу, яка завдає величезних медичних, соціальних та економічних збитків не тільки безпосередньо хворим людям, а й суспільству загалом. ЦД 2-го типу супроводжується превалюванням важких класів венозної недостатності, значно гіршими результатами хірургічного лікування варикозу і більшою частотою розвитку ускладнень [2].

Пацієнти із ЦД 2-го типу є особливо схильними до виникнення та прогресування хронічної венозної недостатності (ХВН), оскільки вже мають

фактори ризику, що є спільними з хронічними захворюваннями вен, такі як порушення мікроциркуляції нижніх кінцівок, надмірна вага, артеріальна гіпертензія, дисліпідемія, гіперкоагуляція, ендотеліальна дисфункція.

Обтяжливий вплив ЦД на перебіг ХВН, окрім впливу неспецифічних факторів, також може бути зумовлений специфічними для ЦД 2-го типу чинниками: поганим контролем глікемії ($HbA_{1c} > 10\%$), значною тривалістю діабету (> 10 років) і наявністю макроангіопатії нижніх кінцівок [3].

Патогенетичний механізм розвитку уражень вен нижніх кінцівок при ЦД є складним та багатокомпонентним. Провідним чинником є хронічна гіперглікемія, яка стимулює каскадне глікування структурних білків судинної стінки і білків системи гемостазу. Даний фактор активує вироблення видозміненого колагену IV типу, що стимулює руйнування мембран ендотеліоцитів під дією окисного стресу. Накопичення в субендотеліальному просторі вен колагену IV типу призводить до ремоделювання структури венозної стінки, дезорганізації м'язового шару і збільшення проникності стінки вен. Дані порушення провокують розвиток інтрамурального, а потім і паравазального фіброзу, появу сегментарного розширення і звуження просвіту венозних судин, а також порушення

© Л.В. Журавльова, М.В. Філоненко

нормальної проліферації ендотелію вен. Анатомічні зміни тягнуть за собою функціональні порушення венозної системи. Зокрема, порушується перистальтика уражених склеротичним процесом вен, клапанна недостатність провокує виникнення рефлюксу крові, а дисфункція ендотелію разом із дисбалансом системи гемостазу є індуктором тромбоутворення. Перераховані фактори формують симптомокомплекс недостатності венозного кровообігу в нижніх кінцівках, причому варто відзначити, що всі процеси є взаємообтяжуючими і працюють за принципом «вадного кола» [4].

Діабетична сенсомоторна нейропатія нижніх кінцівок і діабетична мікроангіопатія також вносять вагомий внесок в обтяження венозної патології через порушення мікроциркуляції і трофіки нижніх кінцівок. Наявність діабетичної полінейропатії може маскувати симптоматику ХВН за рахунок зменшення больового синдрому. Полінейропатія нижніх кінцівок виявляється у 82% хворих при поєднаній патології та у 18% хворих без супутнього ЦД 2-го типу. Ці прояви можуть бути послаблені застосуванням α -ліпоєвої кислоти [5].

У дослідженні Carpentier P.H. та співавт. було встановлено, що частота суб'єктивних клінічних проявів ХВН, а також їх виразність у хворих на ЦД 2-го типу асоціювалася з переважанням набрякового (32,5%) і трофічного синдромів (45%). Серед пацієнтів із ХВН без супутнього ЦД 2-го типу провідними клінічними синдромами були варикозний (35%) і больовий (45%). Важкість суб'єктивних симптомів превалювала у хворих із ЦД 2-го типу за всіма ознаками, окрім больового синдрому [6].

Незважаючи на відсутність повної інформації про патофізіологічні механізми розвитку ХЗВ у пацієнтів із ЦД 2-го типу, наявні на сьогодні відомості дозволяють виявити безліч потенційних цілей для консервативного лікування. Очевидно, що ліквідація стази венозної крові і флебогіпертензії, підвищення тону вен венозної стінки слугують найбільш ефективним способом попередження ХЗВ. З іншого боку, ефективний контроль глікемії й ослаблення проявів діабетичної мікроангіопатії та полінейропатії зменшують обтяжуючий вплив ЦД 2-го типу на розвиток і прогресування ХЗВ. Покращення лімфовідтоку, корекція гемореологічних порушень та зменшення проявів запалення довершують комплексний підхід до тактики ведення таких хворих [4, 7].

У пацієнтів із початковими стадіями ХЗВ стандартним варіантом консервативного лікування є компресійний трикотаж, використання якого дозволяє зменшити симптоми і запобігти прогресуванню ХЗВ. Незважаючи на високу ефективність застосування компресійного трикотажу при всіх стадіях ХЗВ, у тому числі для загоєння венозних виразок, щоденні складнощі, пов'язані з його використанням, зумовлюють низьку прихильність

пацієнтів до цього методу лікування. З іншого боку, хірургічне лікування варикозу при ЦД 2-го типу може бути ускладненим або взагалі неможливим, у тому числі з огляду на порушення процесів згортання крові в таких хворих, а також повільне загоєння ран. Ось чому багато пацієнтів віддають перевагу фармакологічній терапії [8].

На сьогодні є кілька флеботропних лікарських препаратів, що впливають на ключові патофізіологічні механізми ХЗВ. Ці препарати, більшість яких отримано з натуральних рослинних флавоноїдів, демонструють перспективні фармакологічні профілі ефективності та безпеки. МОФФ (мікронізована очищена флавоноїдна фракція) — один із найбільш вивчених, широко доступних, ефективних і повсюдно призначуваних класів веноактивних препаратів, що має найбільшу наукову і клінічну доказову базу. МОФФ складається з 90% мікронізованого діосміну і 10% інших активних флавоноїдів (гесперидин, діосметин, лінарин та ізороіфолін). Діосмін синтезують із гесперидину, який отримують з особливого типу дрібних незрілих апельсинів, а одержану суміш для поліпшення біодоступності мікронізують до частинок діаметром менше ніж 2 мікрони. Завдяки мікронізації МОФФ характеризується максимальною абсорбцією в шлунково-кишковому тракті та має майже вдвічі кращу біодоступність, ніж інші рослинні венотоніки, що забезпечує більшу клінічну ефективність [9].

МОФФ впливає на ключові патофізіологічні механізми, що сповільнюють розвиток ХЗВ, а саме: підсилює опосередковану симпатичною іннервацією скоротливість вен і підвищує чутливість гладком'язових елементів стінки до іонів кальцію; пригнічує активність лейкоцитів за рахунок інгібування молекул клітинної адгезії (знижує адгезію лейкоцитів до венозного ендотелію); перешкоджає руйнуванню стулок венозних клапанів та їх інфільтрації гранулоцитами і макрофагами, завдяки цьому сповільнюється розвиток патологічного рефлюксу; пригнічує синтез і активність прозапальних факторів; збільшує антиоксидантну активність ензимів; пригнічує активацію ендотелію; знижує концентрацію в плазмі ICAM-1, VCAM (адгезивні молекули, що сприяють фіксації і міграції лейкоцитів), VEGF (судинний ендотеліальний фактор росту); підвищує резистентність капілярів і знижує їх проникність [10].

Ефективний вплив на патофізіологічні механізми формування і прогресування ХЗВ приводить до розвитку сприятливих клінічних ефектів: підвищення тону вен, зменшення венозного набряку, покращення трофіки шкіри, прискорення загоєння венозних виразок, покращення симптомів ХВН і підвищення якості життя пацієнтів [11].

Клінічні та експериментальні дослідження підтверджують, що МОФФ покращує тонус

і скоротливість венозної стінки. На ізольованих венах щурів було показано, що МОФФ підсилює опосередковану симпатичною іннервацією скоротливість вен і підвищує чутливість гладком'язових елементів стінки до іонів кальцію [12]. В аналогічних дослідженнях на ізольованих варикозних венах людини МОФФ дозозалежно потенціювала норадреналін-індуковану скоротливість [13].

В експериментальних моделях на щурах було доведено, що в умовах хронічної флебогіпертензії МОФФ перешкоджає руйнуванню стулок клапана та їх інфільтрації гранулоцитами і макрофагами, при цьому ефект є дозозалежним. Завдяки цій протективній дії МОФФ сповільнює розвиток патологічного венозного рефлюксу та запобігає подальшому прогресуванню ХВН [14].

Препарати МОФФ мають доведену ефективність щодо пригнічення запалення та зменшення проявів ендотеліальної дисфункції, за рахунок чого суттєво зменшується проникність капілярів. У дослідженні Bush R. та співавт. вивчали число ділянок витоку флуоресцентного барвника на 1 см² площі капілярів. Отримані дані свідчать про обмеження проникності капілярів під дією діосміну, причому мікронізований діосмін був майже вдвічі ефективнішим за немікронізований. Окрім того, простежувалася чітка залежність між ефективністю дії та дозою мікронізованого діосміну, що пояснює необхідність дотримання режиму дозування [15].

Застосування МОФФ у лікуванні ХВН у достатніх дозах протягом призначеного періоду приводить до достовірної регресії симптомів, зокрема помітної корекції зазнають такі явища, як відчуття важкості в ногах, відчуття розпирання та, особливо, судоми [16]. В іншому дослідженні терапія МОФФ у дозуванні 2 таблетки на день протягом 6 місяців приводила до достовірного зменшення епізодів больового синдрому в пацієнтів із ХВН як із наявністю венозного рефлюксу, так і без нього [17].

Прийом МОФФ сприятливо впливає на зменшення набряків нижніх кінцівок у хворих із ХВН. Застосування МОФФ протягом 6 тижнів суттєво знижувало проникність капілярів порівняно з лікуванням плацебо, що клінічно проявлялося суттєвим зниженням об'єму витісненої гомілкою води при проведенні імерсійної волюметрії, а також значним зниженням відчуття набряку. За даними Blume J et al., після застосування МОФФ у хворих із варикозним розширенням вен нижніх кінцівок об'єм ураженої кінцівки зменшився в середньому на 392 мл, тобто на 12% [18].

Препарат Авеню є генеричним представником МОФФ, що є біоеквівалентним «еталонному флеботоніку» Детралексу. Авеню виробляє АТ «Фармак» (Україна) у таблетках у дозі 500 мг, яка містить 450 мг діосміну (90%) і 50 мг

флавоноїдів у вигляді гесперидину (10%). З метою лікування венолімфатичної недостатності рекомендована доза становить 2 таблетки на добу: уранці та ввечері, під час їди. Після тижня застосування можливо приймати 2 таблетки на добу одноразово під час їди. Препарат не містить глюкози, є безпечним у застосуванні для пацієнтів із супутнім ЦД 2-го типу.

Діабетична полінейропатія та мікроангіопатія здійснюють значний вплив на виникнення та прогресування ХВН у пацієнтів із ЦД 2-го типу, що потребує комплексного підходу до лікування [3].

«Діабетична полінейропатія» є гетерогенним поняттям, що охоплює цілу низку специфічних і неспецифічних синдромів. Патогенетичні механізми, що лежать в основі діабетичної нейропатії, є надзвичайно різноманітними і включають: метаболічні, мікросудинні, ішемічні порушення, імунотоксичні, компресійні (тунельні нейропатії), гіпоглікемічні (інсулінові нейропатії), ішемічні (мононейропатії, зумовлені облітеруючими захворюваннями периферичних артерій) тощо [19]. Враховуючи різноманітність симптомів, лікування діабетичної полінейропатії повинно насамперед бути спрямованим на забезпечення адекватної компенсації ЦД 2-го типу, а також включати засоби патогенетичної терапії, що мають плейотропні властивості [20].

Додатковим препаратом, що покращує мікроциркуляторний кровотік у нижніх кінцівках, а також знижує симптоматику діабетичної полінейропатії і ХВН у пацієнтів із поєднаною патологією, є α -ліпоева кислота [21].

Історія застосування препаратів α -ліпоевої кислоти для лікування полінейропатій різного генезу налічує понад 60 років. За цей час був накопичений величезний клінічний досвід та проведено численні багатоцентрові рандомізовані дослідження (ALADIN I, II; SYDNEY I, II; NATHAN I, II; OPRIL; DEKAN), що підтверджують ефективність і безпеку застосування цих препаратів насамперед серед пацієнтів із цукровим діабетом [22-25].

Препарат α -ліпоевої кислоти (Діаліпон, АТ «Фармак») відповідає основним вимогам, що висуваються до засобів для лікування полінейропатії: впливає на патогенетичні механізми формування полінейропатії, зменшує симптоми нейропатії, покращує функцію нервів, побічні ефекти виникають вкрай рідко і, як правило, не потребують відміни терапії. Діаліпон характеризується також наявністю плейотропних властивостей та чинить позитивний вплив на різні органи та структури людського організму, зокрема: сприяє корекції гіперглікемії, знижує вміст холестерину та ліпідів у крові, покращує функцію печінки, сповільнює розвиток ендотеліальної дисфункції, має нейропротективні властивості [26].

Однією з точок прикладання Діаліпону є його потужна антиоксидантна дія. Як відомо, оксидативний стрес із зростанням утворення вільнорадикальних сполук відіграє значну роль у розвитку діабетичної полінейропатії та судинних ускладнень у хворих на ЦД 2-го типу. Унаслідок активації процесів вільнорадикального окислення пошкоджуються не тільки структурні елементи судинної стінки, але й пригнічується продукція простагліну, оксиду азоту і, навпаки, збільшується утворення тромбосану та ендотеліну, що порушує фізіологічну рівновагу між цими вазоактивними субстанціями, сприяє вазоконстрикції, підвищеному тромбоутворенню, порушенню кровотоку та тканинній гіпоксії — чинників, що лежать в основі деструктивних змін нервової тканини. α -ліпоєва кислота є важливим компонентом глутатіонової антиоксидантної системи, ефективною «пасткою» для радикалів. Механізм нейропротекторної дії α -ліпоєвої кислоти насамперед полягає в зменшенні наслідків оксидативного стресу шляхом нейтралізації вільних радикалів [27].

На тлі застосування препаратів α -ліпоєвої кислоти поліпшується ендоневральний кровотік, збільшується швидкість проведення імпульсу по нервовому волокну, відновлюється енергетичний баланс у нервовій тканині, збільшується сенсорний потенціал дії нерва, збільшується вміст макроергічних сполук у скелетних м'язах хворих із моторною нейропатією [28].

За наявності важкої діабетичної полінейропатії лікування дорослих пацієнтів починають з інфузії Діаліпону 20 мл розчину (600 мг α -ліпоєвої кислоти), розведеного у 250 мл 0,9% розчину натрію хлориду, 1 раз на добу, повільно. У дуже тяжких випадках добову дозу підвищують до 900-1200 мг/добу. Початковий курс лікування проводять протягом 2-4 тижнів. Згодом переходять на підтримуючу терапію лікарськими формами α -ліпоєвої кислоти для перорального прийому (Діаліпон капсули) у дозі 600 мг препарату 1-3 рази на добу протягом 1-3 міс.

Для профілактики діабетичної полінейропатії, при атеросклерозі, хронічних інтоксикаціях, захворюваннях печінки дозу препарату встановлюють індивідуально, залежно від віку, маси тіла

хворого і ступеня тяжкості захворювання. Починати лікування необхідно з початкової дози 10 мл розчину (300 мг α -ліпоєвої кислоти) на добу. Курс терапії Діаліпоном рекомендується проводити 2 рази на рік.

Таким чином, ЦД 2-го типу є вагомим фактором ризику розвитку хронічних захворювань вен, особливо серед літніх хворих. Клінічні прояви хронічних захворювань вен у пацієнтів із ЦД 2-го типу характеризуються переважанням набрякового синдрому і трофічних змін нижніх кінцівок. Наявність супутнього ЦД 2-го типу супроводжується превалюванням важких класів венозної недостатності, значно гіршими результатами хірургічного лікування варикозу і більшою частотою розвитку ускладнень. Обтяжуючий вплив ЦД 2-го типу на перебіг хронічної венозної недостатності зумовлено більшою частотою неспецифічних факторів, таких як ожиріння, артеріальна гіпертензія, дисліпідемія, гіперкоагуляція, і наявністю додаткових факторів, асоційованих із діабетом (декомпенсація вуглеводного обміну ($HbA1c > 10\%$), тривалість цукрового діабету більше ніж 10 років і супутня діабетична макроангіопатія нижніх кінцівок). Діабетична сенсомоторна полінейропатія нижніх кінцівок у пацієнтів із ЦД 2-го типу є важливим патогенетичним механізмом обтяження хронічної венозної недостатності.

Лікування хронічних захворювань вен у пацієнтів із ЦД 2-го типу повинно бути комплексним і включати як ефективні веноактивні препарати, так і засоби, що зменшують прояви хронічних ускладнень діабету та сприяють кращому контролю глікемії. Препарати мікроіонізованої очищеної флавоноїдної фракції є найбільш вивченим класом флеботропних препаратів, що має значну наукову і клінічну доказову базу. Препарат Авеню є доступним генеричним засобом МОФФ, що є біоеквівалентним оригінальному препарату. Препарат α -ліпоєвої кислоти Діаліпон сприяє зменшенню суб'єктивних відчуттів діабетичної полінейропатії, поліпшенню проведення збудження по рухових і чутливих волокнах, покращенню кровотоку в мікроциркуляторному руслі і позитивно впливає на перебіг хронічної венозної недостатності нижніх кінцівок.

Список використаної літератури

1. Rabe E., Berboth G., Pannier F. Epidemiology of chronic venous diseases // *Wien Med. Wochenschr.* — 2016. — 166 (9-10). — P. 260-3. doi: 10.1007/s10354-016-0465-y.
2. Eberhardt R.T., Raffetto J.D. Chronic venous insufficiency // *Circulation.* — 2014. — 130. — P. 333-346. doi: 10.1161/circulationaha.113.006898.
3. Синяченко Ю.О., Самойленко Г.Е., Синяченко О.В. Течение и эффективность лечения варикозной болезни вен нижних конечностей у больных сахарным диабетом // *Mezhdunarodnyi Endokrinologicheskii Zhurnal.* — 2017. — 13. — P. 27-32. doi: 10.22141/2224-0721.13.1.2017.96752.

4. Davies A.H. The Seriousness of Chronic Venous Disease: A Review of Real-World Evidence // *Adv. Ther.* — 2019. — 36. — P. 5-12. <https://doi.org/10.1007/s12325-019-0881-7>
5. Papanas N., Ziegler D. Efficacy of α -lipoic acid in diabetic neuropathy // *Expert Opin Pharmacother.* — 2014 Dec. — 15 (18). — P. 2721-2731.
6. Carpentier P.H., Maricq H.R., Biro C., et al. Prevalence, risk factors, and clinical patterns of chronic venous disorders of lower limbs: a population-based study in France // *J. Vasc. Surg.* — 2004. — 40. — P. 650-659. doi: 10.1016 / j.jvs.2004.07.025.
7. Mansilha A., Sousa J. Pathophysiological Mechanisms of Chronic Venous Disease and Implications for Venoactive Drug Therapy // *International journal of molecular sciences.* — 2018 Jun. — 19 (6). — P. 1669-1682. doi: 10.3390/ijms19061669.
8. Lane T.R., Sriharan K., Herbert J.R., Franklin I.J., Davies A.H. Management of chronic venous disease by primary care // *Phlebology.* — 2013. — 28 (6). — P. 299-304.
9. Maggioli A. Chronic venous disorders: pharmacological and clinical aspects of micronized purified flavonoid fraction // *Phlebology.* — 2016. — 23. — P. 82-89.
10. Martinez-Zapata M.J., Vernooij R.W.M., Uriona Tuma S.M., Stein A.T., Moreno R.M., Vargas E., Capellà D., Bonfill Cosp X. Phlebotonics for venous insufficiency. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* — 2016, Issue 4. Art. No.: CD003229. DOI: 10.1002/14651858.CD003229.pub3.
11. Каменская О.В., Марченко Е.В. Применение детралекса для коррекции нарушений гемолимфоциркуляции у пожилых больных с синдромом диабетической стопы на фоне инсулиннезависимого сахарного диабета // *Современные проблемы науки и образования.* — 2008. — 1. — С. 141-142.
12. Savineau J.P., Marthan R. Diosmin-induced increase in sensitivity to Ca^{2+} of the smooth muscle contractile apparatus in the rat isolated femoral vein // *Br. J. Pharmacol.* — 2004. — 111. — P. 978-980. doi: 10.1111 / j.1476-5381.1994.tb14838.x. 68.
13. Juteau N., Bakri F., Pomies J., et al. The human saphenous vein in pharmacology: effect of a new micronized flavonoid fraction (daflon 500 mg) on norepinephrine induced contraction // *Int. Angiol.* — 2005. — 14. — P. 8-13.
14. Pascarella L., Lulic D., Penn A.H., et al. Mechanisms in experimental venous valve failure and their modification by Daflon 500 mg // *Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg.* — 2008. — 35. — P. 102-110. doi: 10.1016 / j. ejvs.2007.08.011.
15. Bush R., et al. Recommendations for the medical management of chronic venous disease: the role of micronized purified Flavanoid Fraction (mpFF) // *Phlebology.* — 2017. — 32. — P. 3-19. doi: 10.1177 / 0268355517692221.
16. Kakkos S.K., Nicolaides A.N. Efficacy of micronized purified flavonoid fraction daflon® on improving individual symptoms, signs and quality of life in patients with chronic venous disease: a systematic review and meta-analysis of randomized double-blind placebo-controlled trials // *Int. Angiol.* — 2018. — 37. — P. 143-154. doi: 10.23736 / s0392-9590.18.03975-5.
17. Lenkovic M., Zgombic Z.S., Blazic T.M., Brajac I., Perisa D. Benefit of Daflon 500 mg in the reduction of chronic venous disease-related symptoms // *Phlebology.* — 2012. — 19. — P. 79-83.
18. Blume J., et al. Quantification of edema using the volometer technique: therapeutic application of daflon 500 mg in chronic venous insufficiency // *Phlebology.* — 1992. — 7 (2). — P. 37-40.
19. Юзвенко Т.Ю., Крушинська З.Г., Тарасенко С.О. Альфа-ліпоєва кислота в лікуванні ускладнень цукрового діабету // *Клінічна ендокринологія та ендокринна хірургія.* — 2017. — 4 (60). — С. 23-29. doi: [https://doi.org/10.24026/1818-1384.4\(60\).2017.118735](https://doi.org/10.24026/1818-1384.4(60).2017.118735).
20. Gomes M.B., Negato C.A. Alpha-lipoic acid as a pleiotropic compound with potential therapeutic use in diabetes and other chronic diseases // *Diabetol. Metab. Syndr.* — 2014 Jul. — 6 (1). — P. 80. doi: 10.1186/1758-5996-6-80.
21. Tibullo D., Li Volti G., Giallongo C., et al. Biochemical and clinical relevance of alpha lipoic acid: antioxidant and anti-inflammatory activity, molecular pathways and therapeutic potential // *Inflam. Res.* — 2017 Jul. doi: 10.1007/s00011-017-1079-6.
22. Reljanovic M., Reichel G., Rett K., et al. Treatment of diabetic polyneuropathy with the antioxidant thioctic acid (alpha-lipoic acid): a two year multicenter randomized double-blind placebocontrolled trial (ALADIN II). *Alpha Lipoic Acid in Diabetic Neuropathy* // *Free Radic. Res.* — 1999. — 31 (3). — P. 171-179.
23. Ziegler D., Ametov A., Barinov A., et al. Oral treatment with alpha-lipoic acid improves symptomatic diabetic polyneuropathy: the SYDNEY2 trial // *Diabetes Care.* — 2006. — 29 (11). — P. 2365-2370.
24. Ziegler D., Low P.A., Litchy W.J., et al. Efficacy and safety of antioxidant treatment with α -lipoic acid over 4 years in diabetic polyneuropathy: the NATHAN1 trial // *Diabetes Care.* — 2011. — 34 (9). — P. 2054-2060.
25. Ziegler D., Schatz H., Conrad F., Gries F.A., Ulrich H., Reichel G. Effects of treatment with the antioxidant alphilipoic acid on cardiac autonomic neuropathy in NIDDM patients. A 4-month randomized controlled multicenter trial (DEKAN Study). *Deutsche Kardiale Autonome Neuropathie* // *Diabetes Care.* — 1997. — 20 (3). — P. 369-373.
26. Досвід застосування Діаліпону у лікуванні діабетичної полінейропатії нижніх кінцівок у хворих на цукровий діабет 2-го типу. Стаття доступна за посиланням: https://farmak.ua/publication/dosvid_zastosovannya_dialiponu_ou_likuvanni_diabetichnoi_polineyropatii_nizhnih_kintsivok_ou_hvorih_na_tsoukroviiy_diabet_2-go_tipou/
27. Moura F.A., de Andrade K.Q., dos Santos J.C., Goulart M.O. Lipoic Acid: its antioxidant and anti-inflammatory role and clinical applications // *Curr. Top. Med. Chem.* — 2015. — 15 (5). — P. 458-83.
28. Mijnhout G.S., Kollen B.J., Alkhalaf A., Kleefstra N., Bilo H.J. Alpha lipoic acid for symptomatic neuropathy in patients with diabetes: A meta-analysis of randomized controlled trials // *Int. J. Endocrinol.* — 2012; 2012:456279. doi:10.1155/2012/456279.

Надійшла до редакції 12.05.2020 р.

A COMPREHENSIVE APPROACH TO PHLEBOTROPIC THERAPY IN PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES MELLITUS

L.V. Zhuravlyova, M.V. Filonenko

Abstract

Diabetes mellitus and chronic venous insufficiency are common diseases of the adult population of economically developed countries. Current knowledge allows us to identify several priority strategies and goals aimed at correcting the main pathophysiological mechanisms of development and progression of chronic venous insufficiency in patients with type 2 diabetes. In particular, the use of venoactive drugs, whose role in increasing the tone and contractility of veins, reducing inflammation and edema, as well as improving microcirculation and accelerating healing of venous ulcers has been carefully studied and successfully implemented in clinical practice. An additional drug that improves microcirculatory blood flow in the lower extremities and also reduces the symptoms of diabetic polyneuropathy and chronic venous insufficiency in patients with combined pathology is α -lipoic acid.

Keywords: chronic vein disease, type 2 diabetes, phlebotropic therapy, preparations of micronized purified flavonoid fraction, α -lipoic acid.

В.А. Олійник, Г.М. Терехова

ДУ «Інститут ендокринології
та обміну речовин
ім. В.П. Комісаренка НАМН України»

ПРОТОКОЛ ВЕДЕННЯ ХВОРИХ «ДИFUЗНИЙ ЗОБ» (Е0.1, Е0.4)*

Загальна інформація

Дифузний зоб (простий нетоксичний зоб, спорадичний зоб Е04.0) — дифузне збільшення щитоподібної залози, яке трапляється в місцевостях із відсутністю дефіциту йоду. Е01.0 — дифузний (ендемичний) зоб, пов'язаний із йодною недостатністю.

Клінічна епідеміологія

Серед сучасних медико-соціальних проблем частота різних форм цієї патології, навіть поза зонами зобної ендемії, становить не менше ніж 20% від загальної захворюваності. В ендемічних на зоб регіонах, де мешкає приблизно 1/3 популяції Земної кулі, вона становить нерідко більше ніж 50%. За епідеміологічними даними, головними тиреоїдними нозологіями (враховуючи їх поширеність) вважаються ендемічний (дифузний та вузловий) зоб, аутоімунний тиреоїдит, рак щитоподібної залози. В останнє десятиліття виявлена тенденція зростання кількості випадків цієї патології.

За даними Е.С. Ridgway (1992), дифузний нетоксичний зоб у США поза зонами зобної ендемії трапляється в 4-19% населення. У зонах зобної ендемії в останні десятиріччя в Україні відмічається зростання захворюваності на дифузний нетоксичний зоб, що пов'язано з послабленням профілактичних заходів щодо забезпечення населення достатньою кількістю йодованої солі, відсутністю нормальних умов її збереження, зниженням її якості. Усе це потребує координації наукових та організаційних заходів, спрямованих на профілактику цього захворювання.

На сьогодні дослідження вартості профілактичних заходів та лікування дифузного нетоксичного зоба в Україні відсутні. Слід зазначити, що відсутність адекватних профілактичних та лікувальних заходів щодо дифузного зоба буде призводити до зростання кількості хворих із великими розмірами щитоподібної залози, виникнення порушення її функції та в кінцевому рахунку до інвалідизації населення, зниження якості життя людей.

© В.А. Олійник, Г.М. Терехова

* Затверджено на засіданні ученої ради «Інституту ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України» від 02.04.2019 року

Етіологія

Виникнення цієї форми дифузного зоба пов'язують із можливим впливом одноманітного неповноцінного харчування, важливе значення має дефіцит у їжі білків та вітамінів. Деякі продукти харчування містять речовини, що справляють зобогенний вплив (зокрема, струмогени містяться у фасолі, брукві, моркві, цвітній капусті тощо). Антисанітарні побутові умови, інфекції та інтоксикації також впливають на частоту виникнення захворювання. Слід зазначити, що ця форма зоба часто трапляється в членів однієї сім'ї, тож можна говорити про сімейний характер цієї патології. Можливими чинниками розвитку спорадичного зоба також є генетична блокада синтезу тиреоїдних гормонів, які не виявляються з допомогою існуючих методів дослідження, аутоімунні механізми. Функція щитоподібної залози не змінена. Окремою формою дифузного зоба є ендемічний зоб, що трапляється в ендемічних регіонах у зв'язку з недостатністю йоду у воді, землі, продуктах харчування.

Патогенез

Важливе місце в патогенезі простого нетоксичного зоба відводиться аутоімунним механізмам, що підтверджується виявленням у цих хворих тиреоїдстимулюючих антитіл, а також позитивною відповіддю до тиреоїдних антигенів у тесті гальмування міграції лейкоцитів. За умов зниження надходження йоду до організму зменшується біосинтез та секреція тиреоїдних гормонів, що веде до підвищення утворення та вивільнення тиреотропіну, а внаслідок цього до гіперплазії щитоподібної залози.

До чинників ризику виникнення нетоксичного (простого) дифузного зоба слід віднести проживання в йододефіцитних регіонах, антисанітарні побутові умови, інфекції, інтоксикації, одноманітне неповноцінне харчування, дефіцит у їжі білків, вітамінів, вживання продуктів, що містять струмогени.

Клінічна картина

Клінічна картина включає місцеві та загальні симптоми, які залежать від ступеня збільшення щитоподібної залози та її функціо-

нальної активності. Хворі скаржаться на відчуття слабкості, підвищеної втомлюваності, головні болі, болі в ділянці серця, непостійні диспепсичні явища. У разі збільшення зоба та здавлювання близько розташованих органів виникають скарги на відчуття тиску в ділянці шиї, що більш виражено в положенні лежачи, утруднене дихання, пульсуючий головний біль, порушення ковтання. Дифузний зоб характеризується рівномірним збільшенням щитоподібної залози за відсутності локальних ущільнень. Окрім звичайного розташування на передній поверхні шиї, трапляється атипова локалізація: позастернальна, кільцева (навколо трахеї), під'язична, язична, позатрахеальна (із додаткових елементів щитоподібної залози). За характером функції залози прийнято розділення на гіпер-, гіпо- та еутиреоїдні форми. Близько 70-80% випадків ендемічного зоба становлять еутиреоїдні форми. До ускладнень за наявності зоба відносяться наслідки здавлення близько розташованих нервів та судин, розвиток серцево-судинних порушень.

Міжнародна класифікація зоба (ВООЗ, 2001)

Ступені збільшення	Характеристика зоба
0	Зоб немає (розміри часток не перевищують розміри дистальної фаланги великого пальця обстежуваної особи).
1	Зоб пальпується, проте невидимий за нейтрального положення шиї (видимого збільшення щитоподібної залози немає). Сюди відносять вузлові утворення, які не спричиняють збільшення самої залози.
2	Зоб чітко видимий за нормального положення шиї.

При формулюванні клінічного діагнозу слід вказувати дифузний зоб, потім — функціональну активність щитоподібної залози (еутиреоз або гіпотиреоз, у цьому випадку його форму — субклінічний або клінічно явний).

Для ендемічного зоба основними **профілактичними заходами** є державні програми з ліквідації йододефіцитних захворювань, які регламентують забезпечення населення йодованою сіллю як одним з основних та надійних джерел йоду, контроль за умовами її збереження та якістю. Для профілактики простого дифузного зоба важливим є комплекс оздоровчих заходів, спрямованих на покращення соціально-побутових та гігієнічних умов життя людини. До профілактичних заходів відносяться й індивідуальні, зокрема вживання препаратів, що містять йод (йодид, йодомарин тощо), препаратів левотироксину в окремих пацієнтів.

Класифікація та приклади формулювання діагнозу

Класифікація за МКХ-10	Приклади формулювання діагнозу
E01.0 Дифузний (ендемічний) зоб, пов'язаний із йодною недостатністю	Дифузний зоб I-II ст. Еутиреоз (або гіпотиреоз — субклінічний; якщо клінічно явний — зазначають важкість та стадію захворювання)
E04.0 Нетоксичний дифузний (колоїдний) зоб	Дифузний зоб I-II ст. Еутиреоз (або гіпотиреоз — субклінічний; якщо клінічно явний — зазначають важкість та стадію захворювання)

Діагностика

Діагностика дифузного зоба ґрунтується на виявленні збільшеної щитоподібної залози (визначається ступінь збільшення). Під час діагностики ендемічного зоба обов'язково враховується проживання в місцевості з дефіцитом йоду в землі, воді, продуктах харчування. Функціональний характер зоба встановлюють на підставі клінічної симптоматики, дослідження в крові рівнів вільного та загального тироксину, трийодтироніну, тиреотропіну, антитіл до тиреоїдної пероксидази, тиреоглобуліну, ультразвукового дослідження щитоподібної залози. Важливим є визначення екскреції йоду із сечею у всіх осіб із виявленим дифузним зобом. Слід проводити диференціальну діагностику з дифузним токсичним зобом, аутоімунним тиреоїдитом.

Ознаки і критерії діагностики захворювання.

Діагностика захворювання базується на виявленні збільшення щитоподібної залози на підставі її візуалізації, пальпації. Ступінь збільшення визначається за класифікацією ВООЗ. Окрім вищевведеної класифікації, може використовуватись за великих епідеміологічних досліджень версія класифікації розмірів щитоподібної залози, прийнята ВООЗ 1992 р.: 0 — щитоподібна залоза не збільшена; 1 — збільшена залоза, непомітна за нейтрального положення шиї; 2 — щитоподібна залоза збільшена, помітна за нейтрального положення шиї. Зоб помітний на значній відстані, може сягати таких розмірів, що утруднює дихання та ковтання. Під час ультразвукового дослідження (УЗД) виявляється збільшення об'ємів щитоподібної залози щодо нормативних вікових параметрів (збільшення у 2-3 рази та більше). Рівні вільного тироксину, трийодтироніну, тиреотропіну в крові можуть не відрізнятися від норми. Антитіла до тиреоїдної пероксидази, тиреоглобуліну можуть незначно збільшуватися. Використання вищезазначених параметрів дозволяє з високою ймовірністю діагностувати дифузний зоб. Такі методи діагностики є безпечними для хворого, доступними для лікарів спеціальних ендокринологічних установ.

Диференційна діагностика

Диференційна діагностика дифузного зоба проводиться з дифузним токсичним зобом, аутоімунним тиреоїдитом, ендемічним зобом. Велику діагностичну цінність мають визначені рівні тиреоїдних гормонів (тироксину та трийодтироніну), антитіл до тиреоглобуліну. Як правило, за дифузного еутиреоїдного зоба рівні цих показників не змінено.

Лікування

За наявності ендемічного зоба лікування спрямовано на нормалізацію забезпеченості організму хворого йодом. Для цього використовуються йодовані продукти харчування (йодована сіль, морепродукти), а також йодовмісні препарати, зокрема йодид-100, -200, йодомарин, йод-актив тощо. Добова доза не повинна перевищувати 200 мкг. Лікування проводиться впродовж 3-6 місяців, при цьому контролюють розміри щитоподібної залози, важливим є поступове зменшення розмірів зоба. Гормональна терапія препаратами левотироксину може бути призначена хворим у випадках наявності лабораторного гіпотиреозу, вагітності, гіпотиреозу новонароджених. Тироксин призначають із розрахунку 1,5-1,8 мкг/кг маси хворого (у середньому від 75 до 200 мкг/добу). Упродовж лікування важливим є контроль показника ТТГ крові, УЗД щитоподібної залози, корекція дози препарату.

Умови, в яких повинна надаватися медична допомога. Поліклінічні відділення, в яких під наглядом ендокринолога проводиться діагностика, профілактика та лікування дифузного зоба. У разі значного збільшення щитоподібної залози (понад 200% від норми за даними УЗД) хворих скеровують до ендокринологічних відділень, спеціалізованих центрів, диспансерів.

Перелік і обсяг медичних послуг обов'язкового асортименту. Огляд ендокринолога, визначення тироксину вільного або загального, трийодтироніну вільного або загального, тиреотропіну, антитіл до тиреоїдної пероксидази, тиреоглобуліну, УЗД щитоподібної залози, екскреції йоду із сечею.

Перелік і обсяг медичних послуг додатково-го асортименту. УЗД із доплерографією щитоподібної залози, рентгенографія позастернального простору з контрастуванням стравоходу, консультація хірурга.

Характеристика алгоритмів і особливостей виконання медичних послуг.

Виявлення в пацієнта скарг на відчуття здавлення в ділянці шиї, порушення ковтання, наявного потовщення шиї передбачає скерування хворого на огляд до ендокринолога, проведення УЗД щитоподібної залози, визначення тироксину вільного або загального, трийодтироніну вільного або загального, тиреотропіну, антитіл до

тиреоїдної пероксидази, тиреоглобуліну в крові, екскреції йоду із сечею. Такі процедури є безпечними для здоров'я хворого, дають змогу визначити ступінь збільшення щитоподібної залози, її функціональну активність, як правило, не спричиняють ускладнень.

Можливі результати надання медичної допомоги. Залежно від форми зоба, ступеня збільшення щитоподібної залози, своєчасна діагностика дифузного зоба та адекватні профілактичні й лікувальні заходи в амбулаторних умовах або денному стаціонарі, спеціалізованих ендокринологічних відділеннях, центрах, диспансерах приводять до зменшення розмірів щитоподібної залози, покращення стану хворого.

Характеристика кінцевого очікуваного результату лікування. У результаті лікування досягається зменшення розмірів щитоподібної залози або повна їх нормалізація, покращення стану хворих. Працездатність хворих із дифузним нетоксичним зобом збережена.

Рекомендації щодо подальшого в разі потреби надання медичної допомоги хворому. За повної нормалізації розмірів та функціональної активності щитоподібної залози надалі хворі потребують ретельного диспансерного нагляду, проведення повного ендокринологічного обстеження 1 раз на рік.

Вимоги до дієтичних призначень та обмежень. Необхідно надавати рекомендації хворим із роз'ясненням дієти, збалансованої за використанням білків, жирів та вуглеводів, мікроелементів і вітамінів, важливим є включення до раціону харчування йодованої солі, морепродуктів, обмеження харчових продуктів, що містять струмогени.

Вимоги до режиму праці, відпочинку, лікування, реабілітації. Хворі на дифузний зоб повинні дотримувати режиму праці (забороняється робота в нічні часи, перебування на сонці, праця в гарячих цехах), роботу чергувати з відпочинком. Пацієнти потребують 8-годинного нічного сну. Профілактичні заходи та лікування повинні бути безперервними, контрольованими та адекватними за тривалістю.

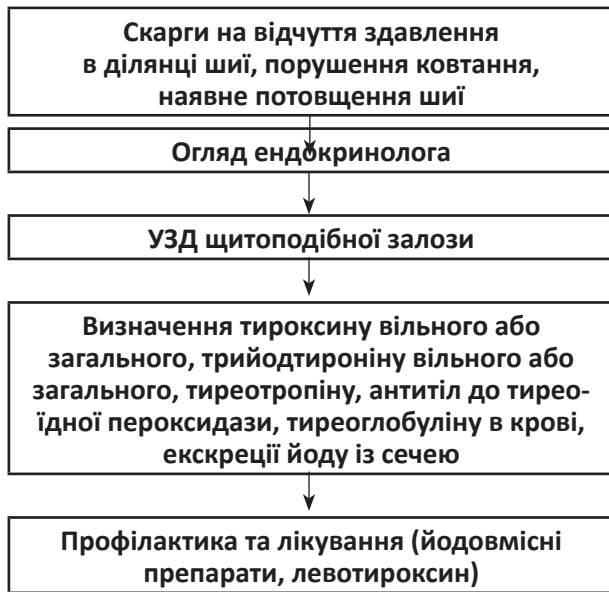
Юридичні аспекти

Форма інформованої згоди пацієнта на виконання протоколу не передбачена.

Додаткова інформація для пацієнта та членів його родини. Додатковою інформацією можуть слугувати таблиці вмісту йоду в різних продуктах харчування, які надаються ендокринологами.

Правила зміни вимог до виконання протоколу не передбачено.

Вартісні характеристики протоколу надаються плановими відділами спеціалізованих центрів, диспансерів, лікарень.

Графічне, схематичне, табличне представлення протоколу**Методологія моніторингу та критерії ефективності виконання протоколу**

Ендокринологи поліклінік, диспансерів, центрів проводять ретельний облік хворих на дифузний зоб різних ступенів, стежать за проведенням контрольних обстежень (1 раз на рік). Особливо враховують осіб із лабораторним гіпотиреозом, підвищеними рівнями антитіл до антигенів щитоподібної залози, осіб, які отримують різні схеми лікування. Принципи рандомізації не передбачено. Діагностика ускладнень та побічних ефектів лікування проводиться за загальноприйнятими схемами. Порядок виключення пацієнта з моніторингу не передбачено. Параметри оцінки якості життя під час виконання протоколу передбачають, що нормалізація розмірів щитоподібної залози та збереження її функції веде до попередження зниження працездатності хворих. Оцінка вартості виконання протоколу проводиться в планових відділах відповідних установ.

Список використаної літератури

1. Амбулаторная помощь эндокринному больному / Под ред. А.С. Ефимова. — К.: Здоров'я, 1988. — С. 256.
2. Руководство по клинической эндокринологии / Под ред. Н.Т. Старковой. — СПб: Питер, 1996. — С. 544.
3. Балаболкин М.И., Клебанова Е.М., Креминская В.М. Дифференциальная диагностика и лечение эндокринных заболеваний. Руководство. — М.: Медицина, 2002. — С. 752.

А.Ю. Юхновский

ГУ «Национальный институт
терапии имени Л.Т. Малой
НАМН Украины»

РОЛЬ ЭЛЕКТРОКАРДИОГРАФИЧЕСКИХ МЕТОДОВ ДИАГНОСТИКИ ПРИ ОСТРЫХ БОЛЯХ В ГРУДНОЙ КЛЕТКЕ

Резюме

В статье показана роль электрокардиографии покоя для дифференциальной диагностики острой боли в грудной клетке. Автором представлены заболевания, приводящие к появлению острых болей в грудной клетке, описаны клиника и дифференциально-диагностические подходы. Показаны преимущества и недостатки метода поверхностной ЭКГ. Акцентируется роль ЭКГ в диагностике тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА), отмечены ЭКГ-особенности между ТЭЛА и другими заболеваниями миокарда, приводящими к инфаркт-подобным изменениям.

Ключевые слова

Острый коронарный синдром, поверхностная ЭКГ, дифференциальная диагностика.

Роль электрокардиографического метода диагностики при острых болях в грудной клетке трудно переоценить. Однако электрокардиография покоя для диагностики острых болей в грудной клетке имеет ограниченное значение [1, 4, 13]. Во-первых, существует множество заболеваний, сопровождающихся болевым синдромом в грудной клетке, которые приводят к изменению поверхностной ЭКГ. Во-вторых, изменение поверхностной ЭКГ с точки зрения электрофизиологии, электрокардиологии и патофизиологии — это глубокое нарушение метаболизма в миокарде в результате ишемии и, как следствие, формирование токов покоя или токов повреждения с различными векторными характеристиками, приводящими к изменению конечной части желудочкового комплекса [5, 12]. Иными словами, если говорить об изменениях на ЭКГ как о результате острой ишемии миокарда, то это глубоко зашедший процесс, отражающий поздние изменения. Таким образом, электрокардиография покоя не является ранним методом для диагностики ишемических изменений в миокарде [8, 9]. Следующий фактор, который ограничивает применение поверхностной ЭКГ покоя, — это временной фактор. Таким образом, на сегодняшний день существуют другие электрофизиологические методы диагностики ишемических изменений на ЭКГ, начало которым дает методика поверхностной

ЭКГ. К таковым относят: суточное мониторирование ЭКГ (СМЭКГ), различные нагрузочные пробы, такие как тредмил-тест и велоэргометрия, ряд фармакологических тестов, чреспищеводная электрокардиостимуляция (ЧПЭС), многоканальное ЭКГ-картирование, методика определения поздних потенциалов миокарда желудочков. Все они основаны на известном унифицированном старом методе регистрации потенциалов с поверхности тела человека — поверхностной ЭКГ.

Как уже было сказано, существует множество заболеваний, приводящих к появлению острых болей в грудной клетке, но далеко не все они связаны с патологией коронарных артерий. К таким заболеваниям относят: острый коронарный синдром (ОКС) и инфаркт миокарда, воспалительные заболевания миокарда (миоперикардиты), аутоиммунные заболевания крупных артериальных стволов (болезнь Такаясу), расслаивающая аневризма грудного отдела аорты, тромбоэмболия ветвей легочной артерии (ТЭЛА), заболевания позвоночника и ребер, заболевания органов пищеварительной системы (острая язва желудка и луковицы двенадцатиперстной кишки, острый панкреатит, желчнокаменная болезнь (ЖКБ), заболевания плевры и легких, заболевания пищевода). Как видно, патология, связанная непосредственно с заболеваниями коронарных артерий, занимает всего не более 30% от всех заболева-

© А.Ю. Юхновский

ний, приводящих к появлению острой болевой симптоматики в грудной клетке [3, 15]. Поэтому ниже будут детально рассмотрены заболевания, протекающие или имитирующие патологию коронарных артерий.

Касаясь роли электрокардиографических методов диагностики, для диагностики острых болей в грудной клетке ишемического происхождения необходимо подчеркнуть, что в 30% случаев ЭКГ покоя при появлении типичных ангинозных болей у пациента остается интактной [3, 11, 14]. Это в некоторой степени противоречит данным прошлых лет, когда клиницисты рекомендовали снимать ЭКГ покоя при возникновении приступа загрудинных болей. В некоторых случаях ЭКГ покоя может видоизменяться при возникновении типичного приступа стенокардии. Однако ряд исследователей [6, 7] и практических врачей приходят к обратному выводу — ЭКГ покоя в 20% случаев может оставаться интактной даже при затяжном приступе стенокардии, а иногда и при остром коронарном синдроме. Более того, иногда инфаркт миокарда можно установить, только используя лабораторную маркерную диагностику, когда ЭКГ остается неизменной. С чем же может быть связано данное явление? Во-первых, такие малоизмененные или неспецифически измененные ЭКГ могут регистрироваться у пациентов с многососудистым поражением коронарного русла [2, 10]. Это, в свою очередь, связано с тем, что векторы измененной реполяризации миокарда желудочков нивелируют друг друга в различных направлениях, разных по знаку. Например, хорошо известно, что если существует два вектора, разных по направлению, одинаковой силы и разных по значениям, плюс и минус, то результат окажется равным нулю. Иными словами, если одновременно имеется субэндокардиальная ишемия переднего и заднего отдела межжелудочковой перегородки и левого желудочка, то отрицательные векторы в отведениях V_1, V_2, V_3, V_4 будут уравниваться теми же отрицательными значениями, равными по

силе, но в отведениях II, III, aVF. Таким образом, ни в отведениях II, III, aVF, ни в отведениях V_1, V_2, V_3, V_4 мы не увидим нарушение конечной части желудочкового комплекса. Но если ишемия переднего субэндокарда захватывает более глубокие слои по сравнению с задним субэндокардом и отрицательные векторы реполяризации переднего субэндокарда превалируют по величине над векторами реполяризации задних отделов субэндокардиального слоя, то это может проявиться слабоотрицательными и неспецифичными зубцами Т в передних прекардиальных отведениях. В случае, когда в такой ситуации возникает острая и нехарактерная для ИБС боль, диагностика возникшей патологии становится еще более затруднительной.

Оценка больных с болью в грудной клетке на начальном этапе. Дифференциальная диагностика. Догоспитальная оценка пациента с болью в области сердца проводится в кратчайшие сроки и включает в себя оказание неотложной помощи. На этом этапе также необходимо оценить наиболее вероятные причины возникновения болевого синдрома в грудной клетке (ишемическая или неишемическая боль), необходимость госпитализации (например, при непосредственной угрозе для жизни); ближайший риск развития жизнеугрожающих состояний, определить показания и место (соответственно локальным протоколам) госпитализации.

В первую очередь при боли в области сердца необходимо исключить ее возможное ишемическое происхождение. Согласно статистике, ишемическая природа болевого синдрома подтверждалась при последующей диагностике примерно в 50-60% среди всех случаев обращения за медицинской помощью в связи с болью в области сердца [1, 13]. Диагноз ОКС обычно очевиден в случае типичной клинической картины и при наличии ишемических изменений на ЭКГ. При определении у пациента вероятности ОКС различают высокую, промежуточную и низкую степень (табл. 1). В сомнительных ситуациях ОКС наиболее вероятен среди пациен-

Таблица 1. Клинические и электрокардиографические критерии вероятности ОКС

Критерии	Высокая (хотя бы один из признаков)	Промежуточная (хотя бы один из признаков при отсутствии критериев высокой вероятности)	Низкая (хотя бы один из признаков при отсутствии критериев высокой и промежуточной вероятности)
Анамнез	Боль (дискомфорт) в грудной клетке, в левой руке (как основной симптом) у лиц с установленной ранее стенокардией. ИМ в анамнезе	Боль (дискомфорт) в грудной клетке, в левой руке (как основной симптом) Возраст >70 лет Мужской пол Сахарный диабет	Боль возможного ишемического генеза при отсутствии критериев промежуточной вероятности Употребление кокаина
Данные осмотра	Шум митральной регургитации, гипотензия, перспирация, отек легких, хрипы в легких	Атеросклеротические сосудистые заболевания	Боль в грудной клетке при пальпации
ЭКГ	Новые (предположительно новые) смещения от изолинии ST ($\geq 0,05$ mV) либо инверсия ($\geq 0,2$ mV) зубцов Т	Патологические Q, изменения положения ST, Т при невозможности документации сроков их развития	Инверсия, либо уплощение зубцов Т в отведениях с доминирующим зубцом R, либо нормальная ЭКГ

Таблиця 2. Дифференціальна діагностика болю в грудній клітці

Боль коронарного генеза	Боль ишемического генеза	Боль неишемического генеза	Заболевания желудочно-кишечного тракта	Психические нарушения	Патология грудной клетки	Заболевания легких	Заболевания плевры
Приступ стенокардии	Аортальный стеноз Гипертрофическая кардиомиопатия	Расслоение аорты	Спазм, рефлюкс, разрыв пищевода	Психозы	Остеохондроз	Пневмоторакс	
Острый ИМ	Артериальная гипертония Аортальная недостаточность Анемия Гипоксия Перегрузка правого желудочка	Перикардит Пролапс митрального клапана	Язва желудка	Депрессивные состояния	Воспалительные заболевания суставов <i>Herpes zoster</i>	Пневмония Тромбоз эмболия в легочную артерию	Плевриты

тов, которые на момент настоящего ухудшения уже имели ИБС, ИМ в анамнезе, а также среди больных с признаками сердечной недостаточности, нестабильными параметрами гемодинамики, с вновь возникшим (или предположительно вновь возникшим) смещением сегмента ST либо изменением зубца T. Необходимо помнить, что наличие хотя бы одного из перечисленных в табл. 1 признаков является критерием для определения пациента в группу высокой вероятности ОКС. В категорию лиц с промежуточным риском наличия ОКС относят пациентов с такими факторами риска, как: старшая возрастная группа, мужской пол, наличие сахарного диабета, признаков атеросклеротического поражения сосудов некоронарной локализации, измененной ЭКГ, но с отсутствием признаков высокой вероятности ОКС. Вероятность ОКС является низкой при отсутствии всех критериев высокой и промежуточной вероятности.

ЭКГ занимает важное место в диагностике ОКС. Это не только инструментальный метод диагностики, но и первостепенный фактор в выборе стратегии начального лечения. ЭКГ необходимо зарегистрировать как можно быстрее в тех случаях, когда боль ко времени осмотра уже прошла и в течение первых 10 мин при продолжающемся на момент осмотра болевом

приступе. Имеются также широко известные ограничения ЭКГ в ранней диагностике ОКС. Считается, что количество пациентов с неизменной начальной ЭКГ при остром ИМ составляет вплоть до 6% [9]. В связи с этим необходимо учитывать, что развитие клинической картины острого ИМ может существенно опережать изменения на ЭКГ, характерные для данного заболевания. Поэтому ЭКГ следует расценивать лишь как вспомогательный метод, дополняющий клинические ориентиры на догоспитальном этапе диагностики ОКС.

Ниже приводится ЭКГ пациента с болевым синдромом в грудной клетке в первые сутки острого коронарного синдрома, у которого наличие повреждения миокарда было подтверждено при помощи тропонина I (рис. 1).

Как видно, достоверных признаков ишемии миокарда на данной ЭКГ не наблюдается. Однако если смотреть данную ЭКГ с «придиркой», то можно отметить тенденцию к кривовосходящей депрессии сегмента ST в отведениях I, aVL, V₄, V₅, V₆, что может свидетельствовать о заинтересованности боковой стенки левого желудочка.

В данной статье мы не будем приводить ЭКГ-примеры острых форм ИБС в связи с тем, что клиницистам хорошо знакома графика

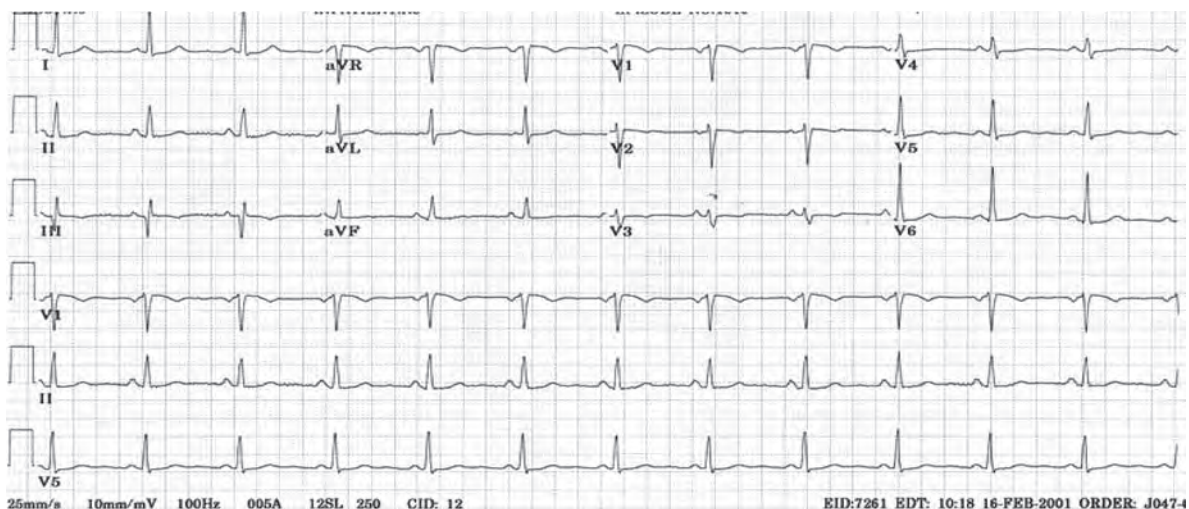


Рис. 1. ЭКГ пациента с болевым синдромом в грудной клетке в первые сутки острого коронарного синдрома

ЭКГ-кривой. Ниже будут рассмотрены дифференциально-диагностические, клинические и ЭКГ-критерии различных заболеваний и состояний, видоизменяющих поверхностную ЭКГ по ишемическому типу при синдроме острых болей в грудной клетке.

Тромбоэмболия ветвей легочной артерии (ТЭЛА). Острая ТЭЛА в кардиологии является зачастую «поставщиком» болевых ощущений в грудной клетке. Возникает несколько вопросов: каковы же предпосылки для появления ангинозного синдрома? Можно ли считать болевой синдром при ТЭЛА истинно ангинозным либо это сочетание нескольких факторов? Для того чтобы найти ответ на этот вопрос, необходимо вкратце остановиться на патогенезе, кардиогемодинамике при ТЭЛА.

В ответ на окклюзию ветвей легочной артерии реализуется вазоконстрикторный рефлекс Эйлера — Лиестранда, проявляющийся в спазме легочных прекапилляров и усиливающий явления легочной гипертензии. Таким образом, для субмассивной и массивной ТЭЛА характерна прекапиллярная легочная гипертензия. Это, в свою очередь, способствует развитию перегрузки правого желудочка сопротивлением. Перегрузка правого желудочка в первую очередь сказывается на таком анатомическом образовании, как межжелудочковая перегородка (МЖП). Именно развитие перегрузки межжелудочковой перегородки обуславливает развитие патофизиологических и электрокардиографических изменений. Вышесказанное способствует острому снижению коронарной перфузии межжелудочковой перегородки, зачастую с развитием конкурирующего заболевания — глубокого перегородочного инфаркта миокарда. В этой связи при ТЭЛА могут в крови появляться кардиоспецифические маркеры повреждения (тропонин I и T), которые отражают развитие инфаркта миокарда левого желудочка. Особенно поражение межжелудочковой перегородки наблюдается у пациентов с артериальной гипертензией, гипертрофией МЖП и сопутствующей ИБС. К тому же правые отделы сердца находятся в состоянии острой перегрузки, в то время как левые отделы сердца недополучают положенный объем крови. Все это приводит дополнительно к еще большему снижению коронарной перфузии левого желудочка и развитию артериальной гипотонии и шоку. Важным патофизиологическим моментом является развитие рефлекторной тахикардии в ответ на перегрузку правого предсердия и раздражения клеток синусового узла. В свою очередь, тахикардия способствует уменьшению диастолического наполнения желудочков и усугубляет и без того нарушенный коронарный кровоток. С другой стороны, спазм легочных

прекапилляров способствует развитию синдрома альвеолярно мертвого пространства (вентилируемые, но не перфузируемые альвеолы). Это способствует увеличению альвеолярно-капиллярной разницы по кислороду и приводит к снижению сатурации кислорода. Данный механизм усугубляет гипоксию органов и тканей. С ростом ОЛСС происходит развитие легочной гипертензии, появление бронхолегочных шунтов и увеличение сброса крови справа налево. В результате повышения давления в правом желудочке и предсердии возникшая артериальная гипоксемия может усугубляться сбросом крови справа налево на уровне предсердий посредством овального окна.

Таким образом, болевой синдром при ТЭЛА может иметь признаки как рефлекторной боли (легочно-плевральный компонент), так и типичные признаки ангинозного синдрома, связанные с гиперфункционирующей межжелудочковой перегородкой, особенно в условиях ее гипертрофии и ишемии. Таким образом, зачастую при ТЭЛА острый инфаркт межжелудочковой перегородки является конкурирующим заболеванием, особенно у пациентов с выраженным коронарным стенозом.

С другой стороны, ишемические изменения при ТЭЛА на поверхностной ЭКГ и беглый анализ ЭКГ-кривой способствуют неправильному диагнозу и, как следствие, неправильной лечебной тактике.

Ниже приводятся ЭКГ-критерии и дифференциально-диагностические различия между ТЭЛА и нижним инфарктом миокарда.

Касаясь предсердного компонента ЭКГ, следует отметить развитие перегрузки правого предсердия и формирование зубца P pulmonale во фронтальной плоскости, иногда появление остроконечных, увеличенных по амплитуде зубцов P, превышающих 2,5 мм. Иногда в горизонтальной плоскости можно наблюдать увеличение вольтажного критерия правопредсердного компонента в отведении $V_1 > 2,5$ мм. В связи с острой перегрузкой МЖП и заинтересованностью нижнезадних отделов межжелудочковой перегородки развивается блокада нижнезаднего разветвления левой ножки п. Гиса (БНЗРЛНПГ) с резким поворотом электрической оси сердца вправо во фронтальной плоскости и формированием «перегородочного» синдрома (S_1/Q_{III} , «-» T_{III} — синдром Мак Джинна — Уайта). Таким образом, поворот электрической оси сердца вправо обусловлен не столько перегрузкой и дилатацией миокарда правого желудочка, сколько острой перегрузкой МЖП с развитием блокады НЗРЛНПГ. С данным механизмом перегрузки МЖП связано однонаправленное (конкордантное) изменение конечной части желудочкового

комплекса в отведениях, отражающих нижезадние и передние отделы межжелудочковой перегородки. Это отведения III, aVF, V_1 , V_2 , V_3 , в которых может наблюдаться конкордантная элевация сегмента ST, отражающая трансмуральное повреждение МЖП, либо субэндокардиальная депрессия сегмента ST, отражающая менее глубокие ишемические изменения МЖП. Именно конкордантность, отсутствие реципрокных изменений, отсутствие патологического зубца Q во II стандартном отведении, клинические данные отличают данные нарушения на ЭКГ от нижнего инфаркта миокарда. Также в этих отведениях наблюдается инверсия зубцов T в правых (V_{1-3}) грудных отведениях. Другим диагностически важным ЭКГ-признаком при ТЭЛА является острая транзиторная блокада правой ножки п. Гиса. Характерной особенностью блокады правой ножки п. Гиса при ТЭЛА являются быстрые динамические изменения желудочкового комплекса (быстрое нарастание признаков блокады от неполной до полной в течение нескольких часов, по мере прогрессирования заболевания и такая же быстрая обратная динамика блокады). Чем массивнее поражение при ТЭЛА, тем более выражена степень блокады правой ветви от неполной I степени до полной блокады III степени. Механизм блокады правой ветви п. Гиса в первую очередь связан с острой перегрузкой и дилатацией правого желудочка, в результате чего нарушается внутрижелудочковая проводимость. С перегрузкой миокарда правого желудочка связано появление глубоких зубцов S в отведениях V_5 , V_6 . Еще одним диагностическим критерием дилатации правого

Таблица 3. ЭКГ-различия ТЭЛА и инфаркта миокарда нижней стенки левого желудочка

ТЭЛА	Нижний инфаркт
Зубец Q в III отведении <40 мс, Q узкий и глубокий	Зубец Q, как правило, ≥ 40 мс, Q широкий может быть зазубренным
Сохранение либо увеличение вольтажа зубца R в отведении с зубцом Q	Резкое снижение вольтажа зубца R
Отсутствие Q во II стандартном отведении	Как правило, наличие Q во II отведении
Конкордантная элевация ST в III aVF, V_1 , V_2 , V_3	Наличие реципрокной депрессии ST в V_1 , V_2 , V_3
Отклонение электрической оси сердца резко вправо ($S_1 Q_{III}$) — как правило	Очень редко (чаще влево)
Признаки перегрузки и дилатации правого желудочка (Q в V_1 , глубокий S V_5 - V_6)	Очень редко
Блокада правой ветви (часто)	Редко, чаще левой передней
Синусовая тахикардия (очень часто)	Как правило, брадикардия
Предсердные тахикардии (ФП, ХМПП) — часто	Редко, чаще нарушения АВ-проводимости
Элевация ST в правых грудных отведениях (перегрузка ПЖ)	Редко, только при развитии ИМ ПЖ
Быстрая динамика ЭКГ	Более замедленная ЭКГ-динамика

желудочка при наличии блокады правой ветви п. Гиса является появление в отведении V_1 зубца Q. Зубец Q в отведении V_1 отражает векторную переориентацию процессов деполяризации межжелудочковой перегородки, которая направлена справа налево, т.е. противоположно тому, как наблюдается в норме.

Важным патогенетическим, электрокардиографическим и клиническим критерием является появление синусовой тахикардии, связанной

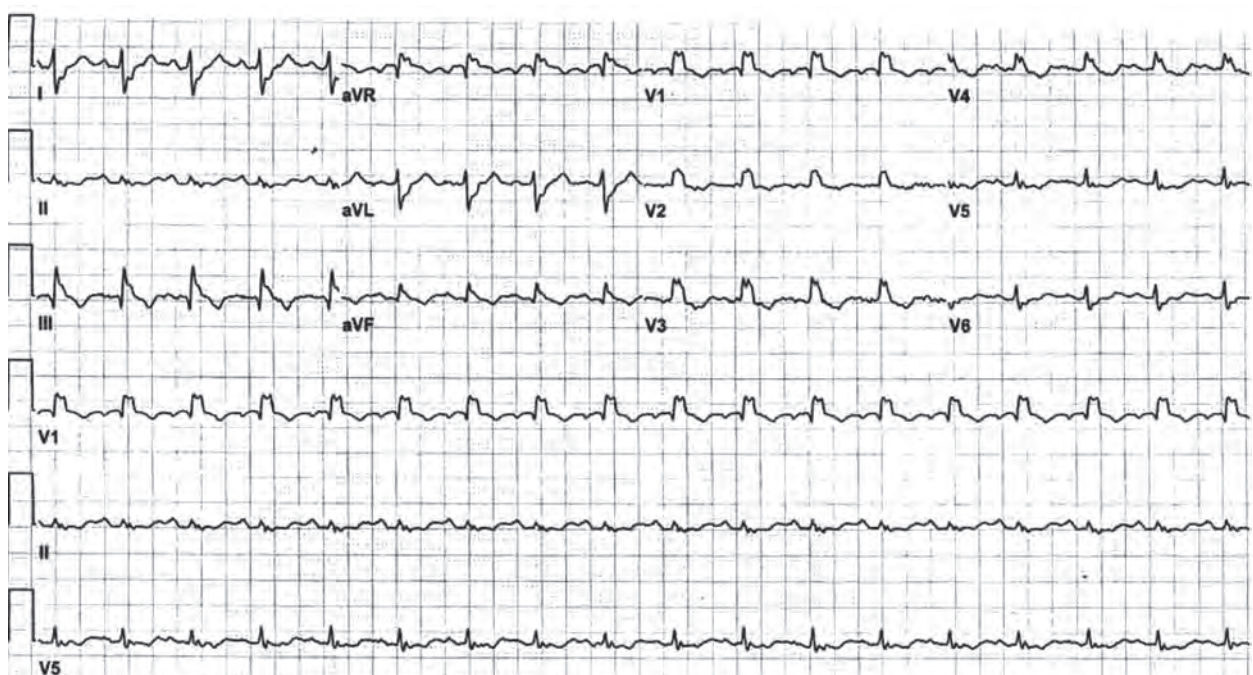


Рис. 2. ЭКГ больного с массивной по старой классификации ТЭЛА

с перегрузкой правого предсердия и повышением автоматизма синусового узла. Появление синусовой тахикардии способствует укорочению диастолического наполнения левого желудочка и усугублению ишемии миокарда.

На рис. 2 представлена ЭКГ больного с массивной по старой классификации ТЭЛА.

Однако следует отметить, что у 20% больных с ТЭЛА изменения на ЭКГ вообще могут отсутствовать.

При дифференциальной ЭКГ-диагностике острых болей в грудной клетке, миоперикардитах и ангинозных болях при стенокардии необходимо в первую очередь учитывать анамнез заболевания (появление симптоматики «на хвосте» вирусной инфекции либо при применении вакцин, сывороток). Кроме анамнеза, при среднетяжелой и тяжелой формах миокардита присоединяются признаки застойной сердечной недостаточности (тахикардия, акцент 2-го тона над легочной артерией, приглушенность тонов, расширение границ сердца). Ангинозные острые боли в грудной клетке могут быть проявлением коронарита, который осложняет течение миоперикардита и приводит к появлению типичных ишемических изменений на поверхностной ЭКГ. Ниже приводится ЭКГ больного миоперикардитом на фоне перенесенной тяжелой ОРВИ (рис. 3).

Данные изменения ЭКГ отражают в большей степени явления острого повреждения субэпикарда, связанного с воспалением перикарда и явлениями перикардита. Патогномоничным симптомом является депрессия интервала R-Q, которая хорошо заметна на данной ЭКГ, что связано с ишемией миокарда предсердий. Также хорошо видны изменения конечной части желудочкового комплекса в отведениях II, III, aVF, V₄, V₅, V₆, что отражает диффузное поражение перикарда в области нижнебоковой стенки ле-

вого желудочка. Хорошо видно, что отсутствуют реципрокные изменения, характерные для инфаркта миокарда. Вольтажные критерии на данной ЭКГ сохранены, что, по-видимому, связано с отсутствием большого количества выпота в перикардальную полость. Таким образом, данный пример отражает некоронарогенное повреждение субэпикарда, связанное с вовлечением в воспалительный процесс перикардиальной сорочки.

Расслаивающая аневризма грудного отдела аорты (РАГОА) в основном возникает на фоне АГ с длительным анамнезом заболевания, выраженного атеросклероза аорты, сифилитического поражения аорты, синдрома Марфана, а также тяжелых травм грудной клетки. Заподозрить наличие РАГОА обычно нелегко. Для нее характерна острая интенсивная боль в грудной клетке, иногда достигающая кинжальной, и симптомы сдавления перикарда за счет гемотампонады, сопровождающиеся гипотензией и шоком. Различают два типа расслоения аорты: проксимальное и дистальное. При проксимальном варианте надрыв интимы чаще всего происходит на 2,5 см от аортального кольца. Распространение аневризмы в проксимальном направлении ведет к гемоперикарду, отрыву аортального клапана, тяжелой аортальной недостаточности, окклюзии коронарных артерий (чаще правой). При дистальном расслаивании надрыв интимы чаще всего возникает в месте отхождения левой подключичной артерии. Распространение расслаивания в проксимальном направлении не характерно, гемоперикарда и аортальной недостаточности обычно не бывает. При РАГОА боль, как правило, является рефрактерной к нитратам и не зависит от наличия физической нагрузки. Наиболее частая локализация боли — в области грудины, продолжительностью от нескольких часов до нескольких суток. Она может иррадии-

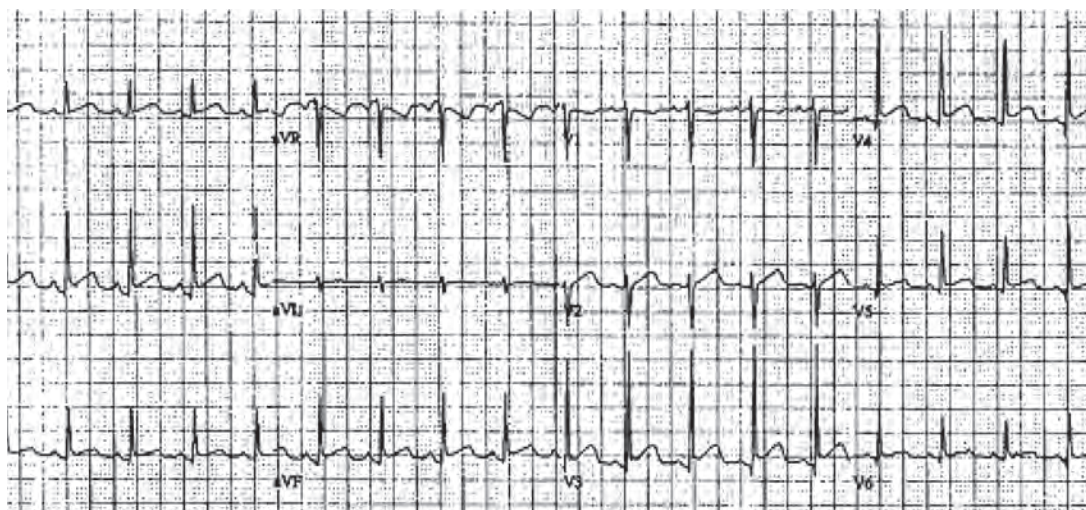


Рис. 3. ЭКГ больного миоперикардитом на фоне перенесенной тяжелой ОРВИ

ровать в шею, нижнюю челюсть, в обе половины грудной клетки. Болевой синдром можно легко спутать с проявлением ИМ и тяжелого приступа стенокардии. При объективном осмотре обращает на себя внимание: расширение границ сосудистого пучка, сердечной тупости, выраженная глухость тонов сердца; возможны цианоз лица, набухание яремных вен. Прогноз чаще всего неблагоприятный. Диагностика сложна, правильно определить РАГОА удастся лишь в 50% случаев. При данном заболевании отсутствуют специфические ЭКГ-признаки. Признаки гипертрофии миокарда левого желудочка на ЭКГ можно выявить в случае АГ и аортальных пороков сердца; резкое снижение вольтажа зубца *R* возможно при развитии гемоперикарда. На рентгенограмме органов грудной клетки наблюдается расширение тени аорты. С помощью ЭхоКГ, КТ можно определить место отслойки интимы, основной и ложный каналы, жидкость в полости перикарда. Высокой диагностической ценностью обладает именно чреспищеводная ЭхоКГ, чувствительность и специфичность которой составляет более 90%. В общем анализе крови возможна гипохромная анемия. В случае обнаружения РАГОА показано экстренное протезирование аорты, нередко в сочетании с протезированием аортального клапана, с целью предотвращения тяжелых осложнений, таких как разрыв аорты и проксимальное распространение расслоения. Ниже приводится ЭКГ больного с расслаивающей аневризмой восходящего отдела аорты (рис. 4).

Фоновый ритм — фибрилляция предсердий. Отмечается выраженная элевация сегмента ST в отведениях I, II, aVL, V₁, V₂, V₃, V₄, V₅, V₆, что может рассматриваться как трансмуральное повреждение передней стенки распространенного

характера, характерное для острой стадии инфаркта миокарда. Также можно отметить переходящую блокаду правой ветви п. Гиса.

Ниже приводится аортограмма данного пациента (рис. 5).

Аортограмма больного с расслаивающей аневризмой восходящего отдела аорты: хорошо заметен двойной контур расслаивающейся аорты, катетер находится в истинном просвете аорты.

Боль в грудной клетке, связанная с заболеваниями легких. Обычно имеет четкую связь с дыханием. Локализация боли, как правило, зависит от места расположения воспалительного очага в легких, например при плевропневмонии, инфаркте легкого. Дыхательные движения, особенно свя-

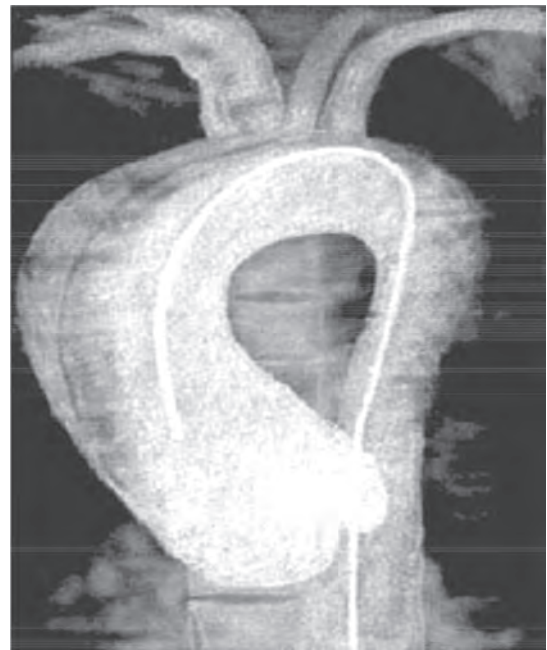


Рис. 5. Аортограмма пациента

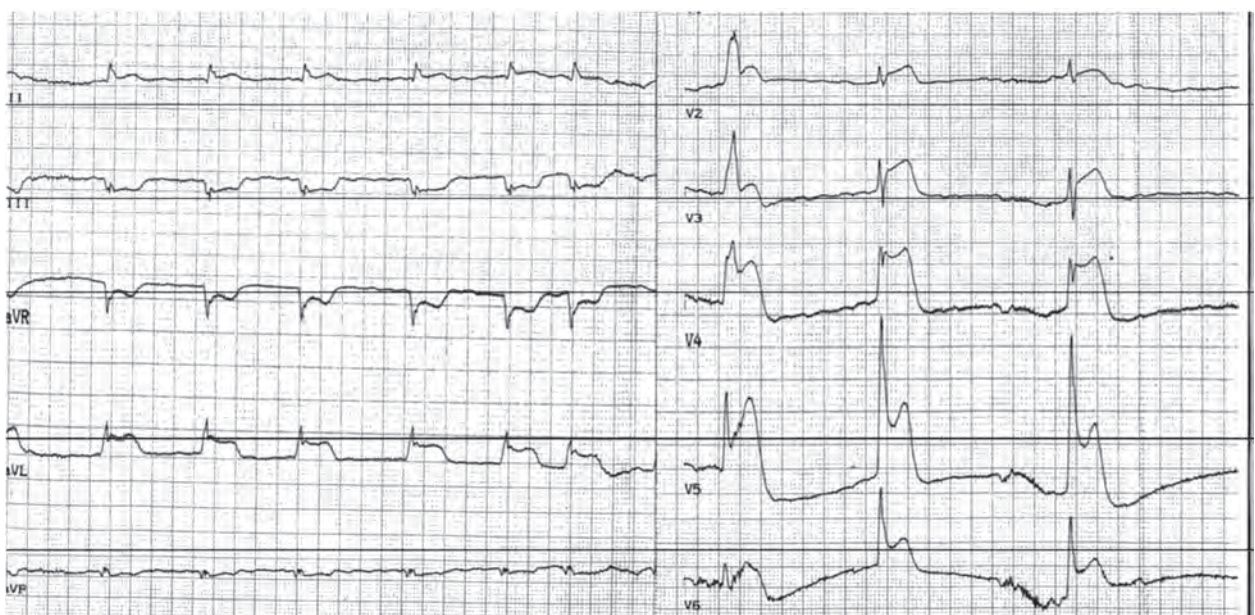


Рис. 4. ЭКГ больного с расслаивающей аневризмой восходящего отдела аорты

занные со смещением или сокращением диафрагмы, например при глубоком вдохе и кашле, вызывают раздражение плевры и, как следствие, усиление боли. В связи с этим при дыхании больные обычно щадят пораженную сторону, поэтому дыхание становится неглубоким, пораженная сторона отстает. Следует подчеркнуть, что боль нередко является основным субъективным симптомом при таких заболеваниях, как плевропневмония и плеврит, в первые часы и дни болезни. На этом фоне другие проявления болезни менее значимы для больного. Перкуссия и аускультация легких при заболеваниях легочной системы дают возможность определить объективные признаки легочной патологии. Поэтому не стоит пренебрегать такими важными методами исследования при дифференциальной диагностике боли. Боль, связанная с раздражением плевры, хорошо купируется ненаркотическими анальгетиками.

Боль при **спонтанном пневмотораксе** обычно усиливается при дыхании, продолжительная, но наиболее выражена в момент возникновения пневмоторакса. В последующем в клинической картине преобладает одышка. Также имеет место общая слабость. При объективном осмотре отмечают бледность кожного покрова, холодный пот, цианоз, тахикардию, гипотензию. Определяется отставание пораженной половины грудной клетки в акте дыхания. На стороне поражения перкуторно определяется тимпанит, дыхание над этими отделами резко ослаблено или не прослушивается. На ЭКГ можно увидеть слабое нарастание амплитуды зубца R в грудных отведениях или резкое отклонение электрической оси сердца. Появление у больного пневмонией резкой боли в груди в сочетании с выраженной одышкой, интоксикацией, иногда коллапсом, характерно для прорыва абсцесса легкого в плевральную полость и развития пиопневмоторакса. У таких больных пневмония может с самого начала иметь характер абсцедирующей, либо абсцесс развивается позднее.

Боль в груди, связанная с заболеваниями пищевода (язвенный эзофагит, гастроэзофагеально-рефлюксная болезнь (ГЭРБ), повреждение слизистой оболочки инородным телом, рак пищевода). Острая боль в этом случае локализуется по ходу пищевода. Она связана с актом глотания: появляется или резко усиливается при прохождении пищи по пищеводу. Боль купируется или значительно уменьшается вследствие применения спазмолитиков и местно анестезирующих средств. Это может затруднять дифференциальную диагностику с приступом стенокардии, так как нитроглицерин обладает спазмолитическим действием, которое обуславливает его эффективность при болевом синдроме вследствие спазма пищевода.

Продолжительная боль в области нижней трети грудины у мечевидного отростка, нередко сочетающаяся с болью в подложечной области и возникающая обычно сразу после еды. Причиной этому может быть грыжа пищеводного отверстия диафрагмы с выходением кардиального отдела желудка в грудную полость. В этих случаях характер боли у пациента зависит от положения тела. Она возникает, когда пациент сидит или лежит и уменьшается или даже полностью исчезает в вертикальном положении. При опросе пациента жалобы характерны для проявления рефлюкс-эзофагита (изжога, повышенное слюноотделение) и имеется хорошая переносимость физических нагрузок. В качестве терапии выраженный эффект проявляют спазмолитические и антацидные средства (например, маалокс, ренин и др.); нитроглицерин в этой ситуации также может купировать болевой синдром. Нередко боль, обусловленная заболеваниями пищевода или грыжей пищеводного отверстия диафрагмы, по локализации, а иногда и характеру напоминает боль при стенокардии. Эффективность нитратов в этом случае не является критерием для дифференциального диагноза, как и возможные ЭКГ-изменения (отрицательные зубцы Т в грудных отведениях, которые, однако, нередко исчезают при регистрации ЭКГ в положении стоя). Необходимо также учитывать тот факт, что при заболеваниях пищевода часто наблюдаются истинные приступы стенокардии рефлекторного характера.

Грудной радикулит проявляется острой продолжительной болью в грудной клетке, связанной с движением туловища (наклонами и поворотами). Боль при радикулите является основной жалобой. Для нее характерны отсутствие приступообразности, усиление при движениях рук, наклоне головы в сторону, глубоком вдохе. Боль как симптом грудного радикулита локализуется по ходу нервных сплетений и межреберных нервов; там же, а также при пальпации шейно-грудного отдела позвоночника обычно определяется выраженная болезненность. Грудной радикулит может быть сопутствующим заболеванием и не является причиной обращения пациента. Поэтому при определении локальной болезненности следует уточнять, не другая ли это, самостоятельная боль. На интенсивность боли в случае грудного радикулита прием нитроглицерина и валидола почти никогда не влияет, в то время как боль удается купировать с помощью анальгина и горчичников.

При травме грудной клетки сложно провести дифференциальный диагноз болевого синдрома, когда он возникает не сразу, а через несколько суток. Однако наличие травмы в анамнезе, четкая локализация боли под ребрами, усиление ее

при пальпации ребер, движении, кашле, глубоком вдохе, т. е. в тех ситуациях, когда происходит некоторое смещение ребер, облегчают распознавание происхождения боли. В некоторых случаях наблюдается несоответствие между интенсивностью боли и характером (силой) травмы. У таких пациентов следует исключить имеющуюся скрытую патологию костной ткани ребер, например их метастатическое поражение, миеломную болезнь. Рентгенография ребер, позвоночника, плоских костей черепа, таза помогает распознать характер костной патологии.

Для опоясывающего герпеса характерна выраженная острая боль по ходу межреберных нервов. Нередко она настолько сильна, что лишает больного сна, повторный прием анальгина эффекта не оказывает, а инъекции наркотиче-

ских анальгетиков только частично уменьшают ее. Диагностику затрудняет то, что типичная для опоясывающего герпеса кожная сыпь возникает позже, чем боль.

Таким образом, острая боль в грудной клетке может являться унифицированным симптомом многих патологических состояний, разобраться в которых может помочь лишь тщательный сбор жалоб, анамнестических данных и данных дополнительных методов обследования. Поверхностная ЭКГ не является специфичной для различных патологических состояний миокарда и может однотипно проявляться изменением конечной части желудочкового комплекса, что может потребовать более детального и глубокого обследования пациента с учетом его жалоб и данных анамнеза.

Список использованной литературы

1. Руда М.Я., Аверков О.В., Панченко Е.П., Явелов И.С. Рабочая группа по подготовке текста рекомендаций. Рекомендации Общества специалистов по неотложной кардиологии «Диагностика и лечение больных с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST электрокардиограммы». Часть 1. Кардиология. — 2017. — Т. 57 (8). — С. 80-100. doi: 10087/cardio.2017.8.10023
2. Bao H., Cai H., Zhao Y. et al. Nonspecific ST-T changes associated with unsatisfactory blood pressure control among adults with hypertension in China Evidence from the CSPPT study // *Medicine*. — Vol. 96, Issue 13. — P. e6423. doi: 10.1097/MD.00000000000006423
3. Campbell K.A., Madva E.N., Villegas A.C. et al. Non-cardiac chest pain: a review for the consultation-liaison psychiatrist // *Psychosomatics*. — 2017. — Vol. 58 (3). — P. 252-265.
4. Garvey J.L., Zegre-Hemsey J., Gregg R., Studnek J.R. Electrocardiographic diagnosis of ST segment elevation myocardial infarction: an evaluation of three automated interpretation algorithms // *Journal of electrocardiology*. — 2016. Vol. 49 (5). — P. 728-732.
5. Klabunde R.E. Cardiac electrophysiology: normal and ischemic ionic currents and the ECG // *AJP Advances in Physiology Education*. — 2017. — Vol. 41 (1). — P. 29-37. doi: 10.1152/advan.00105.2016
6. Ikema B.B.L.M., Bonnier J.J.R.M., Schoors D., Schalij M.J., Swenne C.A. Role of the ECG in initial acute coronary syndrome triage: primary PCI regardless presence of ST elevation or of non-ST elevation // *Neth Heart J*. — 2014. — Vol. 22 (11). — P. 484-490. doi: 10.1007/s12471-014-0598-9
7. Jonas, D.E., Reddy S., Middleton J.C. et al. Screening for cardiovascular disease risk with resting or exercise electrocardiography: evidence report and systematic review for the US Preventive Services Task Force // *JAMA*. — 2018. — Vol. 319 (22). — P. 2315-2328.
8. Leisy P.J., Coeytaux R.R., Wagner Galen S. et al ECG-based signal analysis technologies for evaluating patients with acute coronary syndrome: A systematic review // *Journal of electrocardiology*. — 2013. — Vol. 46 (2). — P. 92-97. doi: 10.1016/j.jelectrocard.2012.11.010
9. Loewe A., Schulze W.H., Jiang Y. et al. ECG-Based Detection of Early Myocardial Ischemia in a Computational Model: Impact of Additional Electrodes, Optimal Placement, and a New Feature for ST Deviation // *BioMed research international*. — 2015. — Vol. 2015. — P. 530352. doi: 10.1155/2015/530352
10. Mittal S.R. Diagnosis of coronary microvascular dysfunction — Present status // *Indian heart journal*. — 2015. — Vol. 67 (6). — P. 552-560. doi: 10.1016/j.ihj.2015.08.008
11. Riley R.F., Miller C.D., Russell G.B., Soliman E.Z., Hiestand B.C., Herrington D.M., Mahler S.A. Usefulness of Serial 12-Lead Electrocardiograms in Predicting 30-Day Outcomes in Patients With Undifferentiated Chest Pain (the ASAP CATH Study) // *The American journal of cardiology*. — 2018. — Vol. 122 (3). — P. 374-380.
12. Ringborn M. Ventricular Depolarization in Ischemic Heart Disease. Value of Electrocardiography in Assessment of Severity and Extent of Acute Myocardial Ischemia. Lund University, Faculty of Medicine Doctoral Dissertation Series 2013. — 114 p.
13. Tewelde S.Z., Mattu A., Brady Jr W.J. Pitfalls in electrocardiographic diagnosis of acute coronary syndrome in low-risk chest pain // *Western Journal of Emergency Medicine*. — 2017. — Vol. 18 (4). — P. 601.
14. Tsutsumi K., Tsukahara K. Is The Diagnosis ST-Segment Elevation or Non-ST-Segment Elevation Myocardial Infarction? // *Circulation*. — 2018. — Vol. 138 (23). — P. 2715-2717. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.037818
15. Zheng W., Ma J., Wu S., Wang G. Et al. Effective combination of isolated symptom variables to help stratifying acute undifferentiated chest pain in the emergency department // *Clinical cardiology*. — 2019. — Vol. 42 (4). — P. 467-475.

Надійшла до редакції 17.02.2020 р.

ROLE OF ELECTROCARDIOGRAPHIC DIAGNOSTIC TESTS IN ACUTE CHEST PAIN

O.Y. Yuchnovski

Abstract

In the article authors show the role of electrocardiography for differential diagnostics of acute chest pain. Authors are bring diseases over, resulting in appearance of acute pains in the chest, a clinic and differentially-diagnostic approaches are described. Advantages and disadvantages of method are shown. A considerable role is taken to diagnostics of pulmonary thromboembolism (PTE), ECG distinguishing features of PTE and other diseases of myocardium, are shown.

Keywords: acute coronary syndrome, surface ECG, differential diagnosis.

В.П. Образцов

ЩОДО ДІАГНОЗУ РАКУ Й ГОРБКОВИЦІ¹ СЛІПОЇ КИШКИ, ГОРБКОВОГО ПЕРИТИФЛІТУ ТА ГОРБКОВИЦІ КЛУБОВОЇ КИШКИ*

Сліпа кишка, що нерідко пальпується й у людей, які не мають жодних розладів кишківника, у випадках захворювання здебільшого стає ще сприйнятливою для точних фізичних способів дослідження, з яких на першому місці стоїть промацування. Із гострих уражень сліпої кишки мною було описано її катаральне запалення (typhlitis catarrhalis acuta)², кілька випадків якого я спостерігав, з одного боку, протягом останньої грипозної епідемії в 1895 р. та яке, очевидно, мало залежність від специфічного грипозного ураження, а з іншого — після епідемії, у тому ж 1895 р., у пацієнтів, що страждали від закріпів, при цьому можна було допустити «калове» походження цього недугу. Із гострих уражень серозного листка, що оточує сліпу кишку, мною описаний перитифліт як одна з клінічних форм апендициту, коли зміни виражені здебільшого навколо сліпої кишки³. У цій статті я планую зупинитися на затяжних ураженнях сліпої кишки, власне, на раку й горбковиці самої сліпої кишки та на горбковому ураженні оточуючої її очеревини. Крім того, я опишу випадок горбкового ураження клубової кишки, саме її нижнього відтинка, що виходить із малого таза й впадає в сліпу кишку. Матеріалом для вивчення цих уражень прислужились мені нижчеописані випадки, з яких випадки раку сліпої кишки я спостерігав на початку 1896 р., усі ж горбкові захворювання — в останні 4 місяці поточного року. Діагноз у деяких

випадках було підтверджено лапаротомічно, в інших — посмертним розтином, а в деяких він ґрунтувався лише на даних фізичного дослідження сліпої кишки та мікроскопічного дослідження випорожнень.

А. Рак сліпої кишки (2 випадки)

1. Д. Лі-кий, 21 рік, син священика Київської губернії, поступив в Олександрівську лікарню 20.01.1896 р., переведений у лікарню для чорноробів 20.02., де прооперований 10.03. Батько хворого у віці 51 року помер від раку стравоходу. Сам хворий близько півроку страждає від болів у животі й закріпів. Апетит задовільний. Органи грудної клітки — без відхилень. У правій здухвинній впадині пальпується пухлина з *гусяче яйце, то ніби як хрящова, то м'якша. Форма її є то яйцеподібною, то пірамідальною; верхня межа її на 1,5 см вища від рівня пупка, а нижня не доходить на 1 см до міжостової лінії. При постукуванні дає тупий барабанний звук. Вільно рухається як при диханні, так і при обмацуванні*, а при натисканні знизу вільно пересувається до правого підребер'я, причому нижній край її випинається з-під дуги лише на 2 см. Угору від пухлини промацується циліндр, наповнений газом, досить напружений, завтовшки в 5 см. Сліпа кишка не промацується. Сеча — без змін.

За час перебування в лікарні щодня спостерігалася перистальтика кишок, під час якої особливо чітко виступав циліндр 4 см у діаметрі, що брав початок із малого таза й безпосередньо переходив у пухлину. Циліндр цей став, нарешті, пальпуватися й без нападів посиленої перистальтики.

Діагноз: злоякісна пухлина сліпої кишки, яка й була встановлена 10.02.1896 р. у Товаристві Київських лікарів⁴.

10.03. була виконана приватним практикуючим лікарем К.М. Сапежком операція. При череворозтині виявлено рак сліпої кишки з незначними раковими вузлами в брижейці.

© В.П. Образцов

*У попередніх номерах журналу «Практикуючий лікар» (№ 2-4 за 2018, № 1-4 за 2019 та № 1 за 2020 роки) публікацією адаптованих українською мовою оригінальних текстів видатного вітчизняного вченого-клініциста В.П. Образцова редакція започаткувала нову рубрику «Класика методів діагностики». Сьогодні продовжуємо цю тему текстом статті «Щодо діагнозу раку й горбковиці сліпої кишки, горбкового перитифліту та горбковиці клубової кишки» із монографії В.П. Образцова «К физическому исследованию желудочно-кишечного канала и сердца», Киев, 1915 г. [Адаптовано Михайлом Дземаном (доцент, к.м.н.), Анатолієм Гладуном (голова технічного підкомітету ПК-6 ТК-20 «Інформаційні технології» зі стандартизації в Україні, доцент, к.т.н.), Олександром Власом (керівник проекту)].

¹ Горбковиця (рос. Бугорчатка) — синонім сухот, туберкульозного ураження.

² «Южно-русская Медицинская Газета», 1896, № 7.

³ «Врач», 1895, № 20.

⁴ «Врач», 1890, стр. 230.

2. Д. А-ко, 44 роки, селянин Волинської губернії, поступив в університетську хірургічну клініку 20.01.1896 р. Операція проведена 21.02⁵.

Місяців дев'ять відчуває біль у животі, 6 місяців тому сам намацав пухлину в животі розміром із кулак, дуже рухливу, в якій нерідко відчував бурчання. Періодично страждає від проносів. Сечовипускання деколи прискорене, але ні помутніння, ні крові в сечі не помічав. Загальне харчування — задовільне. Органи грудної клітки — без відхилень. Сеча без білка, цукру й без ниркових елементів. *У правій здухвинній ділянці пухлина розміром із кулак, гладка, щільна, яйцеподібна й помірно рухлива*; на нижній її поверхні ніша, в яку входить палець. До пухлини від малого таза підходить кишковий циліндр із гіпертрофованими стінками товщиною 4 см. Від пухлини вгору йде такої самої товщини кишка, за напрямком висхідної товстої кишки, досить напружена, але без гіпертрофованих стінок. У нижній своїй частині ця кишка розміщується попереду пухлини, а при натисканні на неї в ділянці пухлини дуже легко спричиняється бурчання, видається, що відбувається воно в безпосередній близькості від передньої черевної стінки. Сліпа кишка не пальпується.

У клініці я часто спостерігав кишкову перистальтику, при якій з особливою виразністю виступав циліндр, що лежить донизу й досередини від пухлини та в неї впадає. Під час спостереження в клініці пухлина поступово втрачала свою рухливість і на час операції стала вже повністю нерухомою.

Діагноз: рак сліпої кишки. При пробному череворозтині, зробленому проф. Л.А. Малиновським, дійсно виявився рак сліпої кишки з раковим проникненням у брижу товстої кишки на 8-9 см.

В обох випадках *діагностування* особливих труднощів не становило: в обох чоловіків ми розпізнавали *різко обмежену, щільну пухлину, яка давала при постукуванні тупий барабаний звук*⁶, що вказує на присутність у ній газів і, отже, на її розвиток у кишці. Питання про те, що пухлина розвивалася в сліпій кишці, також не підлягало сумніву: циліндр, який входив у пухлину й прямував із малого таза, був нічим іншим, як нижнім відтинком клубової кишки; угору від пухлини лежав циліндр, який за положенням і за іншими властивостями виявився висхідною товстою кишкою; сліпа кишка з її звичними осо-

бливостями не пальпувалась, оскільки, власне, була місцем локалізації пухлини, а остання за своїми фізичними властивостями була грудкою більшої чи меншої величини або й брилою щільної тканини в стінці кишки, то й промацувалась тільки ця брила. *Форма пухлини* в нашому першому випадку при дослідженні в різний час *змінювалася*: вона була то яйцеподібною, то пірамідальною. *Щільність* пухлини також до певної міри *варіювалася*: пухлина була то щільнішою, то менш щільною. Обидві ці особливості трапляються в пухлинах та інших порожнистих органів, що мають у своїх стінках м'язову тканину; залежно від тонусу останньої, нерідко до того ж ще й за гіпертрофії м'язового шару в стінці, що зайнята пухлиною, можуть змінюватися і форма, і щільність пухлини. Певну участь у зміні форми та щільності пухлини слід, імовірно, віднести на рахунок і кількості, і якості вмісту кишки. Пухлини в обох випадках були *рухливими*. Особливо рухливістю відрізнялася пухлина в першому випадку, коли із здухвинної впадини її можна було завести під праву реберну дугу так, що вона висувалася із-під останньої тільки на один поперечний палець. З іншого боку, вона могла бути опущеною майже до безіменної лінії. Ця рухливість характерна для раку сліпої кишки. Пояснюється вона тим, що під впливом ваги щільної пухлини, особливо при виснаженні, а відповідно, й за відсутності жиру в черевній порожнині, при неминучому в такому випадку зниженні внутрішньочеревного тиску й підвищенні питомої ваги всіх внутрішньочеревних нутрощів, — брижа сліпої кишки, що зазвичай є нормально рухливою, розтягується все більше й більше з неодмінним наслідком — збільшенням рухливості самої пухлини. Та ця рухливість, на яку недавно ще вказував Nothnagel⁷ як на характерну ознаку раку сліпої кишки, поступово зменшується й потім зовсім зникає за обставин проростання ракового новоутворення в усю товщу стінки до серозної оболонки з подальшим її запальним злипанням, на що вказує Nothnagel у тій самій роботі, або, як це було в моєму другому випадку, якщо проростання ракових мас поширюється й на брижу сліпої кишки. Неухильне *звуження* отвору, на межі з тонкої в товсту кишку, є явищем, що розвивається при раку сліпої кишки досить *швидко*, імовірно, внаслідок особливого ускладнення, яке при своєму розвитку рак звершує переважно на слизовій оболонці саме в ділянці цього отвору; в обох моїх спостереженнях звуження це було вираженням і раннім, і різким. Суб'єктивними ознаками такого звуження є напади колікоподібних спазмів у животі, що супроводжуються гучним бурчанням, а іноді й

⁵ Цього хворого я спостерігав у клініці мого вельмишановного товариша професора Л.А. Малиновського, що люб'язно надав історію його хвороби в моє розпорядження.

⁶ Постукування проводиться таким чином, що пухлину попередньо беруть між великим і вказівним пальцями лівої руки й притискають до задньої стінки порожнини живота, тобто здухвинної впадини. За цих умов пухлину відокремлюють від оточуючих її петель кишкового звивання.

⁷ Festschrift zum 100-jährigen Jubiläum des medicinisch-chirurgischen Friedrich-Wilhelms Instituts, Berlin, 1895, сmp. 179.

блювотою та закрепом. Об'єктивні ж ознаки позначатимуться видимою перистальтикою, потовщенням і збільшенням тонушу кишок під час нападів; із перебігом хвороби потовщення стінок у ділянці кишок, що лежать безпосередньо вище від звуження, спостерігається постійно. За раку сліпої кишки це стосується нижнього відтинка клубової кишки, який при тривалому звуженні і за відсутності нападів посиленої перистальтики промацується у вигляді пружного циліндра товщиною в 3-4 см на відтинку 8-10 см. Як на щось парадоксальне я не можу не вказати на висхідну кишку, яка часто пальпується у вигляді досить товстого, напруженого, наповненого газом циліндра, що нерідко має такі властивості не тільки за раку сліпої кишки, а й при її звуженнях, що залежать від інших причин. Теоретично розмірковуючи, при звуженнях сліпої кишки ми повинні б мати, як правило, висхідну кишку, що спалася та пальпується у вигляді тонкої мотузки. У деяких випадках вона, дійсно, у такому вигляді й промацується, але нерідко, навпаки, має вигляд напруженого циліндра товщиною 5 см. Належного пояснення цьому явищу я поки дати не можу; можливо, воно залежить від тривалого застою кишкового вмісту в сліпій кишці й збільшеного внаслідок цього бродіння та утворення газів.

Під час диференціальної діагностики раку сліпої кишки слід згадати й про можливість сплутати його, не кажучи вже про горбковицю тієї ж кишки і про горбковий перитифліт, — про що буде сказано нижче, по-перше, зі зміщеною ниркою, нормальною чи патологічною, а по-друге, з волокнистим⁸ апендицитом.

⁸ Ред. правка «волокнистий апендицит» — хронічний апендицит як розрішення гострого запалення, коли апендектомія не була проведена. За цього спостерігається значне розростання сполучної тканини у всіх шарах стінки червоподібного відростка, його деформація, відбувається атрофія слизової оболонки зі звуженням просвіту, часто аж до облітерації.

Зміщена нирка буде відрізнятися, не кажучи вже про форму, тим, що, по-перше, її рухливість порівняно з надмірною рухливістю місця раку сліпої кишки на початковому ступені його розвитку є меншою; по-друге, при перкусії описаним вище способом нирка дає тупий звук; по-третє, нирка не дає явищ звуження кишечника; і по-четверте, рак, горбковиця або конкременти в рухливій нирці супроводжуються кров'ю чи гноєм у сечі тощо.

Що ж стосується диференціювання раку та запалення червоподібного відростка, то я хочу вказати на те, що нечасто, але все-таки трапляються випадки запалення, при якому ми маємо в правій здухвинній ділянці грудку щільної, малоболучої тканини, що зрослася з нижньою поверхню сліпої кишки. Така пухлина іноді розвивається без різких суб'єктивних явищ, без різкого підвищення температури і без виразних болів у животі, за своїми об'єктивними властивостями мало чим відрізняється від раку сліпої кишки. Вона є менше рухливою, ніж останній, малочутливою, щільною. Диференціальними ознаками будуть слугувати, зокрема, хоч і дуже незначною мірою, вік, суб'єктивні напади, а головне, перебіг хвороби та лікування. Спокійне положення, іноді разом із повторною мушкою на здухвинну ділянку в місці пухлини, змусять зникнути запальне ущільнення, рак же залишиться без змін.

Вважаю зайвим поширюватися щодо характерного розпізнавання раку сліпої кишки від калової пухлини в тій самій кишці. Одиночна, щільна грудка калу в одній сліпій кишці, якщо й трапляється, то надзвичайно рідко: принаймні, я її ніколи не бачив; при знаходженні калової грудки в сліпій кишці такі самі її грудки промацуються і за напрямком руху товстого кишківника⁹.

⁹ Див. розділ «Про фізичне дослідження кишківника. А. Товстий кишківник» («Практикуючий лікар», № 2, 2019, с. 54).

*І Науково-практична конференція
з міжнародною участю
10 березня 2020 року*

м. Київ

ПОСТ-РЕЛІЗ

Роль лікарів-психологів у збереженні репродуктивного здоров'я населення України

10 березня в ПрАТ «ВНЗ «Міжрегіональна Академія управління персоналом» відбулася І Науково-практична конференція з міжнародною участю «Роль лікарів-психологів у збереженні репродуктивного здоров'я населення України», до проведення якої долучилися також Інститут психології імені Г.С. Костюка НАПН України, Український НДІ соціальної та судової психіатрії МОЗ України, Інститут демографії та соціальних досліджень імені М.В. Птухи НАН України, Університет імені святої цариці Тамари при патріархії Грузії, Європейська Академія природничих наук (Ганновер, ФРН), Асоціація арабських лікарів України, ДРУ «Всеукраїнський центр комплексної реабілітації осіб з інвалідністю», Благодійний громадський рух «Pro-life Україна», спеціальна загальноосвітня школа «Надія». Медіапартнерами конференції стали Видавничий дім «Медкнига» та науково-практичний журнал «Директор школи, ліцею, гімназії».

Професія лікаря-психолога, започаткована в Україні у 2005 р., є однією з найбільш актуальних на сучасному ринку праці, зважаючи як на зростаючі потреби надання медико-психологічної допомоги різним категоріям пацієнтів, так і необхідність забезпечення психопрофілактичної та психогігієнічної діяльності.

Саме тому з 2019 р. у ПрАТ «ВНЗ «Міжрегіональна Академія управління персоналом» здійснюється підготовка магістрів із спеціальності 225 «Медична психологія». Майбутні лікарі-психологи взяли активну участь у підготовці та проведенні конференції.

Тема репродуктивного здоров'я була обрана не випадково: конференцію присвячено пам'яті лікаря-хірурга, видатного громадського діяча, професора з Хорватії Антуна Лісеця, який присвятив своє життя боротьбі за збереження життя дітей і полишив цей світ на Міжнародний день захисту дітей, 1 червня 2019 р., і професора А.П. Чуприкова — захисника дітей із психоневрологічними порушеннями здоров'я.

Також під час конференції згадали внесок у справу охорони материнства й дитинства святих подвижниць: св. Єлисавети Федорівни Романової, матінки Аліпії, засновниці Київського



Перед початком конференції. Академік С.Д. Максименко із завідувачем кафедри медичної психології О.О. Древіцькою, професорами Т.М. Вакуліч і В.А. Траченком, керівником регіонального відділення Європейської Академії природничих наук Т.В. Чорною

Свято-Покровського монастиря-лікарні св. Анастасії Київської (Олександри Петрівни Романової).

Конференція, відкрита ректором ПрАТ «ВНЗ «МАУП» Михайлом Федоровичем Гончаренком, почалася з молитовного благословення протоієрея, доктора богослов'я, завідувача кафедри українського православ'я ПрАТ «ВНЗ «МАУП» о. Діонісія Мартишина.

Виступ директора Інституту психології імені Г.С. Костюка, фундатора спеціальності «Медична психологія» в Україні, академіка Сергія Дмитровича Максименка перетворився на справжню програмно-настановчу лекцію з проблеми взаємовідносин психологічних категорій мотивації, нужди та почуття любові, що є ключовим питанням формування морально-ціннісних орієнтацій майбутніх лікарів-психологів.

Завдяки скайп-зв'язку на конференції було організовано виступ ректора Університету імені св. цариці Тамари при патріархії Грузії, архимандрита Адама (Ахаладзе), який розповів про значення професії лікаря-психолога в сучасному світі, організацію надання медико-психологічної допомоги у сфері репродуктивного здоров'я в системі охорони здоров'я Грузії, відповів на запитання аудиторії.



Президент Асоціації арабських лікарів України, к. мед. н., лікар-гінеколог Т.Р. Джабара під час конференції

Демографічну ситуацію в сучасній Україні та відповідні завдання лікарів-психологів щодо її покращення окреслила кандидат економічних наук, старший науковий співробітник, провідний науковий співробітник відділу досліджень і демографічної політики Інституту демографії та соціальних досліджень імені М.В. Птухи НАН України Світлана Юріївна Аксьонова.

Практичне спрямування мав виступ лікаря-гінеколога, президента Асоціації арабських лікарів України, кандидата медичних наук Джабара Туркі Рашидовича.

Зворушливі почуття викликали документальні кадри медико-психологічного супроводу пологів, зроблені з урахуванням усіх біоетично-правових норм Царенок Оксаною Миколаївною — директором Школи материнства «Легке народження».

Формуванню позитивного настрою й акцентування важливості морально-етичних цінностей у нашому житті, підкресленню значущості завдань професійної діяльності лікарів-психологів щодо збереження репродуктивного здоров'я, охорони материнства й дитинства сприяв пісенний виступ творчого дуету Олександра та Лілії Коняєвих.

Способам вирішення важливих практичних питань медико-психологічного консультування

вагітних учасники конференції змогли навчитися завдяки майстер-класу психолога жіночої консультації Тетяни Генадіївни Гончаренко.

Про неприпустимість абортів і діяльність громадського руху «Pro-Life Україна» щодо їх профілактики розповів координатор цього руху Єрух Олександр Феліксович.

Вдало дебютували на конференції молоді науковці ПрАТ «ВНЗ «Міжрегіональна Академія управління персоналом» — студентка III курсу спеціальності 053 «Психологія» Анастасія Лебедева, студенти I курсу спеціальності 225 «Медична психологія» Дарина Хохлова і Влад Степаненко, які сміливо порушили актуальні проблемні питання репродуктивного здоров'я населення України та окреслили завдання лікарів-психологів щодо їх вирішення.

Важливим досягненням стало входження конференції до Реєстру МОЗ України, що надає лікарям, які взяли в ній участь, не лише можливість обміну досвідом із колегами, але й здобуття додаткових балів до атестації.

Матеріали конференції будуть опубліковані в черговому випуску часопису «Академічна студія» та електронного міжнародного журналу «Психологічне здоров'я», який із цього року буде виходити в новому форматі.

Оргкомітет конференції висловлює подяку керівництву ПрАТ «ВНЗ «МАУП» за дієву допомогу та підтримку в організації та проведенні конференції «Роль лікарів-психологів у збереженні репродуктивного здоров'я населення України», яка стала важливою подією в науково-педагогічному житті Міжрегіональної Академії управління персоналом і здобула позитивні відгуки вітчизняної та зарубіжної наукової спільноти.

ПрАТ «ВНЗ «Міжрегіональна Академія управління персоналом» запрошує абітурієнтів 2020 р. до вступу на навчання зі спеціальності 225 «Медична психологія», яка є однією з найбільш затребуваних лікарських професій у сучасному соціумі й для опанування якої в ПрАТ «ВНЗ «МАУП» створені всі необхідні умови!

<http://www.medkniga.kiev.ua>

GO

Алгоритми діагностично-лікувальних навичок і вмінь із внутрішніх хвороб для лікаря загальної (сімейної) практики: захворювання опорно-рухового апарату та сполучної тканини, ендокринної системи й органів кровотворення (книга 3)

За редакцією Кривенка В.І.

Посібник призначено для лікарів-інтернів, лікарів за фахом «загальна практика — сімейна медицина», терапевтів за фахом «внутрішні хвороби», які здійснюють первинну медико-санітарну допомогу. У посібнику у вигляді алгоритмів наведено інформацію щодо методик оволодіння навичками та вміннями діагностики основних захворювань внутрішніх органів. Використання алгоритмів дозволяє лікареві швидко орієнтуватися в діагностично-лікувальному процесі. До четвертого видання внесено зміни відповідно до останніх протоколів за наказами МОЗ України та рекомендаціями Європейських товариств.



І.І. Мечников

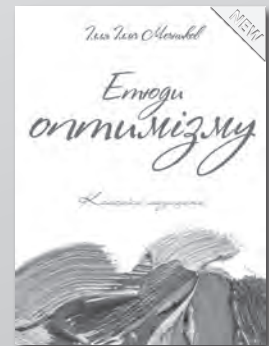
Етюди оптимізму

Перше видання українською мовою знаменитих «Essais optimistes. Paris, 438 p., 1907» («Етюдів оптимізму») видатного вітчизняного ученого-дослідника Іллі Ілліча Мечникова (1845-1916), вихідця з Харківщини, сина «бездержавної країни», Людини Світу, Нобелівського лауреата 1908 року, який здобув свою світову славу в Пастерівському інституті (Франція).

Видання присвячується 175-м роковинам від дня народження геніального українця.

Ілля Ілліч Мечников — видатний вітчизняний мікробіолог, ембріолог, зоолог, імунолог, творець вчення про фагоцитоз і теорію імунітету, один з основоположників порівняльної патології запалення, засновник наукової геронтології.

У книзі є розділи про старість, тривалість життя тварин, про природну смерть, чи варто намагатися продовжити людське життя, психічні рудименти в людини і багато іншого.



Алгоритми діагностично-лікувальних навичок і вмінь із внутрішніх хвороб для лікаря загальної (сімейної) практики: захворювання дихальної, імунної та серцево-судинної систем (книга 1).	NEW
Алгоритми діагностично-лікувальних навичок і вмінь із внутрішніх хвороб для лікаря загальної (сімейної) практики: захворювання шлунково-кишкового тракту, нирок та сечовивідних шляхів (книга 2).	NEW
Алгоритми діагностично-лікувальних навичок і вмінь із внутрішніх хвороб для лікаря загальної (сімейної) практики: захворювання опорно-рухового апарату та сполучної тканини, ендокринної системи й органів кровотворення (книга 3).	NEW
Клінічна оцінка, діагностичне та прогностичне значення результатів лабораторних досліджень. Частина 3. Нефрологія. Катеренчук І.П.	NEW
Невідкладна допомога в психіатрії та наркології: Монографія. Чабан О.С., Хаустова О.О., Омелянович В.Ю.	NEW
Етюди оптимізму. Мечников І.І.	NEW
Хронічна постінфарктна аневіризма серця. Солейко О.В., Солейко Л.П.	

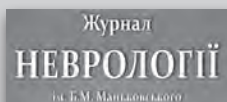
Безкоштовна передплата на електронну версію журналу

ШАНОВНІ КОЛЕГИ!

Для того, щоб оформити БЕЗКОШТОВНУ передплату на електронну версію будь-якого журналу

Видавничого дому «МЕДКНИГА», необхідно:

1. Надіслати свій e-mail на нашу електронну адресу med_peredplata@ukr.net
2. Вказати назву журналу, який би Ви хотіли отримувати:
 - «Практикуючий лікар»
 - «Акушерство. Гінекологія. Генетика»
 - «Ендокринологія»
 - «Журнал Неврології» ім. Б.М. Маньковського
3. Вказати Ваше прізвище, ім'я та спеціальність.
4. Вказати Ваш контактний номер телефону.





Шановні колеги!

Запрошуємо вас взяти участь XXI Національному конгресі кардіологів України, який відбудеться 22–25 вересня 2020 року в м. Київ. Нажаль пандемія COVID-19 ще не подолана, тому Конгрес буде проходити в режимі реального часу «гібридним» способом: всі доповідачі, модератори і інженери будуть знаходитись в студії, але не більше 10 людей в одному приміщенні враховуючи вимоги карантинних заходів. А учасники цього наукового форуму приймуть участь в режимі on-line, зможуть задати запитання, залишити коментарі в чаті та послухати не тільки доповіді і лекції, а й почути живі дискусії та обговорення кількох спеціалістами.

Запрошуємо Вас, шановні колеги готувати запитання відповідно тематичного засідання.

Основні науково – практичні напрямки Конгресу

- гострий інфаркт міокарда
- дисліпідемії
- атеросклероз та ішемічна хвороба серця
- артеріальна гіпертензія
- легенева гіпертензія
- інтервенційна кардіологія
- некоронарні захворювання міокарда
- аритмії та раптова серцева смерть
- гостра та хронічна серцева недостатність
- профілактична кардіологія та реабілітація
- онкокардіологія
- медико-соціальні аспекти кардіології

В ході Конгресу пройдуть:

- спільне засідання українського товариства з атеросклерозу, Європейського товариства з атеросклерозу, та Польської ліпідної асоціації;
- розгляд питань коморбідності з фахівцями суміжних спеціальностей: кардіохірургами, неврологами, психологами, діабетологами, нефрологами;
- розбір складних для діагностики та лікування клінічних випадків;
- майстер-класи, круглі столи;
- конкурс молодих вчених (в форматі on-line в студії необхідна особиста присутність)
- мова Конгресу: українська, англійська

Адреса Оргкомітету: 03151, Київ-151, вул. Народного ополчення, 5,
тел. для довідок: 249-70-03, факс: 249-70-03, (068)-072-91-38
E-mail: orgmetod2017@gmail.com, Сайт: <https://cardiohub.org.ua/>

- Міжнародна акредитація
- 10 балів до освітнього портфоліо

Група компаній
ME
МедЕксперт

Увага!
За умови реєстрації
до 01.09.2020 —
вартість участі 300 грн



WORLD THROMBOSIS DAY

IV Науково-практична конференція, присвячена WORLD THROMBOSIS DAY
«Тромбопрофілактика в Україні.
Сучасні світові тенденції»

8 жовтня 2020 року
м. Київ, вул. Антоновича, 52, конференц-хол «ДЕПО»

Запланована одночасна робота трьох залів:

Зал №1 Кардіологи Неврологи Сімейні лікарі	Зал №2 Хірурги Акушери-гінекологи Анестезіологи	Зал №3 Робота кабінету діагностики стану серцево-судинної системи
--	---	---

Секція молодих вчених:

Молоді спеціалісти до 35 років мають змогу подати свої роботи для участі у конференції в якості доповідача.

Детальні умови участі на сайті wtd-ukraine.org

Увага конкурс!!!

Запрошуємо до участі у конкурсі на кращий відеоролик на тему профілактики тромбозу.

За версією глядачів у мережі Facebook буде визначено двох переможців, що наберуть найбільшу кількість Like

Кожен з переможців отримає «weekend на двох» від Travel-партнера.

Детальна інформація на сайті wtd-ukraine.org

TRAVEL PARTNER

DINADIS®
Travel Organizer
One Step Ahead

WTD-UKRAINE.ORG

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

Науково-освітній проект ШКОЛА ЕНДОКРИНОЛОГА

2020

Щорічний цикл регіональних заходів

НАУКОВІ ОРГАНІЗАТОРИ ПРОЕКТУ:

Українська Асоціація клінічних ендокринологів
ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин
ім. В.П.Комісаренка НАМН України» (м.Київ)
Кафедра ендокринології НМАПО ім. П.Л.Шупика

ТЕХНІЧНИЙ ОРГАНІЗАЦІЙНИЙ ПАРТНЕР:

«LAV CONSULT»

ФОРМАТ:

інтерактивні лекції, розгляд
клінічних випадків, майстер-класи

ФАХ УЧАСНИКІВ:

ендокринологи, сімейні лікарі,
неврологи, хірурги

ШКОЛА ЕНДОКРИНОЛОГА-2020:

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

EndoSchool



ГРОМАДСЬКА ОРГАНІЗАЦІЯ

«МІЖНАРОДНА АСОЦІАЦІЯ МЕДИЦИНИ»

«НЕЙРОСИМПОЗИУМ»

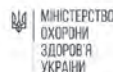
МІЖНАРОДНА НЕВРОЛОГІЧНА КОНФЕРЕНЦІЯ

м. Одеса

Готельний комплекс «ОК Одеса»

8 – 10 вересня 2020

НАВЧАННЯ?
З ЗАДОВОЛЕННЯМ!



НАУКОВІ НАПРЯМКИ КОНФЕРЕНЦІЇ:

- сучасні підходи до лікування болю;
- захворювання екстрапірамідної нервової системи;
- гострі кути в діагностиці та лікуванні розсіяного склерозу;
- сучасні аспекти захворювань периферійної нервової системи;
- нейроінфекції;
- сомнологія
- терапевтичні та нейрохірургічні підходи до лікування епілепсії;
- нервово-м'язові захворювання та підходи до лікування;
- сучасні питання лікування хворих з судинною патологією;
- психосоматичні розлади.



СМОЛАНКА В. І.
Д. мед., професор,
ректор ДВНЗ
«Ужгородський
національний
університет»



ОРОС М. М.
Д. мед. н.,
професор, завідувач
кафедри неврології,
нейрохірургії та
психіатрії
Ужгородського
національного
університету.



ПРОГРАМА КОНФЕРЕНЦІЇ

МАЙСТЕР КЛАСИ

- Різні сценарії перебігу стенозу ШВХ - Орос М.М. (Ужгород)
- «Головна проблема». Які складності маємо сьогодні в діагностиці та лікуванні мігрені - проф. Орос М.М., проф. Білошицький В.В., проф. Зайченко Г.В.
- Мультипрофесійний менеджмент неспецифічного поперекового болю - Голик В. А. (Київ)
- Вплив на міофасціальні та біомеханічні механізми болю в спині - Ярошевський О.А. (Харків)

РОЗБІР КЛІНІЧНОГО ВИПАДКУ

Експертна рада: Маярд Луї (Франція), Мадан Прасад (США), Антанас Вайткус (Литва), Чабан О.С. (Київ), Слободін Т.М. Київ, Орос М.М. (Ужгород)

КАВА-ПЕРЕРВА З ПРОФЕСОРОМ

Що нас утримує від призначення прегабаліну? - Слободін Т. М.



СИМУЛЯЦІЙНИЙ МАЙСТЕР-КЛАС
з лікування інсульту – Вадзюк Ю.С. (Тернопіль) ініціатива Angels

- Міжнародна акредитація
- 20 балів до освітнього портфоліо

Група компаній
ME
МедЕксперт

Увага!
до 01.06.2020 — вигідна
вартість участі

ANTIBIOTIC RESISTANCE



3rd INTERNATIONAL CONGRESS

14–15 Листопада, 2020
КИЇВ, ВЕЛИКА ЖИТОМИРСЬКА, 33, CHAMBER PLAZA

ВИГІДНО Базова/Інтерн	ПРИВАБЛИВО Базова/Інтерн	СТАНДАРТ Базова/Інтерн	ВСТИГНУ! Базова/Інтерн
2000/1000грн	2500/1500грн	3500/2500грн	4000/3000грн
до 01.06.2020	до 01.09.2020	до 01.11.2020	з 01.11.2020

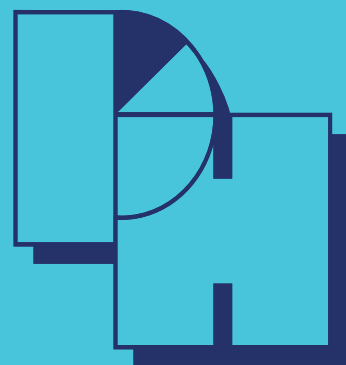
КУПИТИ КВИТОК

ANTIBIOTIC-CONGRESS.COM

29-та Міжнародна медична виставка

Public Health

ОХОРОНА ЗДОРОВ'Я



PUBLIC HEALTH

НАЙБІЛЬША МЕДИЧНА ПОДІЯ ОСЕНІ!

7-9

ЖОВТНЯ

2020

Київ, Міжнародний Виставковий Центр (М) Лівобережна



VIII Міжнародна виставка та конференція медичного туризму



Міжнародна виставка лабораторного обладнання, інноваційних технологій і рішень



VI Міжнародна виставка стоматологічного обладнання та матеріалів і серія науково-практичних та бізнес-заходів

Організатори:

PREMIER

In partnership with ITE



Тел: +38 (044) 496 86 45

E-mail: ph@pe.com.ua

Безкоштовний квиток на сайті www.publichealth.com.ua

Ваш промокод MEDB

ФУМАРТА

ЖОВЧОГІННИЙ
ПРЕПАРАТ
РОСЛИННОГО
ПОХОДЖЕННЯ*



ФУМАРИН

має жовчогінну дію,
нормалізує секрецію
жовчі, знижує тонус
сфінктера Одді*

СИЛІМАРИН

має гепатопротекторну
дію при гострих і хронічних
інтоксикаціях*



* Інструкція до медичного застосування лікарського препарату Фумарта



Реклама лікарського засобу. Інформаційний матеріал для розміщення у спеціалізованих виданнях, призначених для медичних установ та лікарів, а також для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозиумах з медичної тематики. Р.П. № UA/17593/01/01, від «16» серпня 2019 р. (наказ МОЗ України від «16» серпня 2019 р. №1820.)

Виробник: АТ «Фармак», 04080, м. Київ, вул. Кирилівська, 63. тел.: +38 (044) 239-19-40, факс: +38 (044) 485-26-86, e-mail: info@farmak.ua, веб-сайт: www.farmak.ua. УКР/ПРОМО/10/2019/ФУМ/ПБ/001