

ПРАКТИКУЮЧИЙ ЛІКАР

ПРАКТИКУЮЩИЙ ВРАЧ
THE PRACTITIONER

Спеціалізоване видання для медичних
та фармацевтичних працівників

ПРАКТИКУЮЧИЙ ЛІКАР

ТОМ 10, № 4 (38), 2021

Заснований у 2012 році

Періодичність виходу — 4 рази на рік

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

Усі права стосовно опублікованих статей залишаються за редакцією. Відповідальність за 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 16.12.2021 р.

Формат 60x84 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) 486-19-55 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.medknyha.com.ua

В.О. ГОЛОВНОГО РЕДАКТОРА

професор Катеренчук І.П.

РЕДАКЦІЙНА КОЛЕГІЯ

Абрагамович О.О.	Мельник В.С.
Борисенко А.В.	Мойсеєнко В.О.
Венцківський Б.М.	Напрєєнко О.К.
Гиріна О.М.	Пасечніков С.П.
Голубовська О.А.	Петренко В.І.
Дземан М.І.	Селюк М.М.
Долженко М.М.	Соколова Л.І.
Жарінов О.Й.	Степаненко В.І.
Жебель В.М.	Ткач С.М.
Журавльова Л.В.	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.
Маньковський Б.М.	

Відповідальний секретар: Свінцицький І.А.

РЕДАКЦІЙНА РАДА

Біловол О.М.	Дегенгардт Ф.
Коваленко В.М.	(Німеччина)
Нетяженко В.З.	Макаревич А.Е. (Білорусь)
Піріг Л.А.	Мусял Я. (Польща)
Чайковський Ю.Б.	Рапорт С.І. (Росія)
Широбоков В.П.	Сорока М.Ф. (Білорусь)
Кухаж Е. (Польща)	Хоростовська-Винімка Й. (Польща)

Журнал індексується
в наукометричних базах

INDEX COPERNICUS
INTERNATIONAL

Google
Scholar

НАУЧНАЯ ЭЛЕКТРОННАЯ
БИБЛИОТЕКА
LIBRARY.RU

COVID-19

Дземан М.І.

Пандемія COVID-19: від гострого респіраторного вірусного захворювання до коронавірусної хвороби 5

Катеренчук І.П.

Огляд основних положень рекомендацій Європейського товариства кардіологів з діагностики та лікування серцево-судинних захворювань під час пандемії COVID-19 (2021) — епідеміологія, патофізіологія та діагностика 24

ЕНДОКРИНОЛОГІЯ

Тронько М.Д., Большова О.В., Соколова Л.К., Бельчіна Ю.Б.

Цукровий діабет 2-го типу: етіологія, патогенез, клініка, діагностика та лікування 35

ПСИХОНЕВРОЛОГІЯ

Черська М.С., Погурельська О.П., Василюк М.А.

Місце омега-3 в корекції когнітивних розладів 45

Ісаков Р.І.

Методичні підходи до визначення психічного здоров'я 48

АКУШЕРСТВО І ГІНЕКОЛОГІЯ

Мальцев Д.В.

Можливості імунотерапії в акушерстві та репродуктології 51

Ковальова О.М.

Пренатальна гендерна селекція: медичні, етичні та психологічні аспекти 58

КЛАСИКА МЕТОДІВ ДІАГНОСТИКИ

Образцов В.П.

Про пальпацію воротаря шлунка 65

МЕДИЧНІ ПОДІЇ 71

TABLE OF CONTENTS

COVID-19

Dzeman M.I.

The COVID-19 pandemic: from acute respiratory viral infection to coronavirus disease 5

Katerenchuk I.P.

Summary of the European Society of Cardiology guidance for the diagnosis and management of cardiovascular disease during the COVID-19 pandemic: part 1 — epidemiology, pathophysiology, and diagnosis 24

ENDOCRINOLOGY

Tronko M.D., Bolshova O.V., Sokolova L.K., Belchina Y.B.

Type 2 diabetes mellitus: etiology, pathogenesis, clinical features, diagnosis and treatment 35

PSYCHONEUROLOGY

Cherska M.S., Pogurelska O.P., Vasylets M.A.

The place of Omega-3 in the treatment of cognitive disorders 45

Isakov R.I.

Methodological approaches to the definition of mental health 48

OBSTETRICS & GYNECOLOGY

Maltsev D.V.

Possibilities of immune therapy in obstetrics and reproductology 51

Kovalyova O.M.

Prenatal gender selection: medical, ethical and psychological aspects 58

CLASSICAL METHODS FOR THE DISEASE DIAGNOSIS

Obraztsov V.P.

About the palpation of the pylorus 65

MEDICAL EVENTS 71

ПАНДЕМІЯ COVID-19: ВІД ГОСТРОГО РЕСПІРАТОРНОГО ВІРУСНОГО ЗАХВОРЮВАННЯ ДО КОРОНАВІРУСНОЇ ХВОРОБИ

М.І. Дзєман

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

Резюме. У статті викладено актуальні аспекти пандемії COVID-19 в дискурсі надання пацієнтам медичної допомоги на етапі ГРВЗ та лікування коронавірусної хвороби.

Ключові слова: пандемія COVID-9, ГРВЗ, коронавірусна хвороба, препарати прямої противірусної дії.

Пророчі застереження першого президента Національної академії наук України (Української академії наук) Володимира Івановича Вернадського про серйозні загрози зміни людиною біосфери [1-7] на початку XXI сторіччя набули щодо вірусу SARS-CoV-2 реального виміру пандемії. Незалежно від того, чи поява нового патогена SARS-CoV-2 має генезу «мутантного лабораторного виду», чи пов'язана із шаленим техногенним забрудненням зовнішнього середовища та



Володимир Іванович Вернадський

© М.І. Дзєман

ігноруванням, спрямованих на стримування глобальної потепління засад Паризької кліматичної угоди [8], його тлом є безкомпромісне творення людиною ноосфери (нового життєвого простору¹). Академік В.І. Вернадський пророчо стверджував, що інтелектом людина змінює довкілля і майбутнє цього світу багато в чому залежить від продуктів її інтелектуальної діяльності [6-9]. І сьогодні бачимо, як під впливом негативних чинників науково-технічного прогресу необхідний для еволюційного процесу постійний відрив між умовами зовнішнього середовища і можливостями адаптації людського організму [10] набуває загрозливого нівелювання. Шалено швидкі зміни умов нашої життєдіяльності призводять до істотного зниження можливостей індивідуума в закріпленні ймовірних корисних адаптивних змін. Відтак зміни навколишнього середовища мають суттєвий вплив і на конкретику взаємодії макроорганізму з інфекційним чинником. І викликані новими бета-коронавірусними патогенами епідемії — SARS-CoV у 2002-2003 роках, MERS-CoV у 2015-му та у 2020-2021 роках пандемія SARS-CoV-2 (2019-nCoV) — переконливо засвідчують загрозливий характер неконтрольованої трансформації біосфери в ноосферу (біотехносферу) [11-14].

З позиції еволюційно-екологічного аналізу домінування вірусної інфекції серед захворювань людини є цілком закономірним. На сьогодні гострі респіраторні вірусні захворювання (ГРВЗ) є найбільш поширеними інфекційними захворюваннями, що уражають усі вікові групи

¹ Відповідно до оригінальної теорії В.І. Вернадського, ноосфера є третьою в послідовності таких основних фаз розвитку Землі після утворення геосфери (неживої природи) та біосфери (живої природи).

населення. І ось в останні два десятиріччя відомі з 1960-х років бета-коронавірусні збудники ГРВЗ [15, 16] не тільки почали неочікувано домінувати серед більш ніж 200 можливих патогенів, що здатні викликати такі респіраторні ураження, але й стали етіологічними чинниками нових нозологічних патологій із високою летальністю:

а) **тяжкого гострого респіраторного синдрому** (ТГРС — англ. severe acute respiratory syndrome, SARS — «атипової пневмонії, що призводить до пурпурової смерті» див. рис. 1) [17-19];

б) **близькосхідного респіраторного синдрому** (БРС — англ. Middle East respiratory syndrome, MERS див. рис. 2) [20-22];

в) **коронавірусної хвороби COVID-19** (див. рис. 3) [23-26].

Отже, не зробивши належних та дієвих висновків з епідемічних спалахів SARS-інфекції у двох попередніх десятиріччях XXI сторіччя, людство на межі третього постало перед непростим, але цілком прогнозованим викликом загрозованої пандемії коронавірусної інфекції, що стала важкою медико-соціальною проблемою із великими економічними затратами. Для клінічних ознак COVID-19 [25, 26], окрім типових для гострих респіраторних вірусних захворювань, респіраторного синдрому та загальноінтоксикаційних проявів на початку недуги, прогностично визначальним у подальшому є специфічне ураження ендотелію капілярів, яке й отримало дефініцію «ендотеліїт». Останній є важливою патоморфологічною ознакою коронавірусної хвороби COVID-19, а його вираженість і визначає прогноз.

Таким чином, до 2000 року коронавірусна інфекція мала легкий перебіг, тож мало привертала увагу дослідників. Викликані новими бета-коронавірусними патогенами епідемії — SARS-CoV у 2002-2003 роках, MERS-CoV у 2015-му та у 2020-му пандемія SARS-CoV-2 (2019-nCoV) — однозначно засвідчили небезпеку загрозованої трансформації цієї групи патогенів. Для ретельного з'ясування всіх чинників, що призвели до набуття небезпечної патогенності новими різновидами SARS-інфекції, активно проводяться науково-дослідні роботи [27, 28]. Тільки клінічним дослідженням медичних технологій лікування коронавірусної хвороби COVID-19 у світі на 2021 рік загалом присвячено близько 3000 клінічних випробувань. Серед досягнутого на сьогодні, у розумінні патогенезу коронавірусної хвороби COVID-19, важливим є встановлення механізму первинного ураження клітин [29, 30]. Останнє однозначно засвідчило важливу роль у цьому процесі експресії рецепторів АПФ2 у людській популяції. Цілком імовірно, що вона зумовлена широким застосуванням в останні десятиріччя в широкій клінічній практиці сартанів [30]. Також є очевидним і те, що щорічна вакцинація проти

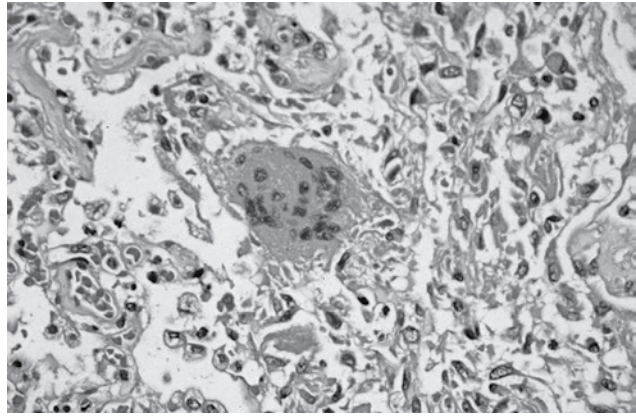


Рис. 1. Мікрофотографія ураженої SARS-CoV легеневої тканини із характерними для дифузного пошкодження альвеол цитоархітектурними змінами та багатоядерними гігантськими клітинами без помітних вірусних включень [https://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%A2%D1%8F%D0%B6%D1%91%D0%BB%D1%8B%D0%B9_%D0%BE%D1%81%D1%82%D1%80%D1%8B%D0%B9_%D1%80%D0%B5%D1%81%D0%BF%D0%B8%D1%80%D0%B0%D1%82%D0%BE%D1%80%D0%BD%D1%8B%D0%B9_%D1%81%D0%B8%D0%BD%D0%B4%D1%80%D0%BE%D0%BC#/media/%D0%A4%D0%B0%D0%B9%D0%BB:Lung_tissue_pathology_due_to_SARS_-_PHIL_3659_lores.jpg]

грипу, знизивши захворюваність на нього, до певної міри звільнила екологічну нішу для бета-коронавірусних патогенів.

З'ясовано, що «клітинами-мішенями» для вірусу SARS-CoV-2 стали такі, на поверхні яких наявна критична кількість рецепторів до вазоконстриктора ангіотензину II [31-36]. А, як відомо, рецептор АПФ2 є не тільки безпосереднім ефекторним чинником ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (РААС), але й відіграє надважливу роль у багатьох паренхіматозно-стромальних та капілярно-трофічних взаємозв'язках [33-35]. Потрібно мати на увазі, що є багато різновидів АПФ2, і вони можуть бути як безпосередньо фіксованими на поверхні клітин, так і циркулюючими (рис. 4). Досліджено, що SARS-CoV-2 за рахунок полярних взаємодій приєднується своїм S «білком-шипом» до АПФ2 (рис. 5) саме в районі ділянки АПФ2 з протеазною активністю (протеазним доменом), яка здійснює трансформацію ангіотензину II шляхом від'єднання однієї з його амінокислот.

Коронавірусна хвороба COVID-19 є ще одним різновидом ГРВЗ. Як відомо, патогенез останніх класично поділяють на такі етапи:

- ураження чутливого епітелію; для частини ГРВЗ існує певна «вибірковість» ураження верхніх дихальних шляхів, пов'язана з рецепторно-лігандними взаємовідносинами, що дозволяє клінічно запідозрити етіологію ГРВЗ;
- розмноження вірусів в епітелії ВДШ та його ушкодження;

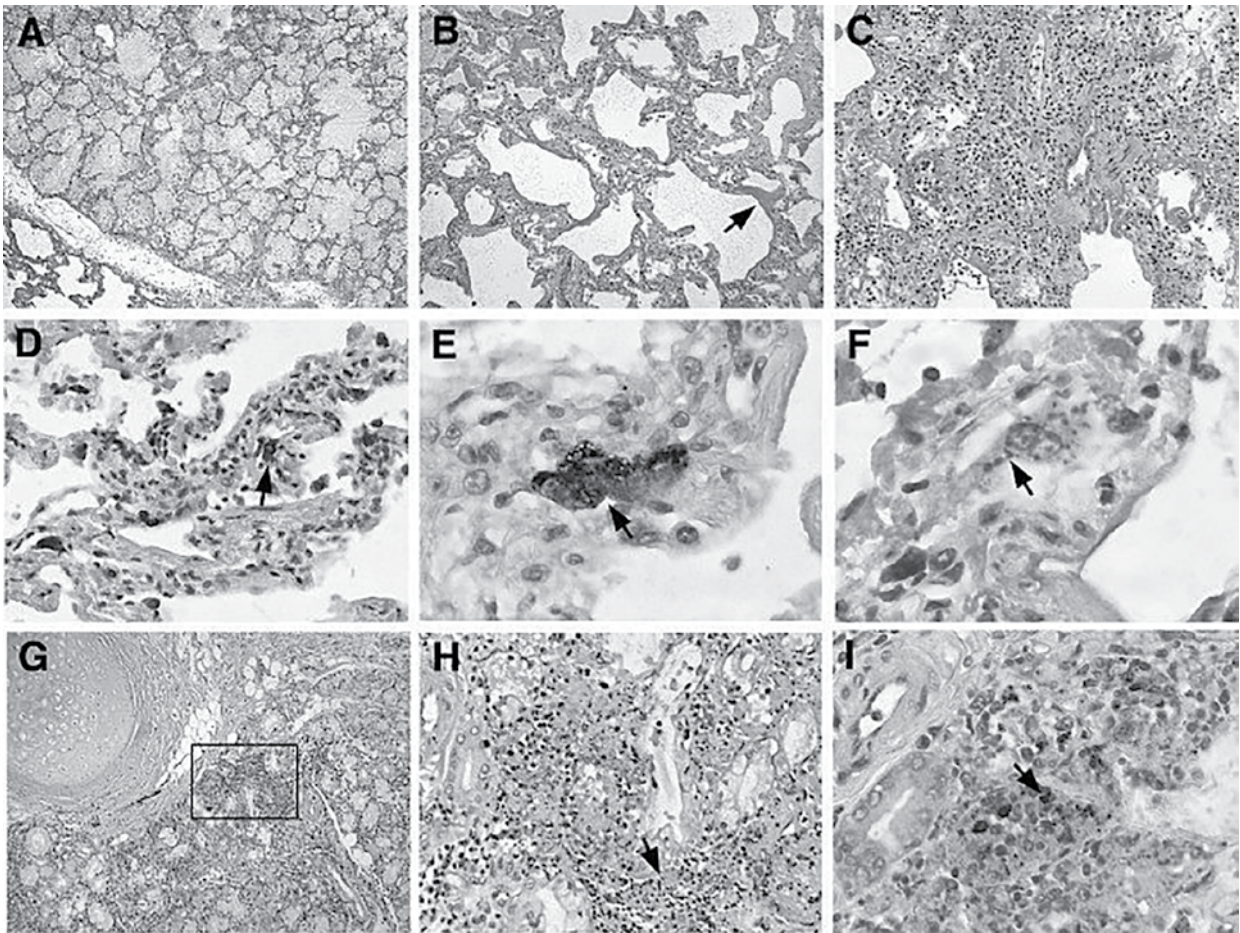


Рис. 2. Гістопатологія легень пацієнта з MERS-CoV. А: набряк легенів. В: дифузне пошкодження альвеол, включаючи помітне утворення гіалінової мембрани (стрілка). С: відкладення альвеолярного фібрину, гіперплазія пневмоцитів 2-го типу та потовщені альвеолярні перегородки, уражені набряком та змішаним запальним інфільтратом. D–F: імунне фарбування антигена MERS-CoV у пневмоцитах (Ab 1511; D, стрілка), багатоядерній синцитіальній клітині (Ab 1511; E, стрілка) та двоядерній клітині (Ab 1514; F, стрілка). G: помірне лімфоцитарне запалення підслизових залоз. H: збільшено від квадратної ділянки в G. Підслизові залози з вогнищевими ділянками некрозу (стрілка). I: імунне фарбування антигена MERS-CoV у некротичних вогнищах підслизових залоз (стрілка; Ab 1512). Оригінальне збільшення: $\times 5$ (A); $\times 20$ (B–D); $\times 75$ (E); $\times 100$ (F); $\times 10$ (G); $\times 40$ (H); $\times 63$ (I). Ab — антитіло; MERS-CoV — коронавірус близькосхідного респіраторного синдрому [23] [<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7093852/>]

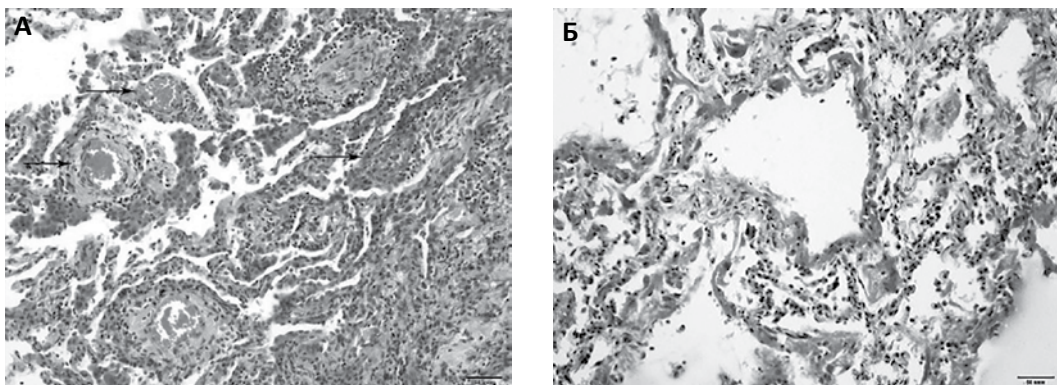


Рис. 3. Морфологічні зміни в легнях при COVID-19. А. У легеневій тканині визначаються мікротромбоваскуліти (стрілки), поза судин — скупчення пігментованих макрофагів (сидерофагів), формування запальноклітинних, переважно інтерстиційних інфільтратів; забарвлення гематоксиліном і еозином; зб.: $\times 100$. Б. Інша ділянка легеневої тканини із сформованими еозинофільними гіаліновими мембранами на стінках альвеол; забарвлення гематоксиліном і еозином; зб.: $\times 100$ [<http://www.ifp.kiev.ua/doc/journals/upj/21/pdf21-1/5.pdf>]

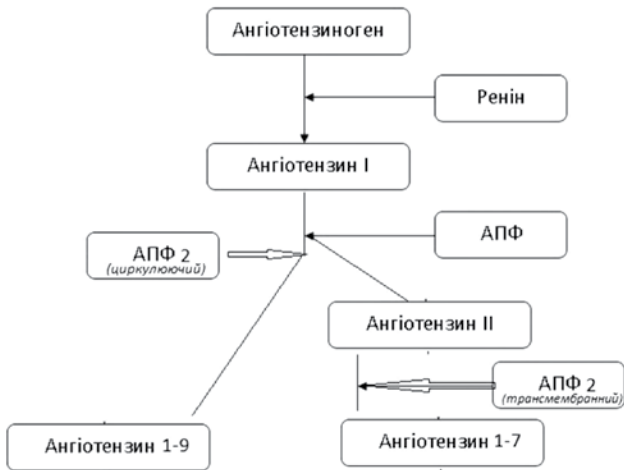


Рис. 4. Принциповий алгоритм функціонування ренін-ангіотензивної системи

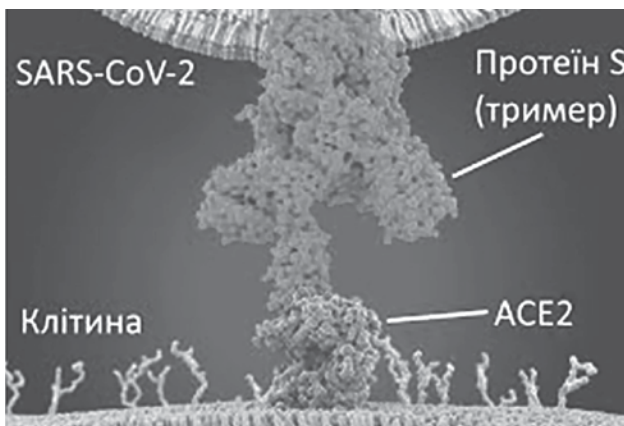


Рис. 5. Схема взаємодії шипуватого протеїну S вірусу (червоний) із ACE2-рецептором клітини хазяїна (синій) [39] [<https://files.nas.gov.ua/PublicMessages/Documents/0/2020/09/200924152350305-1709.pdf>]

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

Згідно із сучасними уявленнями щодо патогенезу ГРВЗ, раннє одужання від них є можливим тільки за рахунок насамперед активізації клітинного захисту. Антитіла з'являються найшвидше, вже в період ранньої реконвалесценції — після сформованої системної клітинної імунної відповіді та належної стимуляції розвитку серологічного захисту. Щоправда, у подальшому саме антитіла відіграють неабияку роль у процесах реконвалесценції, а для профілактики повторних уражень вони вже матимуть особливе значення.

Клінічні ознаки гострих респіраторних вірусних захворювань мають спільні прояви. Але різні

збудники спочатку вражають певні відділи дихальних шляхів: риновіруси та коронавіруси — переважно слизову оболонку носа, реовіруси — носа та глотки, парагрипозні віруси — гортані, вірус грипу — трахеї, РС-вірус — бронхів та бронхіол, аденовіруси — лімфоїдну тканину глотки та кон'юнктиви. Та за прогресування вони вже ініціюють запалення усіх відділів дихальних шляхів, однак різною мірою.

Риніт — це запалення слизової оболонки носа, котре суб'єктивно проявляється відчуттям закладеності носових ходів, зниженням (чи і тимчасовою втратою) нюху й утрудненим диханням через ніс, чиханням, виділеннями з носа (нежить). При об'єктивному обстеженні спостерігаються серозні, слизисті, слизисто-гнійні або кров'яністі виділення, слизова оболонка гіперемійована, набрякла, іноді вкрита кірочками.

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

Ларингіт — це запалення слизової оболонки гортані, що може виникнути не лише за умови дії інфекційних агентів, але й інших факторів — переохолодження, подразнення парами хімічних речовин, димом при палінні, зловживання алкоголем, голосового навантаження. Суб'єктивно хворий відчуває пирхотіння, садніння або помірний біль у горлі, кашель. Об'єктивно спостерігається зміна тембру голосу (сиплий, навіть до афонії), сухий, так званий «гавкаючий» кашель. При ларингоскопії виявляють гіперемію та набряк слизової оболонки гортані, потовщення та гіперемію істинних голосових зв'язок. У дорослих ускладнення гострого ларингіту у вигляді несправжнього крупу, таке часте в дітей, трапляється вкрай рідко, тому розвиток крупу в дорослого на тлі якогось ГРЗ потребує негайного виключення дифтерії гортані. Так само наявність типового гострого тонзиліту (лакунарна або фолікулярна ангіна клінічно) у поєднанні із симптомами ларингіту також насамперед потребують виключення дифтерії. Така увага до диференціальної діагностики з дифтерією не данина моді, адже дифтерія залишається актуальною патологією для України.

Трахеїт — це запалення слизової оболонки трахеї, клінічна симптоматика якого досить виражена. Хворі скаржаться на дряпання (а інколи й біль) за грудниною, сухий кашель. При цьому біль набуває ниючого характеру, посилюється при кашлі, не знімається жодними анальгетиками чи спазмолітиками. Хворий душить, аби не кашляти. Навіть глибокий вдих може спричинити напад сухого кашлю. Інколи під час аускультатії

вслуховуються жорстке дихання та сухі хрипи над трахеєю. Об'єктивні зміни візуалізуються лише за фібротрахеобронхоскопії, однак, враховуючи коротку тривалість ГРВЗ, ця процедура недоцільна.

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

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

11 лютого 2020 року в умовах розгорнутої пандемії Міжнародний комітет з таксономії вірусів привласнив новоідентифікованому агресивному патогену назву «SARS-CoV-2» (коронавірус Тяжкого гострого респіраторного синдрому 2) [37, 38]. Але 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, ВОЗ прийняла рішення про можливість використання в публічній сфері назви новоідентифікованого патогена «вірус, що викликає COVID-19» («коронавірусна, викликана SARS-CoV-2 агресією, хвороба COVID-19»). Однак жодне із цих найменувань не замінює офіційної назви новоідентифікованого патогена, що присвоєна йому Міжнародним комітетом з таксономії вірусів. Але оскільки за SARS-CoV-2 агресії, окрім особливостей ураження судинної стінки, що призводять до генералізованого «ендотелііту», для клінічної картини є характерним високий ризик розвитку дихальної недостатності, тромботичних уражень судин, цитокінового шторму, респіраторного дистрес-синдрому, приєднання бактеріальної коінфекції, сепсису та септичного

шоку, мультисистемного запального синдрому, то термін «хвороба COVID-19» швидко став загально визнаним. Ось такий еволюційний шлях набуття патогенності вперше виділених у 60-х роках минулого сторіччя (від хворого на гострий риніт D. Tyrrell та M. Wynoe іще в 1965 році та два роки по тому K. McIntosh вже в культурі тканин трахеї [15]) бета-коронавірусних збудників ГРВЗ до COVID-19.



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]

Конкретно за SARS-CoV-2 агресії коронавірус на першому етапі, контактуючи із назофарингіальною мукозою, пошкоджує її нейроепітеліальні клітини (рис. 6) — рецептори органів нюху та смаку (I, V, VII, IX, X та XII пар черепно-мозкових нервів). У цей період єдиними клінічними проявами ураження може бути тимчасова втрата нюху і смаку (аносмія та агеузія). Якщо вірус долає мукоцільарний кліренс назофарингіальної мукози, настає другий етап SARS-CoV-2 агресії. Наступними клітинами-«мішенями» ураження є пневмоцити (альвеолоцити) першого та другого типу. Останні безпосередньо синтезують і виділяють сурфактант. Пневмоцити першого типу безпосередньо покривають 97% поверхні альвеол та, відповідно, формують аеро-гематичний бар'єр. Ураження пневмоцитів клінічно проявляється лихоманкою, сухим кашлем (часто болісним із мізерною кількістю харкотиння), підвищенням температури 38-39 °С, пітливістю, утрудненням дихання. На рис. 7 та 8 проілюстровано безпосередній контакт пневмоцитів з альвеолярними капілярами, що рясно вистелені ендотелієм. Тож на третьому етапі вірус SARS-CoV-2 масивно пошкоджує ендотелій легених капілярів (рис. 9-11). Тому в літературі щодо ураження при COVID-19 ендотелію капілярів і застосовують термін «ендотелііт» [36, 39]. На цьому етапі, невпинно реплікуючись у судинному ендотелії, вірус SARS-CoV-2 викликає лімфоцитарне запалення в легені пацієнта та безпосередньо



Six Newly Discovered Viruses May Explain Cold

By HAROLD M. SCHMECK Jr. *Strains Are Similar to Germ That Causes a Bronchial Infection in Chickens*

WASHINGTON, May 4—Six previously unknown viruses that may help to explain the mysteries 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 December, 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 considerable interest to researchers. In structure and some other characteristics they resemble a virus that causes infectious bronchitis in chickens.

Believed to Be New Group

"It appears now that a new group of viruses is emerging with members which infect the respiratory tract of birds and man," said the scientists' report in the April issue of the Proceedings of the National Academy of Sciences.

The six viruses, and two others that do not seem to be a part of this group, were recently discovered by means of an unusual research method.

National Institutes of Health in Bethesda, Md.

Today, Dr. McIntosh said the report was preliminary and was intended to alert other scientists to the value of the trachea culture technique in searching for cold viruses.

The first to use trachea organ cultures to cultivate suspect cold viruses was Dr. David A. J. Tyrrell of the Common Cold Research Unit in Salisbury, England. He and Dr. Bertil Hoorn of Sweden earlier found a virus that appears to be closely related to the six reported today.

Still another has been found through conventional tissue culture methods, by Dr. Dorothy Hamre and her colleagues at the University of Chicago.

The six viruses described in the new report were first led 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 actually cause the colds, but the scientists suspect that this was the case.

Under the electron microscope the six viruses resemble the infectious bronchitis virus of birds and the viruses isolated by Dr. Robert M. Chanock, of the Laboratory of Infectious Diseases of the National Institute of Health in Europe and Chicago. All of these viruses also share the characteristic of being easily destroyed by ether.

Доктор К. McIntosh із Гарвардської медичної школи був членом команди, яка виявила коронавірус OC43 [https://www.forbes.com/sites/alexknapp/2020/04/11/the-secret-history-of-the-first-coronavirus-229e/#589238f971d6]

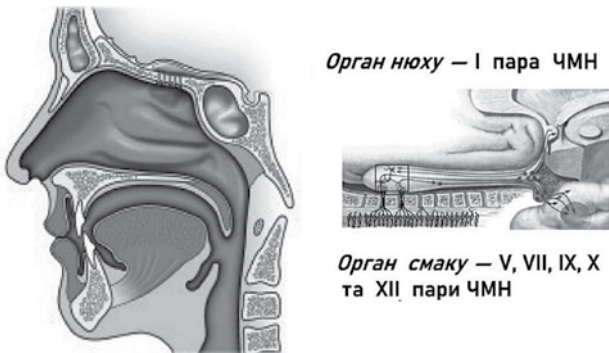


Рис. 6. Перший етап SARS-COV-2 агресії

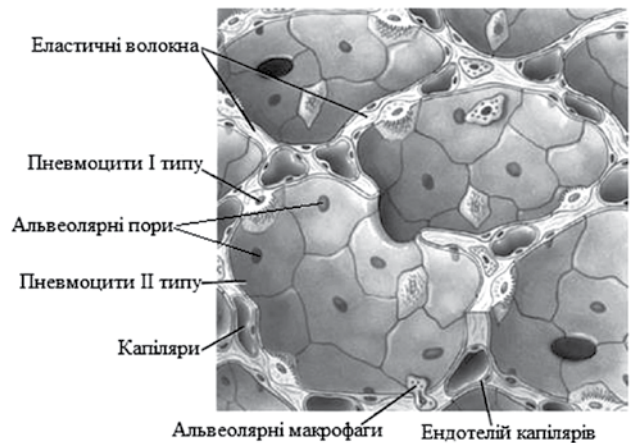


Рис. 8. Стінки сусідніх альвеол легеневого ацинусу

масивно виділяється в кров (див. рис. 9). Виникає небезпека розвитку «цитокінового шторму» та імунопатологічних реакцій.

При значному ураженні судинного ложа малого кола кровообігу з утворенням тромбів (див. рис. 10, 11) рівень насичення киснем артеріальної крові починає знижуватися. А коли пульсоксиметрія починає стійко реєструвати в спокої показники нижче 90%, надважливою стає киснева підтримка пацієнта. На четвертому етапі за наростаючої дихальної недостатності та прогресуючого ураження ендотелію судин вже і великого кола кровообігу вже розвиваються важкі поліорганні ураження.

Таким чином, якщо гостре респіраторне захворювання, викликане SARS-CoV-2, не блокується на вище продемонстрованих 1-му чи 2-му етапах

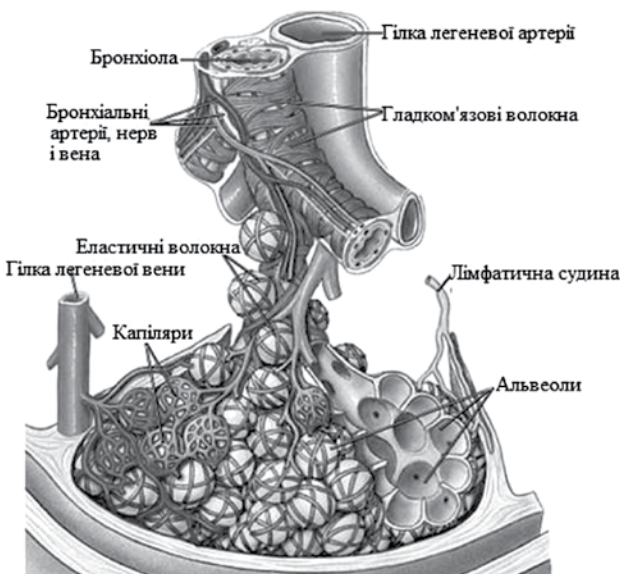


Рис. 7. Легеневий ацинус

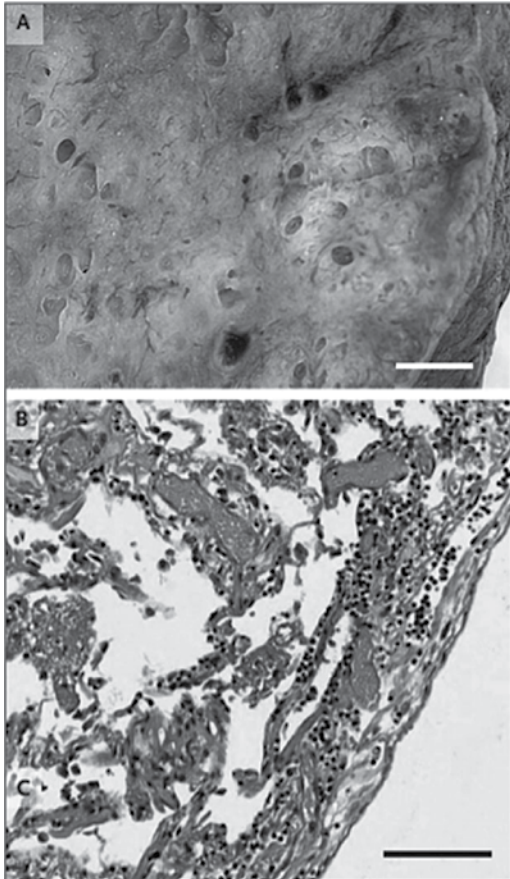


Рис. 9. Лімфоцитарне запалення в легені пацієнта, який помер від COVID-19. А. Макрофотографія зовнішнього вигляду легені (шкала відповідає 1 см). В. Гістопатологічне дослідження: мультифокальний ендотеліт, інтерстиціальні та периваскулярні зміни (фарбування гематоксилін-еозином; шкала відповідає 200 мкм) [<https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2015432>]

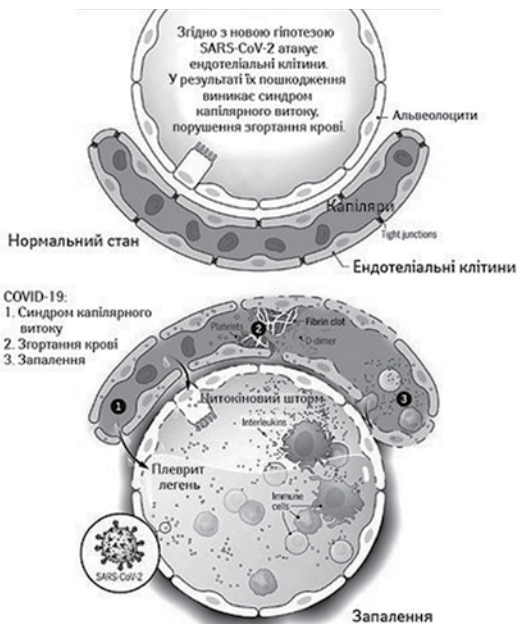


Рис. 10. Процес утворення тромбів при зараженні COVID-19 [39] [<https://www.umj.com.ua/article/183365/covid-19-rezultati-autopsiyi>]

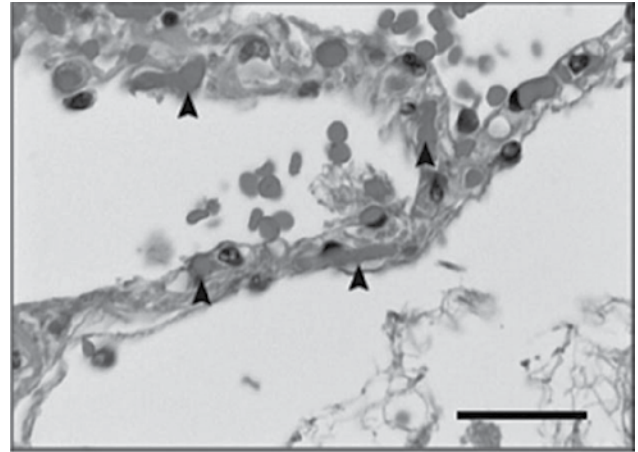


Рис. 11. Мікротромби в міжальвеолярних перегородках легені пацієнта, що помер від COVID-19. Еритроцити та ніжна мережа фібрину у внутрішньоальвеолярному просторі (фарбування гематоксилін-еозином; шкала відповідає 50 мкм) [<https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2015432>]

інвазії, то тоді розвивається грізна коронавірусна хвороба із множинними соматичними ураженнями із настанням у 20% після її подолання важкого постковідного синдрому (синоніми — Long Covid, хронічний синдром COVID, синдром далекобійника). Летальність від COVID-19 є високою і може становити від 1 до 12%. Тож й арсенал медикamentозної терапії, яка вимушено на сьогодні застосовується для профілактики та лікування коронавірусної хвороби, вражає своєю масивністю [40]. Широта його діапазону надзвичайно широка: від антисептиків, жарознижувальних, протівірусних, антибіотиків, низькомолекулярних гепаринів, препаратів, які впливають на імунну відповідь (вакцин, моноклональних антитіл, 10% імуноглобуліну людини, реконвалесцентної плазми із нейтралізуючими антитілами IgG проти SARS-CoV-2), до численних фармзасобів щодо різноманітних ускладнень вірусної агресії і терапії неінфекційних захворювань на тлі COVID-19 [41, 42].

Проте перебіг пандемії COVID-19 та нинішня ситуація переконливо засвідчують, що адміністративні та медико-санітарні заходи (враховуючи всі різновиди карантину — від адаптивного до локдауну) є здатними тільки суттєво знизити летальність і частково рівень захворюваності на коронавірусне ГРВЗ, але є неспроможними припинити пандемію COVID-19. Міжнародною спільнотою узагальнюються результати застосування цільновірусних, векторних, ацелюлярних різновидів антиковідних вакцин [43]. Одночасно їх розробка провадиться далі, і на сьогодні нараховується понад 70 таких проєктів. Загалом вакцинація, значною мірою запобігаючи важкому перебігу SARS-CoV-2 агресії, у зв'язку із неможливістю її одночасного проведення у всіх країнах, поки що є не здатною забезпечити і належне формування колективного

імунітету в планетарному масштабі. На жаль, така ситуація навіть до певної міри сприяє подальшій мутації SARS-CoV-2. Розуміємо, що подальша мутація патогена із геномом із надвисокою загальною потугою в декілька десятків кілобаз (одноланцюгова лінійна РНК у SARS-CoV-2 має довжину у 27-32 тисячі нуклеотидів) є дуже небезпечною. Зрештою, ми є свідками появи за останні два роки численних різновидів SARS-CoV-2. На сьогодні експерти вивчають, чи ефективні існуючі вакцини проти нового «омікрон»-штаму, у якого зафіксовано «безпрецедентну» кількість мутацій, порівняно з уханським, первинним варіантом — понад 50 мутацій, із них 32-33 відбулися в спайковому білку [44].

Аналіз еволюції міжнародних рекомендацій та належним чином узгоджених із ними національних протоколів «Надання медичної допомоги для лікування коронавірусної хвороби (COVID-19)» (затверджених наказами МОЗ України від 02 квітня 2020 року № 762 [45] в редакціях із численними змінами та доповненнями, внесеними відповідними наказами, закінчуючи таким від 11 листопада 2021 року № 2495 [42]) засвідчує стрімко динамічне та раціональне удосконалення лікування SARS-CoV-2 вірусного ураження. Проте до 2021 року воно стосувалось переважно оптимізації комплексної терапії на III-IV етапах агресії. Сам процес лікування пацієнтів із COVID-19 цими протоколами визначається суто як «реалізація порядку призначення та застосування лікарських засобів для лікування груп пацієнтів із підтвердженою коронавірусною хворобою (COVID-19) при середньотяжкому, тяжкому, критичному перебігу» [46-49]. На жаль, рекомендації щодо етіопатогенетичного лікування пацієнтів із легким перебігом COVID-19 (на етапі безпосереднього ГРВЗ) як такі були відсутніми. Щодо цього настановою ВООЗ від 13.03.2020 р. [50] чітко було 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». Відповідно в ній і було зазначено, що пацієнтам із діагнозом «Підтверджений COVID-19. Захворювання легкого ступеня тяжкості» в амбулаторних умовах рекомендується надавати тільки «поради щодо симптоматичного лікування, як-то антипіретики при гарячці». У редакціях затверджених протоколів, починаючи із наказу МОЗ України № 2116 від 17.09.2020 року [47] аж до діючого в сьогоднішній день № 2495 від 11.11.2021 [42], симптоматичне лікування на амбулаторному етапі за підтвердженого в пацієнта COVID-19 легкого та середнього ступенів тяжкості проводиться шляхом застосування при лихоманці та болю жарознижувальних засобів (конкретно парацетамолу та ібупрофену) разом з адекватним харчуванням і регідrataцією, при утрудненні дихання рекомендовано перебувати в положенні «лежачи на животі» тощо. На превеликий жаль, в Україні так і не була раціонально використана визначена настановою ВООЗ «залежна від національної стратегії та ресурсів» можливість «стримування передачі вірусу». Йдеться про те, що наявний ресурс давав можливість спробувати це здійснювати не тільки шляхом ізоляції пацієнтів із COVID-19, а й застосуванням власне на I-II етапах SARS-CoV-2 агресії розроблених українськими вченими вітчизняних препаратів на основі декаметоксину Септефрил [51, 52] та Протефлазид® [53]. Адже декаметоксин (антисептик, призначений для місцевого лікування захворювань ротоглотки й гортані) — діюча речовина першого препарату — здатна успішно знищувати коронавірус місцево в назофарингіальній мукозі [54], а вживання крапель Протефлазиду® в належному дозуванні успішно припиняє активну реплікацію SARS-CoV-2, блокуючи його 3CL-протеазу та РНК-полімеразу [55-57]. Зрештою, в «Інструкції медичного застосування лікарського засобу Протефлазид®» безпосередньо рекомендується його застосування для лікування й профілактики грипу та інших ГРВЗ, у тому числі пандемічних штамів грипу [53].

Зазначимо, що в «Основній частині» протоколів, вже починаючи з квітневих 2020 року, конкретно визначається порядок застосування в терапії COVID-19 лікарських препаратів, протипоказання до їх застосування та алгоритм моніторингу можливих ускладнень. Особливе значення відводиться медикаментозним засобам із передбачуваним можливим етіопатогенетичним спрямуванням — гідроксихлорохін, хлорохін, фавіпіравір, лопінавір/ритонавір, тоцилізумаб та ремдесивір. Але їх застосування рекомендується виключно на стаціонарному етапі лікування. У вересневій редакції протоколу 2020 року [47] вперше з'являються рекомендації щодо призначення для пацієнтів із підтвердженим COVID-19 низькомолекулярних



МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ

НАКАЗ

02.04.2020

№ 762

м. Київ

Із змінами і доповненнями, внесеними наказами МОЗ України від 10 квітня 2020 року № 852 від 21.07.2020 №1653 від 17.09.2020 № 2116 від 11.11.2020 № 2583 від 20.11.2020 № 2693 від 31.12.2020 № 3094 від 13.05.2021 № 930 від 20.09.2021 № 1979 від 11.11.2021 № N 2495

Про затвердження протоколу «Надання медичної допомоги для лікування коронавірусної хвороби (COVID-19)»

гепаринів (цікаво, що навіть і в амбулаторних умовах при середньому ступені тяжкості). Втім, вже починаючи із протоколу «Надання медичної допомоги для лікування коронавірусної хвороби (COVID-19)», затвердженого наказом МОЗ України від 20.11.2020 № 2693 [48] та закінчуючи останнім № 2495 від 11.11.2021 року [42], застосовувати низькомолекулярні гепарини (НМГ) рекомендується тільки на стаціонарному етапі лікування, а в амбулаторних умовах допускається їх застосування виключно за умови попередніх показань для терапевтичної антикоагулянтної терапії чи необхідності продовжувати таку після виписки із закладу охорони здоров'я. Виходячи із вищевикладеного, антикоагулянтна терапія, яка є надважливою складовою комплексного лікування коронавірусної інфекції COVID-19, із зрозумілих причин здійснюється тільки на стаціонарному етапі при середньому ступені тяжкості перебігу. Але, таким чином, питання профілактики «ендотелііту» та здійснення профілактичної антитромботичної терапії на амбулаторному етапі в більшості пацієнтів із легким та середнім ступенем тяжкості COVID-19, на жаль, на сьогодні так і залишається відкритим [58, 59]. Також, починаючи із липневого та листопадового протоколів 2020 року, вже відсутні рекомендації щодо застосування в лікуванні коронавірусної хвороби COVID-19 лопінавіру/ритонавіру та гідроксихлорохіну відповідно, але вже є такі й щодо використання в пацієнтів із тяжкою пневмонією, викликаною SARS-CoV-2 агресією, 10% імуноглобуліну людини нормального для внутрішньовенного введення в складі комплексної терапії дорослих. І, таким чином, на кінець 2020 року в протоколах «Надання медичної допомоги для лікування коронавірусної хвороби (COVID-19)» за відсутності препаратів прямої етіотропної протикоронавірусної дії маємо вже чіткі рекомендації щодо ефективної патогенетичної та симптоматичної терапії. І загалом лікування хвороби COVID-19, яка є закономірним результатом некупованої SARS-CoV-2 агресії на I-II етапі, на сьогодні є комплексним та збалансованим. Воно є складним, тривалим, вартісним та, на жаль, зі стійким розвитком постковідного синдрому у 20% хворих і летальним виходом від 2 до 12%.

Таким чином, очевидно, що «ахіллесовою п'ятою» у лікуванні коронавірусної хвороби є відсутність на I та II етапах SARS-CoV-2 ураження належної етіотропної противірусної терапії. Проте викладене вище щодо динаміки пандемії та патогенезу коронавірусної ГРВЗ безпосередньо засвідчує, що тільки застосування ефективної противірусної терапії саме на амбулаторному етапі в епідвогнищах при діагнозі «Підтверджений COVID-19. Захворювання легкого ступеня тяжкості» є спроможним, якщо й не припинити, то суттєво зменшити вірусну реплікацію. Оскільки одужання

від ГРВЗ у ранній період можливе тільки шляхом ліквідації вираженого вірусного навантаження та активізації клітинного захисту, то саме успішне застосування препаратів, здатних ефективно обмежувати реплікацію SARS-CoV-2 в найбільш ранній період агресії, є принциповим та потенційно здатним знизити потребу в подальшій госпіталізації. Відповідно, протокольно введені останнім часом у терапію COVID-19 лікарські засоби спрямовані насамперед на подолання цієї проблеми. Тож з огляду на це та з метою зменшення летальності в прогнозованих груп ризику, починаючи із листопадового протоколу 2020 року [48], рекомендовано застосування в лікуванні COVID-19 цільових засобів імунотерапії, що безпосередньо спрямовані на блокування реплікації SARS-CoV-2. Це поклато початок застосування реконвалесцентної плазми, яка містить нейтралізуючі антитіла класу IgG проти SARS-CoV-2 у високих титрах в умовах організованого рандомізованого контрольованого клінічного дослідження або протокольного обсерваційного дослідження у всіх випадках, коли це можливо. Одним з обмежень до застосування реконвалесцентної плазми є перебіг захворювання більше ніж два тижні (14 днів). А у вересневому протоколі 2021 року пацієнтам із COVID-19 легкого або середнього ступеня тяжкості з високим ризиком прогресування до важкого перебігу захворювання рекомендовано призначати й моноклональні антитіла — бамланівімаб та етесевімаб [60]. Комбінацію цих препаратів моноклональних антитіл слід вводити доведено разом якомога швидше протягом до 5 днів від початку симптомів COVID-19. А от препарат моноклональних антитіл Сотровімаб компанії GlaxoSmithKline plc та Vir Biotechnology Inc можна застосовувати і дом'язово. Окрім того, що при застосуванні засобів імунотерапії потрібно чітко дотримуватись показань та умов її використання, нею можна послуговуватись тільки у визначеного контингенту пацієнтів. Та ось 4 листопада 2021 року Великобританія стала першою країною у світі, яка протокольно ввела в дію тимчасовий дозвіл на здійснення етіотропної противірусної терапії на I та II етапах SARS-CoV-2 ураження [61]. «Агентство Великої Британії з регулювання лікарських засобів схвалило молнупіравір для лікування легкого та помірного перебігу захворювання COVID-19 у дорослих із позитивним тестом на наявність SARS-CoV-2 і з зонайменше одним фактором ризику розвитку важкого захворювання», — йдеться в прес-релізі, поширеному компанією-виробником Merck [61]. Наразі й інші регулюючі агентства, зокрема управління США із санітарного нагляду за якістю харчових продуктів і медикаментів (FDA) та Європейське агентство лікарських засобів (EMA), також розглядають заявки компанії на схвалення її препарату для лікування коронавірусу. 4 листопада і Міністерство охорони

здоров'я України дозволило провести його випробування. Поточний протокол застосування молнупіравіру — це доза 800 мг у вигляді таблеток двічі на день протягом п'яти днів. У Британії молнупіравір буде застосовуватись під товарним знаком LAGEVRIO. Тож і в протоколі «Надання медичної допомоги для лікування коронавірусної хвороби (COVID-19)», затвердженого наказом МОЗ України № 2495 від 11.11.2021 року [42], вперше бачимо для амбулаторного етапу за діагнозу «Підтверджений COVID-19. Захворювання легкого-середнього ступеня тяжкості» рекомендацію «розгляньте призначення противірусних препаратів прямої дії для груп ризику» (див. табл.). Таким чином,

на кінець другого року вже маємо перспективне бачення вирішення проблеми коронавірусної хвороби COVID-19 і сподіваємось, що в подальшому застосування досконалих противірусних препаратів прямої дії буде провадитись не тільки «для груп ризику». Бо як же тоді більшість пацієнтів, яка не із «груп ризику»? Та й м'яко кажучи, рекомендація «розгляньте призначення противірусних препаратів прямої дії» без перерахування таких на кінець другого року є дивною. Рекомендація «розглянути фавіпіравір» для лікування пацієнтів в амбулаторних умовах із тут же вказаними такими серйозними застереженнями щодо побічних ефектів також викликає питання.

Таблиця. Лікування дорослих пацієнтів*

Ступінь тяжкості	Лікування
COVID-19: легкий ступінь тяжкості (відсутність утруднень дихання)	<p>Амбулаторне лікування:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) надати пацієнту інформацію щодо повноцінного харчування та відповідної регідратації; 2) симптоматичне лікування із застосуванням жарознижувальних засобів (парацетамол, ібупрофен тощо) при лихоманці та болю; <p><i>Застереження:</i> Парацетамол приймати не більше 1 г на прийом і не більше 3 г на добу. Уникати використання високих доз ібупрофену (≥ 2400 мг на добу) у пацієнтів із неконтрольованою артеріальною гіпертензією, застійною серцевою недостатністю (II-III функціональний клас за критеріями NYHA), діагностованою ішемічною хворобою серця, захворюванням периферичних артерій та/або цереброваскулярними захворюваннями, хронічною хворобою нирок III-V стадій. При застосуванні ібупрофену в низьких дозах (до 1200 мг на добу) не спостерігається збільшення ризику серцево-судинних тромботичних подій.</p> <ol style="list-style-type: none"> 3) розгляньте призначення противірусних препаратів прямої дії для груп ризику.
середній ступінь тяжкості	<p>Амбулаторне лікування:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) надати пацієнту інформацію щодо повноцінного харчування та відповідної регідратації; 2) симптоматичне лікування із застосуванням жарознижувальних засобів (парацетамол, ібупрофен тощо) при лихоманці та болю; <p><i>Застереження:</i> Парацетамол приймати не більше 1 г на прийом і не більше 3 г на добу. Уникати використання високих доз ібупрофену (≥ 2400 мг на добу) у пацієнтів із неконтрольованою артеріальною гіпертензією, застійною серцевою недостатністю (II-III функціональний клас за критеріями NYHA), діагностованою ішемічною хворобою серця, захворюванням периферичних артерій та/або цереброваскулярними захворюваннями, хронічною хворобою нирок III-V стадій. При застосуванні ібупрофену в низьких дозах (до 1200 мг на добу) не спостерігається збільшення ризику серцево-судинних тромботичних подій;</p> <ol style="list-style-type: none"> 3) не використовуйте кортикостероїди для лікування COVID-19 у пацієнтів, які не потребують кисневої підтримки; 4) антибактеріальні засоби протипоказані та призначаються виключно за наявності лабораторно підтвердженої супутньої бактеріальної інфекції або при обґрунтованій підозрі на неї; 5) при утрудненні дихання рекомендовано перебувати в положенні «лежачи на животі», оскільки це допомагає розкрити альвеоли, що спалися, та підвищити рівень кисню в крові; 6) розгляньте фавіпіравір у перший день — навантажувальна доза по 1600 мг 2 рази на добу, надалі — по 600 мг 2 рази на добу. Фавіпіравір рекомендовано призначати в перші 5 днів від появи перших симптомів захворювання за даними епідеміологічного спостереження. Тривалість лікування — 5-14 днів. <i>Застереження:</i> Фавіпіравір має тератогенну дію на плід, тому він протипоказаний при вагітності. Його не можна використовувати також при лактації та гіперчутливості до компонентів, які входять до складу даного лікарського засобу. Препарат заборонений для застосування жінкам і чоловіками без застосування засобів контрацепції. Рекомендується застосовувати надійні засоби контрацепції щонайменше 7 днів після останнього прийому препарату. 7) розгляньте призначення противірусних препаратів прямої дії для груп ризику. <p>Стаціонарне лікування: Призначення низькомолекулярних гепаринів (НМГ), якщо це не протипоказано (детальніше — див. пункт 3 частини III).</p>

	<p>Варіанти додаткової терапії (за клінічними показаннями):</p> <p>1) розгляньте ремдесивір для пацієнтів, що належать до груп ризику прогресування до тяжкого або критичного перебігу захворювання та мають ознаки пневмонії. Ризик прогресування до тяжкого або критичного перебігу захворювання мають пацієнти, що належать до групи ризику: вік >65 років та наявність тяжких супутніх патологій у стадії декомпенсації — декомпенсований цукровий діабет, тяжка хронічна патологія дихальної та серцево-судинної систем, імуносупресивні стани, ниркова недостатність. Ремдесивір найкраще призначати в перші 5 днів від появи перших симптомів захворювання, але можливо в будь-якій термін за наявності клінічних показань. У перший день — навантажувальна доза 200 мг один раз на добу (в/в протягом 30-120 хв), з другого дня — підтримувальна доза 100 мг один раз на добу (в/в протягом 30-120 хв). Тривалість лікування — 5 днів. <i>Застереження:</i> Рекомендовано ретельний моніторинг токсичності ремдесивіру або зменшеної ефективності супутнього препарату. Перед початком та щодня протягом застосування ремдесивіру в дорослих пацієнтів рекомендовано визначати розрахункову швидкість клубочкової фільтрації (eGFR). Ремдесивір не слід застосовувати пацієнтам із розрахунковою швидкістю клубочкової фільтрації (eGFR) <30 мл/хв/1,73м². Перед початком та щодня протягом застосування ремдесивіру в дорослих пацієнтів рекомендовано визначати розрахункову швидкість клубочкової фільтрації (eGFR). До початку прийому ремдесивіру кожному пацієнту необхідно провести дослідження функціонального стану печінки та відстежувати його протягом всього періоду лікування. Ремдесивір слід застосовувати пацієнтам із порушеннями функцій печінки лише в тих випадках, коли потенційна користь перевищує потенційний ризик. Ремдесивір не слід застосовувати пацієнтам, у яких рівень аланінамінотрансферази (АЛТ) у крові більше ніж у 5 разів перевищує верхню межу норми. Слід припинити застосування ремдесивіру пацієнтами, у яких: АЛТ більше ніж у 5 разів перевищує верхню межу норми внаслідок лікування ремдесивіром. Прийом можна відновити, коли АЛТ менше ніж у 5 разів перевищує верхню межу норми. АБО підвищення рівня АЛТ супроводжується ознаками або симптомами запалення печінки чи підвищенням кон'югованого білірубину, лужної фосфатази або міжнародного нормалізованого відношення (МНВ). Не дозволено застосування ремдесивіру поза межами стаціонару.</p> <p>2) розгляньте фавіпіравір у перший день — навантажувальна доза по 1600 мг 2 рази на добу, надалі — по 600 мг 2 рази на добу. Фавіпіравір рекомендовано призначати в перші 5 днів від появи перших симптомів захворювання за даними епідеміологічного спостереження. Тривалість лікування — 5-14 днів. <i>Застереження:</i> Фавіпіравір має тератогенну дію на плід, тому він протипоказаний при вагітності. Його не можна використовувати також при лактації та гіперчутливості до компонентів, які входять до складу даного лікарського засобу. Препарат заборонений для застосування жінкам і чоловіками без застосування засобів контрацепції. Рекомендується застосовувати надійні засоби контрацепції щонайменше 7 днів після останнього прийому препарату.</p>
<p>тяжкий перебіг захворювання</p> <p>≥1 з такого: частота дихання ≥30/хв (дорослі); ≥40/хв (діти <5). Насичення киснем крові ≤93%; співвідношення PaO₂/FiO₂ <300.</p>	<p>1) оптимальна підтримувальна терапія в лікарняній палаті (або відділенні/палаті інтенсивної терапії);</p> <p>2) киснева підтримка;</p> <p>3) системні кортикостероїди перорально або внутрішньовенно. Може застосовуватися дексаметазон або інші кортикостероїди, такі як гідрокортизон, метилпреднізолон.</p> <p>Доза дексаметазону 6 мг один раз/добу є еквівалентною (з точки зору глюкокортикоїдного ефекту) 32 мг метилпреднізолону (8 мг кожні 6 годин або 16 мг кожні 12 годин) або 150 мг гідрокортизону (50 мг кожні 8 годин).</p> <p>Тривалість лікування — до 7-10 днів (або до виписки із закладу охорони здоров'я, якщо це відбудеться раніше).</p> <p>У разі прогресування дихальної недостатності та лабораторних ознак запалення можуть бути розглянуті вищі дози системних кортикостероїдів відповідно до інструкції для медичного застосування. <i>Застереження:</i> Контролюйте рівень глюкози, незалежно від того, чи відомо, що в пацієнта цукровий діабет; призначення низькомолекулярних гепаринів (НМГ), якщо це не протипоказано (детальніше — див. пункт 3 частини III); за умови приєднання бактеріальної флори ретельно розгляньте застосування антибактеріальних або протигрибкових засобів відповідно до локальної епідеміології (детальніше — див. пункт 5 частини III).</p>

<p>Інфільтрати в легенях >50% легеневого поля</p>	<p>Варіанти додаткової терапії (за клінічними показаннями):</p> <p>1) розгляньте ремдесивір</p> <p>Ремдесивір найкраще призначати в перші 5 днів від появи перших симптомів захворювання, але можливо в будь-якій термін за наявності клінічних показань.</p> <p>У перший день — навантажувальна доза 200 мг один раз на добу (в/в протягом 30-120 хв), з другого дня — підтримувальна доза 100 мг один раз на добу (в/в протягом 30-120 хв).</p> <p>Тривалість лікування: 5 днів для пацієнтів, які не потребують штучної вентиляції легень (ШВЛ) або екстракорпоральної мембранної оксигенації (ЕКМО).</p> <p>За відсутності ефекту або якщо пацієнт перебуває на штучній вентиляції легень (ШВЛ) чи екстракорпоральній мембранній оксигенації (ЕКМО) — курс лікування становить 10 днів.</p> <p><i>Застереження:</i> Рекомендовано ретельний моніторинг токсичності ремдесивіру або зменшеної ефективності супутнього препарату.</p> <p>Перед початком та щодня протягом застосування ремдесивіру в дорослих пацієнтів рекомендовано визначати розрахункову швидкість клубочкової фільтрації (eGFR). Ремдесивір не слід застосовувати пацієнтам із розрахунковою швидкістю клубочкової фільтрації (eGFR) <30 мл/хв/1,73м².</p> <p>До початку прийому ремдесивіру кожному пацієнту необхідно провести дослідження функціонального стану печінки та відстежувати його протягом всього періоду лікування. Ремдесивір слід застосовувати пацієнтам із порушеннями функцій печінки лише в тих випадках, коли потенційна користь перевищує потенційний ризик.</p> <p>Ремдесивір не слід застосовувати пацієнтам, у яких рівень аланінамінотрансферази (АЛТ) у крові більше ніж у 5 разів перевищує верхню межу норми.</p> <p>Слід припинити застосування ремдесивіру пацієнтами, у яких:</p> <p>АЛТ більше ніж у 5 разів перевищує верхню межу норми внаслідок лікування ремдесивіром. Прийом можна відновити, коли АЛТ менше ніж у 5 разів перевищує верхню межу норми.</p> <p>АБО</p> <p>підвищення рівня АЛТ супроводжується ознаками або симптомами запалення печінки чи підвищенням кон'югованого білірубину, лужної фосфатази або міжнародного нормалізованого відношення (МНВ).</p> <p>2) розгляньте 10% імуноглобулін людини нормальний для внутрішньовенного введення в складі комплексної терапії дорослих пацієнтів із тяжкою пневмонією, яка викликана коронавірусною інфекцією SARS-CoV-2/COVID-19.</p> <p>У хворих із тяжким перебігом захворювання, що супроводжується наростаючими явищами інтоксикаційного синдрому та дихальної недостатності, негативною лабораторною динамікою, а саме: прогресуючим підвищенням рівня С-реактивного білка понад 50 Од, прогресуючою абсолютною лімфопенією, підвищенням рівня феритину та ІЛ-6 (якщо доступне визначення), розглянути можливість застосування 10% імуноглобуліну людини нормального для внутрішньовенного введення в дозі 0,8-1,0 г/кг один раз на добу протягом 2 діб від початку погіршення стану (курсова доза — 1,6-2,0 г/кг ідеальної маси тіла).</p> <p>Кратність інфузій та швидкість введення визначаються лікарем залежно від стану пацієнта. Додаткова доза може бути скоригована з міркувань неперевищення максимального добового об'єму інфузійної терапії.</p> <p>Обов'язковим є контроль стану системи згортання крові та діурезу, особливо в пацієнтів із надлишковою масою тіла.</p> <p><i>Застереження:</i> Унаслідок лікування препаратами імуноглобуліну може виникнути тромбоз. Фактори ризику: ожиріння, атеросклероз в анамнезі, порушення серцевого викиду, артеріальна гіпертензія, цукровий діабет із наявністю в анамнезі захворювання судин і випадків тромбозу, пацієнти з набитою або спадковою тромбофілією, пацієнти з тяжкою гіповолемією, пацієнти із захворюваннями, які підвищують в'язкість крові, літній вік, тривала іммобілізація, стани гіперкоагуляції, венозний або артеріальний тромбоз в анамнезі, застосування естрогенів, використання постійних центральних катетерів у судинах, підвищена в'язкість крові та ризик серцево-судинних захворювань. Тромбоз також може виникнути навіть у разі відсутності відомих факторів ризику.</p> <p>Слід здійснити загальну оцінку в'язкості крові в пацієнтів із ризиком підвищеної в'язкості, включаючи пов'язану з криоглобулінами, хіломікронемією голодування/помітно високим рівнем тригліцеролів (тригліцеридів) або моноклональною гамопатією.</p> <p>Для пацієнтів із ризиком виникнення тромбозу практикується введення препаратів імуноглобуліну в мінімальних дозах та з мінімальною швидкістю інфузії. Перед застосуванням препарату слід переконатися в належному рівні гідратації пацієнта. У пацієнтів із ризиком виникнення підвищеної в'язкості слід здійснювати контроль симптомів тромбозу та оцінку в'язкості крові;</p> <p>3) розгляньте тоцилізумаб</p> <p><i>Показання до призначення тоцилізумабу:</i></p> <p>інтерстиціальна пневмонія з гострою дихальною недостатністю, прогресуюча дихальна недостатність, потреба підключення до неінвазивної або інвазивної вентиляції, наявність позалегенових уражень органів.</p>
--	---

	<p>Підвищення рівня С-реактивного білка, D-димеру та феритину корелює з підвищенням рівня ІЛ-6 та поганим результатом у пацієнтів із тяжкою інфекцією COVID-19.</p> <p>Якщо визначити рівні ІЛ-6 неможливо, розглянути введення тоцилізумабу у хворих із прогресуючим тяжким перебігом захворювання та зростаючими показниками С-реактивного білка.</p> <p>Тоцилізумаб рекомендовано застосовувати як додаток до терапії кортикостероїдами в пацієнтів, у яких спостерігається швидка декомпенсація дихання:</p> <ul style="list-style-type: none"> • пацієнти, що перебувають на інвазивній механічній вентиляції легень протягом не більше 24 годин; • пацієнти із швидкозростаючими потребами в кисні, що потребують неінвазивної механічної вентиляції легень або кисню через носові канюлі з високим потоком та в яких підвищений рівень С-реактивного білка в 5 разів вищий від верхнього референтного значення. <p>При прогресуванні захворювання тоцилізумаб призначають не раніше 7-го дня від початку клінічних симптомів або з урахуванням рентгенологічних змін (у деяких хворих клінічні ознаки початкового періоду відсутні).</p> <p>Рекомендована доза тоцилізумабу становить 8 мг/кг для внутрішньовенної інфузії однократно. Загальна доза не повинна перевищувати 800 мг. Тоцилізумаб слід розводити в 100 мл 0,9% натрію хлориду і вводити впродовж 1 години. Друга доза не повинна розглядатися, враховуючи невизначеність щодо доказів додаткової користі.</p> <p>Оскільки тоцилізумаб пригнічує вироблення С-реактивного білка, зменшення його рівня не слід використовувати як ознаку клінічного поліпшення.</p> <p><i>Протипоказання до призначення тоцилізумабу:</i> АСТ/АЛТ >5 разів вищий за норму; кількість нейтрофілів <500, кількість тромбоцитів < 50 000; сепсис не спричинений SARS-CoV-2; підвищений рівень прокальцитоніну більш ніж у 2 рази; наявність коморбідних станів, що можуть призвести до негативного прогнозу, ускладнений дивертикуліт, піодерміт, негативна відповідь на імуносупресивну терапію. Не дозволено застосування тоцилізумабу поза межами стаціонару.</p>
<p>критичний перебіг захворювання</p> <p>≥1 з такого: гострий респіраторний дистрес синдром; сепсис; змінена свідомість; поліорганна недостатність.</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1) оптимальна підтримувальна терапія у відділенні/палаті інтенсивної терапії; 2) механічна вентиляція легень; 3) призначення низькомолекулярних гепаринів (НМГ), якщо це не протипоказано (детальніше — див. пункт 3 частини III); 4) системні кортикостероїди внутрішньовенно. Може застосовуватися дексаметазон або інші кортикостероїди, такі як гідрокортизон, метилпреднізолон; Доза дексаметазону 6 мг один раз/добу є еквівалентною (з точки зору глюкокортикоїдного ефекту) 32 мг метилпреднізолону (8 мг кожні 6 годин або 16 мг кожні 12 годин) або 150 мг гідрокортизону (50 мг кожні 8 годин). Тривалість лікування — до 7-10 днів. У разі прогресування дихальної недостатності та лабораторних ознак запалення можуть бути розглянуті вищі дози системних кортикостероїдів відповідно до інструкції для медичного застосування. <i>Застереження:</i> Контролюйте рівень глюкози, незалежно від того, чи відомо, що в пацієнта цукровий діабет; 5) спеціальна профілактика та лікування гострого респіраторного дистрес-синдрому (детальніше — див. пункт 6 частини III); 6) запобігання подальшому фіброзу легень; 7) за умови приєднання бактеріальної флори ретельно розгляньте застосування антибактеріальних або протигрибкових засобів відповідно до локальної епідеміології (детальніше — див. пункт 5 частини III). Відстеження вторинних бактеріальних та опортуністичних інфекцій (<i>Aspergillus</i>). <p>Варіанти додаткової терапії (за клінічними показаннями):</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) розгляньте тоцилізумаб <i>Показання до призначення тоцилізумабу:</i> <ul style="list-style-type: none"> • інтерстиціальна пневмонія з гострою дихальною недостатністю, прогресуюча дихальна недостатність, • потреба підключення до неінвазивної або інвазивної вентиляції, наявність позалегенових уражень органів. <p>Підвищення рівня С-реактивного білка, D-димеру та феритину корелює з підвищенням рівня ІЛ-6 та поганим результатом у пацієнтів із тяжкою інфекцією COVID-19.</p> <p>Якщо визначити рівні ІЛ-6 неможливо, розглянути введення тоцилізумабу у хворих із прогресуючим тяжким перебігом захворювання та зростаючими показниками С-реактивного білка.</p> <p>Тоцилізумаб рекомендовано застосовувати як додаток до терапії кортикостероїдами в пацієнтів, у яких спостерігається швидка декомпенсація дихання:</p> <ul style="list-style-type: none"> • пацієнти, що перебувають на інвазивній механічній вентиляції легень протягом не більше 24 годин; • пацієнти із швидкозростаючими потребами в кисні, що потребують неінвазивної механічної вентиляції легень або кисню через носові канюлі з високим потоком та в яких підвищений рівень С-реактивного білка в 5 разів вищий від верхнього референтного значення.

При прогресуванні захворювання тоцилізумаб призначають не раніше 7-го дня від початку клінічних симптомів або з урахуванням рентгенологічних змін (у деяких хворих клінічні ознаки початкового періоду відсутні).

Рекомендована доза тоцилізумабу становить 8 мг/кг для внутрішньовенної інфузії однократно. Загальна доза не повинна перевищувати 800 мг. Тоцилізумаб слід розводити в 100 мл 0,9% натрію хлориду і вводити впродовж 1 години. Друга доза не повинна розглядатися, враховуючи невизначеність щодо доказів додаткової користі.

Оскільки тоцилізумаб пригнічує вироблення С-реактивного білка, зменшення його рівня не слід використовувати як ознаку клінічного поліпшення.

Протипоказання до призначення тоцилізумабу:

АСТ/АЛТ >5 разів вищий за норму; кількість нейтрофілів <500, кількість тромбоцитів < 50 000; сепсис не спричинений SARS-CoV-2;

підвищений рівень прокальцитоніну більш ніж у 2 рази; наявність коморбідних станів, що можуть призвести до негативного прогнозу, ускладнений дивертикуліт, піодерміт, негативна відповідь на імуносупресивну терапію.

Не дозволено застосування тоцилізумабу поза межами стаціонару.

2) Розгляньте 10% імуноглобулін людини нормальний для внутрішньовенного введення в складі комплексної терапії дорослих пацієнтів із тяжкою пневмонією, яка викликана коронавірусною інфекцією SARS-CoV-2/COVID-19.

У хворих із критичним перебігом захворювання, що супроводжується наростаючими явищами інтоксикаційного синдрому та дихальної недостатності, негативною лабораторною динамікою, а саме: прогресуючим підвищенням рівня С-реактивного білка понад 50 Од, прогресуючою абсолютною лімфопенією, підвищенням рівня феритину та ІЛ-6 (якщо доступне визначення), розглянути можливість застосування 10% імуноглобуліну людини нормального для внутрішньовенного введення в дозі 0,8-1,0 г/кг один раз на добу протягом 2 діб від початку погіршення стану (курсдова доза — 1,6-2,0 г/кг ідеальної маси тіла).

Кратність інфузій та швидкість введення визначаються лікарем залежно від стану пацієнта. Додаткова доза може бути скоригована з міркувань неперевищення максимального добового об'єму інфузійної терапії.

Обов'язковим є контроль стану системи згортання крові та діурезу, особливо в пацієнтів із надлишковою масою тіла.

Застереження: Унаслідок лікування препаратами імуноглобуліну може виникнути тромбоз. Фактори ризику: ожиріння, атеросклероз в анамнезі, порушення серцевого викиду, артеріальна гіпертензія, цукровий діабет із наявністю в анамнезі захворювання судин і випадків тромбозу, пацієнти з набитою або спадковою тромбофілією, пацієнти з тяжкою гіповолемією, пацієнти із захворюваннями, які підвищують в'язкість крові, літній вік, тривала іммобілізація, стани гіперкоагуляції, венозний або артеріальний тромбоз в анамнезі, застосування естрогенів, використання постійних центральних катетерів у судинах, підвищена в'язкість крові та ризик серцево-судинних захворювань. Тромбоз також може виникнути навіть у разі відсутності відомих факторів ризику.

Слід здійснити загальну оцінку в'язкості крові в пацієнтів із ризиком підвищеної в'язкості, включаючи пов'язану з криоглобулінамі, хіломікронемією голодування/помітно високим рівнем тригліцеролів (тригліцеридів) або моноклональною гамопатією. **Для пацієнтів із ризиком виникнення тромбозу практикується введення препаратів імуноглобуліну в мінімальних дозах та з мінімальною швидкістю інфузії. Перед застосуванням препарату слід переконатися в належному рівні гідратації пацієнта.** У пацієнтів із ризиком виникнення підвищеної в'язкості слід здійснювати контроль симптомів тромбозу та оцінку в'язкості крові.

* Протокол «Надання медичної допомоги для лікування коронавірусної хвороби (COVID-19)», затверджений наказом МОЗ України № 2495 від 11.11.2021 року, оригінал за посиланням — https://www.dec.gov.ua/wp-content/uploads/2021/11/2020_762_protokol_covid19.pdf

Тим часом складнощі щодо введення в протоколи рекомендацій із застосування в лікуванні I-II етапу агресії SARS-CoV-2 (на амбулаторному етапі) протикоронавірусних препаратів прямої дії є зрозумілими. Застороги щодо небезпеки провокативного підштовхування до мутації вірусу SARS-CoV-2 (із загальною потугою в декілька десятків кілобаз) при застосуванні препаратів із одним механізмом припинення його реплікації є цілком резонними. Тож і відносно молнупіравіру FDA незабаром ще детально обговорить безпеку його застосування навіть у випадках високого ризику

розвитку в пацієнтів тяжкого перебігу захворювання [62]. Необхідністю є усвідомлення небезпеки всіх змін у функціонуванні вірусу за не настільки потужного впливу, щоб зупинити його розмноження. У випадку із молнупіравіром синтетичне похідне від нуклеозиду N4-гідроксицитидину діє на конкурентний аналог у вірусній РНК-залежній РНК-полімеразі [63]. Викликаючи численні точкові мутації, молнупіравір здатний призупинити й вірусну реплікацію [64]. І тут особливо принципово постає питання небезпеки можливої генерації наступного домінуючого варіанта патогена.

Очевидно, що в найближчому майбутньому нас чекає плин пропозицій із застосування препаратів прямої дії щодо SARS-CoV-2. Наприклад, американська фармацевтична компанія Pfizer вже закінчує клінічні дослідження таблетованої та ін'єкційної форм (відповідно PF-07321332 і PF-07304814) розробленого нею препарату «Паксловід» (Paxlovid), який, блокуючи протеазу 3CL вірусу SARS-CoV-2, здатний запобігати його розмноженню [65]. Також цілком очевидно, що в майбутньому будуть мати перевагу тільки препарати з поєднанням декількох механізмів протикоронавірусної дії. Нині дієвим варіантом запобігання при лікуванні COVID-19 мутації вірусу SARS-CoV-2 є застосування в етіотропній терапії одночасно двох препаратів із різними механізмами дії. Тож Кабінет Міністрів України ухвалив постанову, яка дозволить придбати препарати від COVID-19 молнупіравір та таблеток паксловід (PF-07321332/ритонавір) у разі позитивних результатів їхніх клінічних випробувань та реєстрації препаратів у Сполучених Штатах Америки чи Європейському Союзі [66].

Таким чином, на сьогодні динаміка реалій пандемії SARS-CoV-2 на тлі проведення активної вакцинації настійно визначила крайню затребуваність застосування за «Підтвердженого COVID-19. Захворювання легкого-середнього ступеня тяжкості» препаратів прямої протикоронавірусної дії вже на амбулаторному етапі. Щодо цього ще на початку пандемії COVID-19 представниками української медичної спільноти неодноразово зазначалась перспективність врахування наявного досвіду використання вітчизняних препаратів у комплексній терапії ГРВ3 та грипу щодо інфекції SARS-CoV-2 [67]. Українські лікарі загальної практики в комплексному лікуванні ГРВ3 та грипу вже давно з успіхом застосовують цілу низку вітчизняних препаратів, які засвідчили свою ефективність [68]. Та, незважаючи на всі прогностично перспективні пропозиції з використання наявного досвіду та новітніх наукових розробок української медичної спільноти, такі в боротьбі із пандемією COVID-19 так і не були застосовані. Дали про себе знати важка депресивна ситуація затяжного перехідного періоду, синдром тотального «запізнення та відставання» на тлі відсутності належних механізмів державної регуляції (не кажучи вже про сприяння) діяльності медичної спільноти, хронічне недофінансування (навіть за передбаченим державним кошторисом), принизливе гальмування творчого потенціалу індивідуума за умов відсутності політично консолідованої української нації. Однак в осінньо-зимовий період цього року Україна вийшла на перше місце у світі за смертністю від COVID-19. Загальна кількість осіб, що захворіли на нього, стрімко наближається до 4 мільйонів, а летальні наслідки — до 100 тисяч. Більше 110 тисяч медичних працівників перехворіли на ГРВ3 SARS-CoV-2 генезу. За таких

обставин на кінець другого року пандемії вже спостерігаємо самостійний рух медичної спільноти із впровадження наявного досвіду. В тому числі і проведення клінічних досліджень із застосування препарату прямої противірусної дії Протефлазиду® для профілактики в епідогніщах та лікування за «Підтвердженого COVID-19», починаючи з амбулаторного етапу [55, 57, 69-71], та ербісолотерапії в лікуванні постковідного синдрому [72-75].

Результати проведених клінічних досліджень із застосування препарату прямої протикоронавірусної дії Протефлазиду® для профілактики та лікування SARS-CoV-2 агресії стали основою для запровадження лікувальними закладами локальних протоколів із лікування COVID-19. У «Локальному протоколі надання медичної допомоги хворим на COVID-19» ДУ «Інститут епідеміології та інфекційних хвороб ім. Л.В. Громашевського НАМН України» [76] рекомендується застосовувати цей вітчизняний противірусний препарат, 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 чи мікроклізмах. Зрештою, ми є свідками початку подання рекомендацій його застосування вже й «знизу» — у локальних протоколах (таких вже близько 70) лікувальних закладів з усіх регіонів України.

Вітчизняний препарат Протефлазид® має у своєму складі комплекс сполук рослинних біофлавоноідів та флаванових глікозидів трицину, апігеніну та лютеоліну [53, 55, 69]. Ці флавоноїди здатні суттєво пригнічувати реплікацію ДНК- та РНК-вірусів як *in vitro*, так і *in vivo* [77]. Доведено, що механізми прямої противірусної дії Протефлазиду® полягають в інгібуванні вірусспецифічних ферментів — ДНК- та РНК-полімераз, тимідинкінази, зворотної транскриптази, 3CL-протеази та нейрамінідази [57, 77]. На відміну від більшості лікарських препаратів широкого вжитку, клінічні дослідження засвідчують, що рослинний комплекс трицину, апігеніну та лютеоліну (за умови щоденного прийому згідно з віковими дозами та схемами застосування) не чинить імунотоксичної дії та не викликає рефрактерності (гіпоактивності) імунної системи: не спостерігається

Затверджено на засіданні Вченої Ради

31.03.2020р. протокол № 3

Директор ДУ «ІЕІХ ім. Л.В. Громашевського НАМН України»
Чл.-кор. НАМН України проф. Задорожна В.І.



Локальний протокол надання медичної допомоги
хворим на COVID 19



КОМУНАЛЬНЕ НЕКОМЕРЦІЙНЕ ПІДПРИЄМСТВО
«ЦЕНТР ПЕРВИННОЇ МЕДИКО-САНИТАРНОЇ ДОПОМОГИ № 3 ДАРНИЦЬКОГО РАЙОНУ м. КИЄВА»

ЛОКАЛЬНИЙ КЛІНІЧНИЙ ПРОТОКОЛ ПЕРВИННОЇ МЕДИЧНОЇ ДОПОМОГИ

Коронавірусна хвороба (COVID-19).
Амбулаторний етап.

Київ - 2021



КОМУНАЛЬНЕ НЕКОМЕРЦІЙНЕ ПІДПРИЄМСТВО
«ЦЕНТР ПЕРВИННОЇ МЕДИКО-САНИТАРНОЇ ДОПОМОГИ «РОША»

ЛОКАЛЬНИЙ КЛІНІЧНИЙ ПРОТОКОЛ ПЕРВИННОЇ МЕДИЧНОЇ ДОПОМОГИ

Коронавірусна хвороба (COVID-19).
Амбулаторний етап.

Чернівці - 2021



КОМУНАЛЬНЕ НЕКОМЕРЦІЙНЕ ПІДПРИЄМСТВО
«ЦЕНТР ПЕРВИННОЇ МЕДИКО-САНИТАРНОЇ ДОПОМОГИ №7 Одеської Міської Ради»

ЛОКАЛЬНИЙ КЛІНІЧНИЙ ПРОТОКОЛ ПЕРВИННОЇ МЕДИЧНОЇ ДОПОМОГИ

Коронавірусна хвороба (COVID-19).
Амбулаторний етап.

Одеса - 2021

пригнічення синтезу α - та γ -інтерферонів, що дає можливість, у разі потреби, застосовувати препарат протягом тривалого часу [53]. Важливим є те, що протипоказання до його застосування обмежуються тільки наявністю підвищеної чутливості до компонентів препарату та загострення виразкової хвороби шлунка чи 12-палої кишки. На сьогодні є доведеним поєднання двох механізмів його протикоронавірусної дії: блокування 3CL-протеази та РНК-полімерази SARS-CoV-2 [78, 79].

Дані заключного звіту Національної академії статистики, обліку та аудиту «Формування бази

даних та статистичний аналіз ефективності використання препарату Протефлазид[®], краплі в умовах пандемії COVID-19»² [70] свідчать про доцільність його широкого застосування. Зроблений статистичний аналіз встановив його ефективність у профілактиці та лікуванні COVID-19 щодо таких основних показників:

- відсутні летальні випадки;
- зниження середнього періоду лікування (в 1,8 раза);
- підвищення частки тих, що одужують (не менше ніж у 1,5 раза);
- зниження захворюваності в загальній сукупності медиків (у 2,2 раза);
- зниження частки хворих із важким перебігом (у 3,3 раза).

Отже, виходячи із вищевикладеного та особливої сьогодні потреби в застосуванні препаратів прямої дії щодо SARS-CoV-2, можна передбачити в черговому національному протоколі «Надання медичної допомоги для лікування коронавірусної хвороби (COVID-19)» довгоочікувану рекомендацію широкого (як в амбулаторних умовах, так і стаціонарі) застосування вітчизняного препарату Протефлазид[®]. А клінічний досвід переконливо засвідчує, що застосування препарату Протефлазид[®] для профілактики та лікування SARS-CoV-2 агресії може суттєво позитивно змінити важку медико-соціальну ситуацію із пандемією COVID-19. Відтак давно вже на часі організація рандомізованого контрольованого клінічного дослідження або протокольного обсерваційного у всіх випадках, коли це можливо (як це здійснюється щодо використання реконвалесцентної плазми, яка містить нейтралізуючі антитіла класу IgG проти SARS-CoV-2 у високих титрах), застосування вітчизняного препарату Протефлазид[®] для лікування (COVID-19).

Поки що відкритим залишається і питання щодо проведення в пацієнтів із діагнозом «Підтверджений COVID-19. Захворювання легкого-середнього ступеня тяжкості» на амбулаторному етапі профілактики розвитку «ендотеліїту» та тромботичних ускладнень. Тим часом, згідно з останньою редакцією протоколу [42], антикоагулянтна терапія низькомолекулярними гепаринами рекомендується обов'язково до застосування вже в стаціонарних умовах лікування пацієнтів із середнім ступенем тяжкості, при тяжкому та критичному перебігу захворювання. А от в амбулаторних умовах її проведення допускається тільки за попередніх показань чи

² Базу даних було сформовано на підставі наданих медичними закладами 90 інформаційних звітів із різних регіонів України про ефективність застосування лікарського засобу Протефлазид[®], краплі. Загальна кількість осіб, що приймала Протефлазид[®] із лікувальною метою, становила 433 особи, у т. ч. 23 медики та 410 пацієнтів. Із профілактичною метою серед медичного персоналу препарат застосовувався в 7444 осіб та 1128 пацієнтів.

в разі необхідності продовжувати таку після виписки із закладу охорони здоров'я. На практиці це фактично означає відсутність профілактики розвитку тромботичних ускладнень у більшості пацієнтів із легким та середнім ступенем тяжкості COVID-19. До того ж рекомендована таким пацієнтам симптоматична терапія жарознижувальними препаратами парацетамол та ібупрофен у цьому відношенні має свої застереження. Серед них і те, що при вживанні останнього засобу у високих дозах (2400 мг на добу) чи тривалому застосуванні, власне, можливі ризики артеріальних тромботичних ускладнень. Проте клінічна практика та теоретичне обґрунтування [58, 59, 80, 81] дозволяють визначити, що на амбулаторному етапі лікування в дорослих антитромботичний ефект аспірину в дозах від 75 до 160 мг/на добу протягом 7-10 днів у комплексній терапії SARS-CoV-2 агресії є ефективним.

Таким чином, не зробивши належних та дієвих висновків із епідемічних спалахів SARS-інфекції у двох попередніх десятиріччях, людство на межі XXI сторіччя постало перед непротим, але цілком

прогнозованим викликом загрозливої пандемії коронавірусної інфекції SARS-CoV-2. За дворічний період для боротьби із пандемією COVID-19 розроблено та запроваджено ефективну систему епідеміологічних заходів, вакцинопрофілактику, належне комплексне симптоматичне та патогенетичне лікування. На черзі очікування дійової етіотропної протикоронавірусної терапії, яка матиме вирішальне значення в подоланні SARS-CoV-2 агресії. І тут потрібно мати на увазі, що соціально-медична значущість пандемії COVID-19 ставить до управлінців, експертів, бізнесу вимогу виняткової відповідальності. Віриться, що українська медична спільнота є не тільки здатною до самоорганізації, але й спроможна забезпечити належну відповідь вже на нагальний соціальний запит ефективної боротьби із пандемією. А про соціальну напругу свідчить хоча б остання заява голови правління Союзу споживачів медичних послуг, лікарських засобів та виробів медичного призначення Владислава Онищенко: «Протокол МОЗ України для лікування коронавірусу містить фатальні помилки» [82, 83].

Список використаної літератури

1. Новіков МВ, Колодницький ВМ. Академік В.І. Вернадський — видатний вчитель і мислитель, патріот України [Електронний ресурс] / Режим доступу: <http://dspace.nbuv.gov.ua/bitstream/handle/123456789/134040/02-Novikov.pdf?sequence=1>
2. Вернадський ВІ. Біосфера [Текст] / ВІ Вернадський. Л.: НХТИ, 1926:146.
3. Вернадський ВІ. Біосфера [Текст] / ВІ Вернадський. М.: Мысль, 1967:326.
4. Вернадський ВІ. Біосфера і ноосфера [Текст] / ВІ Вернадський; Предисловіе РК Баландина. Составители НА Костяшкин, ЕМ Гончарова. М.: Айрис-пресс, 2004:576.
5. Запорожан Валерій. Ноосферне вчення Вернадського. Наступний крок — нооетика? [Електронний ресурс] / Режим доступу: <https://www.ukrinform.ua/rubric-technology/2656512-noosferne-vcenna-vernadschogo-nastupnij-krok-nooetika.html>
6. Вернадський ВІ. Научная мысль как планетное явление. В кн. Вернадський ВІ Философские мысли натуралиста [Текст]. Отв. ред. АЛ Яншин. М.: Наука, 1988:520.
7. Вернадський ВІ. Химическое строение биосферы Земли и ее окружения [Текст] / ВІ Вернадський. М.: Наука, 2001:376.
8. SPECIAL REPORT. Global Warming of 1.5° C [Електронний ресурс] / Режим доступу: <https://www.ipcc.ch/sr15/>
9. Казначеев ВП. Учение ВІ Вернадского о биосфере и ноосфере [Текст] / ВП Казначеев. Новосибирск: Наука, 1989:248.
10. Dawkins R. The Extended Phenotype [Текст] / R Dawkins. San Francisco: Freeman, 1982:132.
11. Гуренко ФІ. Екологія. Цивілізація. Ноосфера [Текст] / ФІ Гуренко. М.: Наука, 1987:180.
12. Фесенкова ЛВ. Ноосферное мышление и современная экологическая ситуация. Высшее образование в России. 2008;1:142-147.
13. Даймонд Джаред. Зброя, мікроби і сталь: Витоки нерівностей між народами [Текст] / Пер. з англ. Т Цимбала. К.: Видавнича група, 2018:512.
14. Дзедман, МІ. Пандемія COVID-19: український контекст проблеми з точки зору пересічного лікаря загальної практики [Текст] / МІ Дзедман. Практикуючий лікар. 2020;2:25-43. [Електронний ресурс] / Режим доступу: <https://plr.com.ua/index.php/journal/article/view/591/507>
15. Knapp Alex. Secret history of first coronaviruses. Forbes Staff [Електронний ресурс] / Knapp Alex // Режим доступу: <https://www.forbes.com/sites/alexknapp/2020/04/11/the-secret-history-of-the-first-coronavirus-229e/#2e84d33471d6>
16. Дзюблик ІВ. Нові коронавіруси людини та захворювання органів дихання [Текст] / ІВ Дзюблик, ОВ Кукало. Український пульмонологічний журнал. 2015;4:53-59. [Електронний ресурс] / Режим доступу: <http://www.ifp.kiev.ua/doc/journals/upj/15/pdf15-4/53.pdf>
17. Peiris JS. Clinical progression and viral load in a community outbreak of coronavirus-associated SARS pneumonia: a prospective study [Текст] / JS Peiris, CM Chu, VC Cheng, [et al.]. Lancet. 2003;361:1767-1772.
18. Christian MD. Severe acute respiratory syndrome [Текст] / MD Christian, SM Poutanen, MR Loutfy [et al.]. Clin Infect Dis. 2004;38:1420-1427.
19. Mahony JB. Molecular diagnosis of severe acute respiratory syndrome: the state of the art. [Текст] / JB Mahony, S Richardson. J Mol Diagn. 2005;7:551-559.
20. De Groot RJ, 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.
21. 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
22. Ng DL, Al Hosani F, Keating MK. Clinicopathologic, immunohistochemical, and ultrastructural findings of a fatal case of Middle East respiratory syndrome coronavirus infection in the United Arab Emirates, April 2014. Am J Pathol. 2016;186:652-658. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar] <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7093852/>

23. 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/>
24. Phylogeny of SARS-like betacoronaviruses. Процитовано 18 January 2020 [Електронний ресурс] / Режим доступу: <https://nextstrain.org/groups/blab/sars-like-cov>
25. Severe acute respiratory syndrome (SARS). BMJ Best Practices. — BMJ Publishing Group, 2020. — 17 March. (Узагальнення різних даних для фахівців) [Електронний ресурс] / Режим доступу: https://www.sbn.org.br/fileadmin/diversos/BMJ_Best_Practice_COVID_May_2020.pdf
26. Фещенко, ЮІ. Особливості ураження легень при COVID-19 / ЮІ Фещенко, ОА Голубовська, ОЯ Дзюблик, ВК Гаврисюк, ЯО Дзюблик, ІВ Ліскіна. Український пульмонологічний журнал. 2021;1:5-14. [Електронний ресурс] / Режим доступу: <http://www.ifp.kiev.ua/doc/journals/upj/21/pdf21-1/5.pdf>
27. COVID-19: від епідеміології до лікування (Матеріал опублікований у виданні European Heart Journal (2020; 41 (22): 2092-2112) [Електронний ресурс] / Режим доступу: <https://health-ua.com/article/61326-COVID19-vd-epdemolog-dolkuvannya>
28. Комісаренко, СВ. Полювання вчених на коронавірус SARS-CoV-2, що викликає COVID-19: наукові стратегії подолання пандемії [Текст] / СВ Комісаренко. Вісник Національної Академії наук України. 2020;8:29-71.
29. Ширококов ВП. Коронавірус та інші емерджентні інфекції [Текст] / ВП Ширококов. Український медичний часопис. 2020;2(1) (136) — III/IV [Електронний ресурс] / Режим доступу: <https://www.umj.com.ua/article/175048/koronavirus-ta-inshi-emerdzhentni-infektsiyi>
30. Іванов ВП. Блокатори рецепторів до ангіотензину II: аспекти клінічного застосування в терапевтичній практиці [Текст] / ВП Іванов. Укр. мед. часопис. 2013;1(93):97-101.
31. Комісаренко, Сергій. Світова коронавірусна криза [Текст] / Сергій Комісаренко. К.: ЛАТ&К, 2020:120.
32. Yan T, Xiao R, Lin G. Angiotensin-converting enzyme 2 in severe acute respiratory syndrome coronavirus and SARS-CoV-2: A double-edged sword? *FASEB J.* 2020;34(5): 6017-26. DOI: [Електронний ресурс] / Режим доступу: <http://doi.org/10.1096/fj.202000782>.
33. Шатунова ПО. Ангіотензинпревращающий фермент 2. Подходы к патогенетической терапии COVID-19 [Текст] / ПО Шатунова, АС Быков, ОА Свтич, ВВ Зверев. Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. 2020;4:339-345.
34. Hamming I, Cooper ME, Haugmans BL, Hooper NM, Korstanje R, Osterhaus AD, et al. The emerging role of ACE2 in physiology and disease. *J. Pathol.* 2007;212(1):1-11. [Електронний ресурс] / Режим доступу: <https://doi.org/http://doi.org/10.1002/path.2162>
35. Викулова ОК, Зураева ЗТ, Никанкина ЛВ, Шестакова МВ. Роль ренин-ангіотензинової системи і ангіотензинпревращающего фермента 2 типа в розвитку і течії вирусної інфекції COVID-19 у пацієнтів з сахарним діабетом. *Сахарный диабет.* 2020;23(3):242-249. [Електронний ресурс] / Режим доступу: <https://doi.org/10.14341/DM12501>
36. Ackermann M, Verleden SE, Kuehnel M, Haverich A, Welte T, Laenger F, Vanstapel A, Werlein C, Stark H, Tzankov A, Li WW, Li VW, et al. Pulmonary Vascular Endothelialitis, Thrombosis, and Angiogenesis in Covid-19. *N Engl J Med* 21.05.2020; [Електронний ресурс] / Режим доступу: <https://defeatcovid.ru/for-doctors/endoteliit-tromboz-i-angiogenez-sosudov-legkikh-pri-covid-19>
37. 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)
38. SARS-CoV-2 [Електронний ресурс] / Режим доступу: https://uk.wikipedia.org/wiki/SARS-CoV-2#cite_note-13
39. Приходько-Дибська К. COVID-19: результати аутопсії [Електронний ресурс] / Режим доступу: <https://www.umj.com.ua/article/183365/covid-19-rezultati-autopsiyi>
40. Застосування ліків при COVID-19. Практикуючий лікар. 2021;10(2):78-90. [Електронний ресурс] / Режим доступу: <https://plr.com.ua/index.php/journal/article/view/636/545>
41. Клінічне ведення пацієнтів з COVID-19. «Жива» клінічна настанова [Електронний ресурс] / Режим доступу: https://www.dec.gov.ua/wp-content/uploads/2021/04/2021_04_kn_covid-19.pdf
42. Протокол «Надання медичної допомоги для лікування коронавірусної хвороби (COVID-19)» Затверджений наказом Міністерства охорони здоров'я України від 02 квітня 2020 року № 762 (в редакції наказу Міністерства охорони здоров'я України від «11» листопада 2021 року № 2495) [Електронний ресурс] / Режим доступу: https://moz.gov.ua/uploads/6/34250-dn_2495_11_11_2021_dod.pdf
43. Вакцини від COVID-19 в Україні: короткі характеристики. Практикуючий лікар. 2021;10(2):76-77. [Електронний ресурс] / Режим доступу: <https://plr.com.ua/index.php/journal/article/view/635/544>
44. Штам Омикрон вже дав понад 50 мутацій / [Електронний ресурс] / Режим доступу: <https://www.ukrinform.ua/rubric-society/3364603-stat-omikron-vze-dav-ponad-50-mutacij-naukovec.html>
45. 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>
46. ПРОТОКОЛ «НАДАДАННЯ 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
47. ПРОТОКОЛ «НАДАДАННЯ 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 17 вересня 2020 року № 2116) [Електронний ресурс] / Режим доступу: https://moz.gov.ua/uploads/5/26129-dn_2106_17_09_2020_dod_1.pdf
48. ПРОТОКОЛ «НАДАДАННЯ МЕДИЧНОЇ ДОПОМОГИ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ КОРОНАВІРУСНОЇ ХВОРОБИ (COVID-19)» ЗАТВЕРДЖЕНО Наказом Міністерства охорони здоров'я України від 02 квітня 2020 року № 762 (в редакції наказу Міністерства охорони здоров'я України від «11» листопада 2020 року № 2583) [Електронний ресурс] / Режим доступу: https://moz.gov.ua/uploads/5/27190-dn_2583_11_11_2020_dod.pdf
49. ПРОТОКОЛ «НАДАДАННЯ МЕДИЧНОЇ ДОПОМОГИ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ КОРОНАВІРУСНОЇ ХВОРОБИ (COVID-19)» ЗАТВЕРДЖЕНО Наказом Міністерства охорони здоров'я України від 02 квітня 2020 року № 762 (в редакції наказу Міністерства охорони здоров'я України від «31» грудня 2020 року № 3094) [Електронний ресурс] / Режим доступу: https://moz.gov.ua/uploads/5/28069-dn_3094_31_12_2020_dod.pdf
50. 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-tyazhkoji-gostroji-respiratornoyi-infektsiyi-pri-pidozri-na-zahvoryuvannya-covid-19.pdf
51. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу ДЕКАСАН® [Електронний ресурс] / Режим доступу: <https://likicontrol.com.ua/%D1%96%D0%BD%D1%81%D1%82%D1%80%D1%83%D0%BA%D1%86%D1%96%D1%8F/?%5B24656%5D>
52. СЕПТЕФРИЛ (SEPTEFRIUM) [Електронний ресурс] / Режим доступу: <https://compendium.com.ua/dec/273096/>
53. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу Протефлазид® (зі змінами, згідно з наказом МОЗ України від 06.08.2021 р. № 1680).
54. Методи профілактики коронавірусної інфекції декаметоксимом у дорослих осіб [Текст]: інформаційний лист — екстрений / Інститут фізіатрії і пульмонології ім. ФГ Яновського АМН України. К., 2020:4. [Електронний ресурс]. Укладачі: Дзюблик ОЯ, Дзюблик ІВ, Дзюблик ЯА та ін. — Режим доступу: http://www.ifp.kiev.ua/ftp1/metoddoc/ip_3_2020.pdf
55. Антивірусна активність флаваноїдного препарату Протефлазид® [Текст]: Інформаційний лист про нововведення в сфері охорони здоров'я / ДУ «Інститут епідеміології та інфекційних хвороб ім. ЛВ Грошавецького НАМН України», Інститут молекулярної біології і генетики НАН України, УКРМЕДПАТЕНТІНФОРМ. К., 2021:4.
56. Рекомендаційний лист НАМН України від 16.03.2021 р. № 5-03/487 щодо доцільності використання препарату Протефлазид®, краплі, при COVID-19.
57. Grynevych O. Proteflazid® effectiveness for prevention and treatment of acute viral respiratory infections in the conditions of COVID-19 in the conditions of SARS-CoV-2 [Текст] / O Grynevych, S Borshov, V Matyash et al. *Pol Med J.* 2021. XLIX (292):255-265.

58. Дзедман МІ. Протоколи «надання медичної допомоги для лікування коронавірусної хвороби» у реаліях першого року пандемії: погляд лікаря загальної практики та гематолога [Текст] / МІ Дзедман, ІО Родіонова. Практикуючий лікар. 2021;1:5-17. [Електронний ресурс] / Режим доступу: <https://plr.com.ua/index.php/journal/article/view/611/524>
59. Родіонова, ІО. Антитромботична терапія на перших етапах SARS-CoV-2 агресії — важливий чинник підвищення ефективності лікування COVID-19 [Текст] / ІО Родіонова, МІ Дзедман. Практикуючий лікар. 2021;1:24-29. [Електронний ресурс] / Режим доступу: <https://plr.com.ua/index.php/journal/article/view/613/526>
60. ПРОТОКОЛ «НАДАВАННЯ 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 20 вересня 2021 року № 1979) [Електронний ресурс] / Режим доступу: https://moz.gov.ua/uploads/6/33091-dn_1979_20_09_2021_dod.pdf
61. Британський регулятор першим у світі дозволив використовувати препарат компанії Merck для лікування COVID-19 [Електронний ресурс] / Режим доступу: <https://ua.interfax.com.ua/news/general/777698.html>
62. Haseltine WA. Supercharging New Viral Variants: The Dangers Of Molnupiravir (Part 1) [Електронний ресурс] / Режим доступу: <https://www.forbes.com/sites/williamhaseltine/2021/11/01/supercharging-new-viral-variants-the-dangers-of-molnupiravir-part-1/?sh=4174b5d96b15>
63. Toots Mart. Characterization of orally efficacious influenza drug with high resistance barrier in ferrets and human airway epithelia [Текст] / Mart Toots, Jeong-Joong Yoon, Robert M Cox et. al. Sci Transl Med. 2019 Oct 23;11(515): eaax5866. doi: 10.1126/scitranslmed.aax5866 [Електронний ресурс] / Режим доступу: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6848974/>
64. Toots Mart. Quantitative Efficacy Paradigms of the Influenza Clinical Drug Candidate EIDD-2801 in the Ferret Model [Текст] / Mart Toots, Jeong-Joong Yoon, Michael Hart et. al. Transl Res. 2020 Apr;218:16-28. Published online 2019 Dec 25. doi: 10.1016/j.trsl.2019.12.002 [Електронний ресурс] / Режим доступу: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7568909/>
65. Ahmad B, Batool M, Ain O, Kim MS, Choi S. Exploring the Binding Mechanism of PF-07321332 SARS-CoV-2 Protease Inhibitor through Molecular Dynamics and Binding Free Energy Simulations / International Journal of Molecular Sciences. 2021;22:9124. [Електронний ресурс] / Режим доступу: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8430524/>
66. Уряд погодив закупівлю препаратів від COVID-19 «Молнупіравір» та «PF-07321332/ритонавір» у разі їхніх успішних клінічних випробувань [Електронний ресурс] / Режим доступу: <https://moz.gov.ua/article/news/urjad-pogodiv-zakupivlju-preparativ-vid-covid-19-molnupiravir-ta-pf-07321332-ritonavir-u-razi-ihnih-uspihish-klinichnih-viprobuvan>
67. Дзедман, МІ. Пандемія COVID-19: український контекст проблеми з точки зору пересічного лікаря загальної практики [Текст] / МІ Дзедман. Практикуючий лікар. 2020;2:25-43 [Електронний ресурс] / Режим доступу: <https://plr.com.ua/index.php/journal/article/view/591/507>
68. Свінціцький АС, Дзедман МІ. Хвороби органів дихання [Текст] / В кн.: Внутрішня медицина: Порадник лікарю загальної практики: навчальний посібник (ВНЗ ІV р. а.) / АС Свінціцький, ОО Абрагамович, ПМ Боднар та ін.; за ред. АС Свінціцького. К.: ВСВ «Медицина», 2014: 272-408.
69. Гриневич ОЙ. Протефлазид® vs COVID-19: успіхи досліджень [Текст] / ОЙ Гриневич, ОЛ Панасюк, СП Борщов, ВІ Матяш. Укр. мед. часопис. 2021;(145): ІХ/Х. [Електронний ресурс] / Режим доступу: <https://www.umj.com.ua/article/218991/proteflazid-sup-sup-i-vs-i-covid-19-uspihi-doslidzen>
70. Момотюк ЛЕ, Яценко ЛО, Мотузка ОМ. Заключний звіт «Формування бази даних та статистичний аналіз ефективності використання препарату Протефлазид, краплі в умовах COVID-19». Національна академія статистики, обліку та аудиту. К., 2020:38.
71. 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. ЛВ Громашевського НАМН України, керівн. СЛ Рибалко; викон.: ДБ Старосила [та ін.]. К., 2020:42 с. — Інв. № І-01 від 18.01.2020 р.
72. Давидова ТВ. Імунологічні особливості пацієнтів з постковідним синдромом [Текст] / ТВ Давидова. Современная Фармація. 2021:42-51.
73. Давидова ТВ. Підходи до діагностики та лікування пацієнтів з постковідним синдромом [Текст] / ТВ Давидова. Современная Фармація. 2021:52-61.
74. Давидова ТВ. Імунологічні основи COVID-19 та пост-ковідного синдрому. Напрямки та обґрунтування терапії на прикладі клінічного випадку пацієнтки з бронхіальною астмою [Текст] / ТВ Давидова. Современная Фармація. 2021:67-76.
75. Давидова ТВ. Пост-ковідні розлади здоров'я — пост-ковідний синдром: клінічний випадок практикуючого лікаря [Текст] / ТВ Давидова. Современная Фармація. 2021:52-59.
76. 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. ЛВ Громашевського, протокол № 3, 6 с.
77. Дерябин ОН. Природные полифенолы как ингибиторы взаимодействия коронавирусов с клетками: обзор литературы и экспериментальные данные [Текст] / ОН Дерябин, МП Завелевич, ДБ Старосила и др. Укр. мед. часопис. 2020; 3(137),1:1-5.
78. Пальчиковська ЛГ. Антивирусные свойства растительных флавоноидов — ингибиторы синтеза ДНК и РНК [Текст] / ЛГ Пальчиковська, ОВ Васильченко, МО Платонов и др. Viroluturs and Cell. 2013;29(2):150-156.
79. Корпоративна інформація ТОВ «НВК «Екофарм» [Текст] / Терапевтика імені професора ММ Бережницького. 2021;2(3):75-76 [Електронний ресурс] / Режим доступу: <https://zn.ua/ukr/UKRAINE/protokol-moz-ukrajini-dlja-likuvannja-koronavirusu-mistit-fatalni-pomilki-vladislav-onishchenko.html>
80. Chow, Jonathan H. et al. Aspirin Use is Associated with Decreased Mechanical Ventilation, ICU Admission, and In-Hospital Mortality in Hospitalized Patients with COVID-19. Anesthesia & Analgesia: October 21, 2020. Volume Publish Ahead of Print — Issue -doi: 10.1213/ANE.0000000000005292 [Електронний ресурс] / Режим доступу: https://journals.lww.com/anesthesia-analgesia/Abstract/9000/Aspirin_Use_is_Associated_with_Deceased.95423.aspx
81. Coronavirus: Aspirin may help prevent infection, Israeli study shows [Електронний ресурс] / Режим доступу: <https://www.jpost.com/health-science/coronavirus-aspirin-may-help-prevent-infection-israeli-study-shows-661682>
82. Протокол МОЗ України для лікування коронавірусу містить фатальні помилки — Владислав Онищенко [Електронний ресурс] / Режим доступу: <https://zn.ua/ukr/UKRAINE/protokol-moz-ukrajini-dlja-likuvannja-koronavirusu-mistit-fatalni-pomilki-vladislav-onishchenko.html>
83. Лікування Covid-19: помилки у протоколі МОЗ та дивні метаморфози діючої речовини в ліках [Електронний ресурс] / Режим доступу: <https://health.fakty.com.ua/ua/napulsi/likuvannya-covid-19-pomylyky-u-protokoli-moz-ta-dyvni-metamorfozy-diyuchoyi-rechovyny-v-likah/?fbclid=IwAR0GdnJ7E4HRDJWJltWbaASIOvKp9qm5JLLF16C22J86Od8FsNePp5eHjs>

Надійшла до редакції 14.12.2021 р.

THE COVID-19 PANDEMIC: FROM ACUTE RESPIRATORY VIRAL INFECTION TO CORONAVIRUS DISEASE

M.I. Dzeman

Abstract

The article presents actual aspects of the COVID-19 pandemic in the discourse of providing medical care for patients at the stage of ARVI and coronavirus disease treatment.

Keywords: pandemic COVID 19, ARVI, coronavirus disease, direct-acting antiviral agents.

ОГЛЯД ОСНОВНИХ ПОЛОЖЕНЬ РЕКОМЕНДАЦІЙ ЄВРОПЕЙСЬКОГО ТОВАРИСТВА КАРДІОЛОГІВ З ДІАГНОСТИКИ ТА ЛІКУВАННЯ СЕРЦЕВО-СУДИННИХ ЗАХВОРЮВАНЬ ПІД ЧАС ПАНДЕМІЇ COVID-19 (2021) — ЕПІДЕМІОЛОГІЯ, ПАТОФІЗІОЛОГІЯ ТА ДІАГНОСТИКА

І.П. Катеренчук

Полтавський державний медичний університет

Резюме. У статті наведено огляд основних положень Рекомендацій Європейського товариства кардіологів з діагностики та лікування серцево-судинних захворювань під час пандемії COVID-19 (2021). Висвітлені питання епідеміології, патогенезу й діагностики серцево-судинних захворювань. Проаналізована важливість новацій для практикуючих лікарів, визначені основні папямки реалізації основних положень у повсякденній клінічній практиці лікарями різних спеціальностей.

Ключові слова: коронавірусна інфекція, серцево-судинні захворювання, патогенез, діагностика, Європейське товариство кардіологів.

Протягом останнього року як науковці, так і практичні лікарі в усьому світі намагаються з'ясувати як патофізіологічні особливості клінічного перебігу коронавірусної інфекції, так і спрогнозувати її віддалені наслідки. Однак, незважаючи на велику кількість летальних випадків, мільйони перехворілих, значну кількість наукових досліджень, присвячених проблемі коронавірусної інфекції, ця проблема залишається актуальною і можна спрогнозувати, що вона буде актуальною як у недалекому, так і у віддаленому майбутньому.

Сьогодні стало зрозумілим, що це захворювання вірусної природи в переважній більшості не завершується протягом 2-3 тижнів, а може тривати значно довше. У значної частини населення, переважно в осіб старших вікових груп, хвороба проявляється особливим посткоронавірусним синдромом, який триває досить довго. І коли спочатку це захворювання розглядали як звичайне вірусне захворювання, подібне до грипу чи гострої респіраторно-вірусної інфекції,

то пізніше з'ясувалося, що коронавірус (його офіційна назва SARS-CoV-2) може уражати легені, мозок, носоглотку, очі, серце, кровоносні судини, печінку, нирки та кишечник, тобто буквально всі життєво важливі органи. Коронавірусна інфекція (COVID-19) супроводжується найрізноманітнішими симптомами, а довготривалі наслідки можуть бути найсерйознішими: від рубцювання легеневої тканини та відмови нирок до запалення серцевого м'яза, аритмії, пошкодження печінки, когнітивних порушень, психозів, що супроводжуються різкою зміною настрою та зниженням якості життя.

Як захворювання проявить себе через тривалий проміжок часу в тих, хто перехворів у важкій чи навіть легкій формі, ще належить з'ясувати, однак вже сьогодні стає зрозумілим, що наслідки захворювання відчують навіть ті, хто переніс захворювання в легкій формі.

Саме із цих міркувань наявність певного різновиду європейських документів із глибоким ґрунтовним аналізом є досить важливою і цінною для практикуючого лікаря. Можливо, саме

це послужило ініціативою Європейського товариства кардіологів (ESC), яке видало настанови з діагностики та лікування серцево-судинних захворювань під час пандемії COVID-19. Оскільки пацієнти із серцево-судинними факторами ризику і встановленими серцево-судинними захворюваннями становлять вразливу групу людей під час пандемії COVID-19, а пацієнти з інфарктом міокарда в контексті COVID-19 мають підвищений ризик захворюваності й смертності, то для створення рекомендацій з усіх аспектів лікування серцево-судинних захворювань під час пандемії COVID-19 ESC зібрав групу експертів і клініцистів, які мають досвід догляду за пацієнтами з COVID-19.

У ситуації пандемії, спричиненої коронавірусною інфекцією, особливу групу ризику становлять пацієнти із серцево-судинними захворюваннями, які часто трапляються в популяції. Поширення коронавірусної інфекції становить особливу небезпеку щодо декомпенсації наявних хронічних захворювань, специфічного ураження серцево-судинної системи, особливо в разі важкого перебігу коронавірусної інфекції та високого ризику несприятливих наслідків у хворих із серцево-судинними захворюваннями.

Поєднання коронавірусної інфекції із серцево-судинними захворюваннями створює додаткові складності в діагностиці, визначенні пріоритетної тактики, зміні порядків маршрутизації пацієнтів із невідкладними станами, вибору терапії. Ситуація ускладнюється дефіцитом інформації, значним обсягом щоденних, часто суперечливих, публікацій із цих питань і вкрай високою важливістю вирішення низки питань для клінічної практики.

На сьогодні опубліковано та продовжує публікуватися в провідних медичних журналах, онлайн-ресурсах та соціальних мережах велика кількість інформації. В основному це опис клінічних випадків та дані спостережних проспективних і ретроспективних клінічних досліджень та їх метааналізів. Одночасно ініційовано сотні рандомізованих клінічних досліджень, які дозволять дати переконливі відповіді на наявні питання, особливо щодо тактики ведення пацієнтів.

Автори справедливо стверджують, що підготовлені ними рекомендації не замінюють собою жодних з існуючих рекомендацій ESC. Вони не повинні суперечити рекомендаціям місцевих і національних органів охорони здоров'я. Рекомендації містять своєрідний звіт із попередніми результатами, які можуть змінюватися і з часом розвиватися.

У цій публікації проведено аналіз першої частини Рекомендацій щодо епідеміології, патофізіології, стратегії діагностики серцево-судинних захворювань у пацієнтів із COVID-19.

ЕПІДЕМІОЛОГІЯ. Вплив серцево-судинних супутніх захворювань на результати COVID-19.

Важливо:

1. Супутні серцево-судинні захворювання часто трапляються в пацієнтів із COVID-19.
2. Наявність ССЗ пов'язана з тяжким перебігом COVID-19 і більш високою смертністю.
3. Фактори ризику серцево-судинних захворювань пов'язані з тяжким перебігом COVID-19 та більш високою смертністю.

SARS-CoV-2 вперше був зареєстрований в Ухані, Китай, 31 грудня 2019 року. Це новий штам коронавірусу, який раніше не був ідентифікований у людей і викликає хворобу COVID-19. Станом на 7 травня 2020 року 3,67 мільйона дали позитивний результат і >250 000 померли. До 22 березня 2021 року в усьому світі було зареєстровано приблизно 124 мільйони випадків та 2,7 мільйона смертей.

Наразі пік другої хвилі, імовірно, закінчився в багатьох європейських країнах; однак політичні заходи залишаються суворими, і є побоювання, що в деяких європейських країнах починається третя хвиля, що призведе до нових обмежень. Програми вакцинації зараз діють по всій Європі, але впровадження було складним через затримки в доступі до запасів вакцин. Звіти про ситуацію з пандемією COVID-19 поширює Всесвітня організація охорони здоров'я на своєму вебсайті.

Численні дослідження продемонстрували, що коморбідне ССЗ пов'язане з більш важким перебігом і вищою смертністю від COVID-19.

Застійна СН була ідентифікована як фактор ризику більш важкого перебігу та збільшення смертності, а також як можливий наслідок COVID-19.

Фактори ризику ССЗ, пов'язані з вищим ризиком важкого перебігу та вищої смертності:

1. Цукровий діабет і COVID-19 пов'язані різними способами. Імовірно, COVID-19 посилює прояви гіперглікемії в людей із цукровим діабетом. Підвищена тяжкість та вищі показники смертності від COVID-19 також спостерігаються в пацієнтів з ожирінням.
2. Хронічна хвороба нирок є ще одним супутнім захворюванням, яке пов'язане з більш важким перебігом COVID-19. Знижена клубочкова фільтрація була пов'язана з більшим коефіцієнтом ризику смертності від COVID-19.
3. Гіпертензія є однією з найпоширеніших причин захворюваності серед пацієнтів із COVID-19. У низці метааналізів зроблено висновки, що наявність гіпертензії значно збільшує шанси на важкий перебіг COVID-19 або смертність.
4. Видається, що етнічна приналежність пов'язана зі сприйнятливістю та наслідками COVID-19. Дані з Великобританії показують, що одна третина пацієнтів, госпіталізованих

до відділення реанімації через COVID-19, були представниками етнічних меншин, таких як вихідці з Південної Азії та чорношкірі. Звіти зі США засвідчують те саме повідомлення про те, що групи етнічних меншин, такі як афроамериканці, також непропорційно постраждали від COVID-19.

5. *Смертність випадків найвища в старших вікових групах.* Метааналіз, що включає 611 583 пацієнтів, підкреслив детермінантний вплив віку на смертність. Найвища смертність спостерігається в пацієнтів у віці ≥ 80 років, у яких смертність була в 6 разів вищою, ніж у молодших пацієнтів. Це підкреслює той факт, що збільшення віку є домінуючим фактором ризику тяжкого перебігу COVID-19. Багато-національний когортний аналіз дасть більше уявлень про поширеність та ризик серцево-судинних супутніх захворювань при COVID-19.

Існує кілька потенційних механізмів, які пояснюють, чому перебіг захворювання є більш важким у пацієнтів з основними факторами ризику ССЗ.

Серцево-судинні прояви та клінічний перебіг COVID-19. Важливо:

1. *COVID-19 має схожі серцеві прояви з попередніми спалахами інших коронавірусів.*
2. *Кардіальні прояви асоціюються з гіршими результатами COVID-19.*
3. *Довгострокові прояви COVID-19 невідомі, тому необхідне ретельне спостереження.*

Імовірно, COVID-19 має схожі кардіальні прояви з попередніми спалахами інших коронавірусів. Зміни, що виявлялись під час госпіталізації в госпіталізованих пацієнтів із COVID-19, часто свідчили про пошкодження міокарда. Як правило, пацієнти з ознаками пошкодження старші та мають більше серцево-судинних супутніх захворювань і факторів ризику. Підвищений рівень тропоніну пов'язаний із більшою потребою в підтримці штучної вентиляції легень і більш високою внутрішньолікарняною смертністю. Існують численні потенційні зв'язки між системною вірусною інфекцією та гострими коронарними ішемічними синдромами. Є деякі докази того, що активний COVID-19 підвищує ризик гострого інфаркту міокарда (ІМ) та ішемічного інсульту. Дестабілізація бляшок та дисбаланс попиту й пропозиції є механізмами, за допомогою яких COVID-19 може спровокувати гострі коронарні синдроми (ГКС). Численні дослідження показали, що багато пацієнтів із ГКС не отримували медичної допомоги та госпіталізації під час першої хвилі пандемії, імовірно, через страх зараження COVID-19. Отже, частку раптових і незрозумілих смертей вдома в пацієнтів із підозрою на COVID-19 можна пояснити типом 3 ІМ.

Численні повідомлення свідчили про наявність гострого міокардиту під час симптоматичного

COVID-19, але точна частота захворюваності все ще невідома.

Проспективне дослідження в Німеччині містило результати магнітно-резонансної томографії серця (CMR) у 100 пацієнтів, які одужали від COVID-19. Дослідження засвідчило, що 60% пацієнтів мали тривале запалення міокарда.

Аритмії є поширеним проявом ССЗ у пацієнтів із COVID-19. Брадіаритмії, характерні для COVID-19, не описані. Дані щодо частоти злоякісних аритмій, таких як шлуночкова тахікардія (ШТ) та фібриляція передсердь (ФП), у пацієнтів із COVID-19 все ще обмежені. Невеликі клінічні дослідження оцінюють частоту ФП із новою появою від 3,6 до 6,7% у пацієнтів із COVID-19. У дослідженні датського національного реєстру опубліковано, що діагноз ФП із новою появою був на 47% нижчим протягом перших 3 тижнів національного карантину порівняно з тим самим періодом попереднього року, можливо, з тих самих причин, що призвели до зменшення кількості госпіталізацій із приводу ГКС.

Ранні дослідження в Китаї продемонстрували, що декомпенсація СН була одним із найпоширеніших ускладнень COVID-19. Серцева недостатність і COVID-19 можуть бути пов'язані через пряму вірусну інфільтрацію, запалення або фіброз серця. Підвищені метаболічні потреби COVID-19 також можуть демаскувати субклінічну СН або загострювати вже існуючу СН. Підвищення рівня натрійуретичного пептиду типу В (BNP) у сироватці крові було пов'язано зі суттєвим збільшенням шансів смертності. Метааналіз показав, що СН була ускладненням в 11,5% випадків COVID-19 пацієнтів.

Венозна тромбоемболічна хвороба все більше визнається як ключовий фактор швидкого погіршення стану госпіталізованих пацієнтів із тяжким перебігом COVID-19. У кількох менших дослідженнях повідомлялося про частоту тромбоемболічних явищ від 25 до 31%.

Узгоджене порівняння між 150 пацієнтами з гострим респіраторним дистрес-синдромом (ГРДС) COVID-19 і 145 пацієнтами з ГРДС без COVID-19 дійшло висновку, що венозні тромбоемболічні події, особливо легенева тромбоемболія, були значно більш поширеними в пацієнтів із ГРДС COVID-19. Звіти також продемонстрували зв'язок між запальними та протромботичними маркерами, а також із венозною тромбоемболією та смертністю.

Наявність гострого ураження серця, судинної дисфункції та тромбозу в пацієнтів із COVID-19 викликає важливі питання щодо потенційних довгострокових серцево-судинних наслідків. На сьогодні залишається незрозумілим, чи призводить COVID-19 до стійкого ураження міокарда та/або чи пов'язаний він із підвищеним довгостроковим

ризиком розвитку ішемічної хвороби серця й СН. Розширене (серцеве) спостереження за пацієнтами з COVID-19 необхідне для пом'якшення потенційних довгострокових несприятливих наслідків для фізичного та психічного здоров'я.

Багатоетнічні довготривалі поздовжні обсерваційні дослідження будуть мати вирішальне значення для з'ясування тривалості та тяжкості наслідків для здоров'я, пов'язаних із COVID-19.

ПАТОФІЗІОЛОГІЯ. Механізм захворювання у зв'язку із серцево-судинною системою. Важливо:

1. Патобіологія коронавірусної інфекції включає зв'язування SARS-CoV-2 з рецептором ангіотензинперетворюючого ферменту 2 (ACE2) господаря для опосередкування проникнення в клітини. ACE2 експресується в легенях, серці та судинах.
2. ССЗ, пов'язане з COVID-19, імовірно, пов'язане з порушенням регуляції системи ACE/ACE2 через інфекцію SARS-CoV-2 та супутні захворювання, такі як гіпертензія.
3. SARS-CoV-2 безпосередньо інфікує кардіоміоцити людини (нативні та індуковані плюрипотентні стовбурові клітини), залежні від ACE2 та катепсину. Ці ефекти можна пригнічувати противірусним препаратом ремдесивір.
4. Коморбідність ССЗ при COVID-19 може бути первинною або вторинною через гостре ураження легень, що призводить до збільшення навантаження на серце (особливо актуально при СН).
5. Інші молекули, такі як нейропілін-1, можуть сприяти проникненню в клітини SARS-CoV-2 і інфекційності, хоча значення цього процесу для ССЗ невідомо.
6. Цитокіновий шторм, що виникає внаслідок дисбалансу активації Т-клітин із порушенням вивільнення інтерлейкіну (IL)-6, IL-17 та інших цитокінів, може сприяти ССЗ при COVID-19. Націлювання на IL-6 проходить терапевтичні випробування.
7. Активація імунної системи разом із змінами імунного метаболізму може призвести до нестабільності бляшок, що сприяє розвитку гострих коронарних подій.

COVID-19 насамперед є респіраторним захворюванням, але в багатьох пацієнтів також є ССЗ, такі як гіпертензія та ожиріння, гостре ураження міокарда і міокардит. Це може бути вторинним щодо захворювання легень, оскільки гостре ураження легень само по собі призводить до збільшення навантаження на серце і може бути проблематичним, особливо в пацієнтів із уже наявною СН. Коронавірусна інфекція також може бути основним проявом, враховуючи важливу (пато)фізіологічну роль ренін-ангіотензинової системи (RAS)/ACE2 в системі CV і той факт, що

ACE2 експресується в серці людини, судинних клітинах і перичитах. Дослідження *in vitro* продемонстрували, що SARS-CoV-2 безпосередньо інфікує індуковані людиною плюрипотентні кардіоміоцити, отримані від стовбурових клітин, залежно від ACE2 і катепсину. Ці ефекти можуть бути пригнічені противірусним препаратом ремдесивір. Важливо зазначити, що, хоча ремдесивір біологічно здатний інгібувати вплив кардіоміоцитів *in vitro*, він не покращує загальну смертність, початок штучної вентиляції легень (ШВЛ) або тривалість перебування в стаціонарі.

SARS-CoV-2-індуковані шляхи в кардіоміоцитах пов'язані з вірусною відповіддю й передачею запальних сигналів інтерфероном, апоптозом та окислювальним стресом.

SARS-CoV-2 закріплюється на трансмембранному ангіотензинперетворюючому ферменті 2 для проникнення в клітини господаря, включаючи пневмоцити 2-го типу, макрофаги, ендотеліальні клітини, перичити та серцеві міоцити, що призводить до запалення та поліорганної недостатності. Зокрема, інфікування ендотеліальних клітин або перичитів може призвести до серйозної мікросудинної та макросудинної дисфункції. Крім того, у поєднанні з імунною надмірною реактивністю це може потенційно дестабілізувати атеросклеротичні бляшки та пояснити розвиток гострого коронарного синдрому.

Інфекція дихальних шляхів, особливо пневмоцитів типу 2, тяжким гострим респіраторним синдромом коронавірусу 2 проявляється прогресуванням системного запалення та гіперактивацією імунних клітин, що призводить до «цитокінового шторму», що, у свою чергу, викликає підвищення рівня цитокінів, таких як IL-6, IL-7, IL-22 та CXCL10.

Згодом, можливо, що активовані Т-клітини та макрофаги можуть проникнути в інфікований міокард, що призведе до розвитку фульмінантного міокардиту та тяжкого ураження серця. Цей процес може бути додатково посилений цитокіновим штормом. Аналогічно, вірусна інвазія може спричинити пошкодження кардіоміоцитів, безпосередньо призводячи до дисфункції міокарда та сприяючи розвитку аритмії.

Взаємозв'язок між гіпертензією, АПФ2 та COVID-19. Попередні дослідження не коригувалися за віком, але коли вік враховували в останніх дослідженнях, гіпертензія була пов'язана з більш високим ризиком у віці до 70 років і меншим ризиком у пацієнтів, старших за 70 років. Причини зворотного зв'язку в пацієнтів старшого віку невідомі, але можуть бути пов'язані зі зниженням поширеності ожиріння в старших вікових групах і зворотними причинно-наслідковими зв'язками, тобто втрата маси тіла або недостатня маса тіла в літніх людей часто асоціюється зі значним

основним захворюванням. Попередні дослідники припускали, що лікування гіпертензії інгібіторами RAS може впливати на зв'язування SARS-CoV-2 з ACE2, що сприяє розвитку захворювання.

Надзвичайно частий кластер гіпертонії з ожирінням свідчить про те, що ожиріння, а саме центральне ожиріння, може бути резервуаром для вірусної реплікації, активації імунітету та посилення цитокінів, що призводить до більш важкого захворювання COVID-19. Це ґрунтується на деяких експериментальних висновках про те, що інгібітори RAS викликають компенсаторне підвищення рівня ACE2 в тканинах і що інгібітори АПФ або блокатори ангіотензинових рецепторів (БРА) можуть бути шкідливими для пацієнтів, які зазнали впливу SARS-CoV-2.

Проте важливо підкреслити, що немає чітких доказів того, що використання ІАПФ або БРА призводить до посилення регуляції АПФ2 в тканинах людини. Наявні дані із зразків крові свідчать про відсутність зв'язку між циркулюючими рівнями ACE2 та використанням антагоністів системи ренін-ангіотензин-альдостерон. Подібні результати були виявлені в нирках людини, де підвищена експресія ACE2 була пов'язана з віком, але не з гіпертензією або антигіпертензивною терапією. Також виявляється, що в експериментальних моделях БРА можуть мати потенційно захисний вплив. У недавньому дослідженні, проведеному на великій кількості нирок людини, ні гіпертензія, ні антигіпертензивне лікування не змінювали експресію ключового вхідного рецептора для SARS-CoV-2, що, крім того, свідчить, що ACE2, найімовірніше, є нефропротекторним, але демонструє збільшення, пов'язане з віком. Популяційне дослідження «випадок-контроль» у регіоні Ломбардія в Італії за участю 6272 пацієнтів, інфікованих SARS-CoV-2, не продемонструвало жодних доказів того, що ІАПФ або БРА впливають на ризик COVID-19, тоді як дослідження в Ухані продемонструвало, що в 1128 госпіталізованих пацієнтів використання ІАПФ/АРБ було також не пов'язано з підвищеним ризиком COVID-19 або серйозними ускладненнями чи смертями від COVID-19. Зовсім нещодавно ретроспективний аналіз, проведений у 1584 госпіталізованих пацієнтів із COVID-19, показав, що припинення прийому ІАПФ, БРА або β -блокаторів було пов'язано з підвищеним ризиком смерті, тоді як припинення прийому блокаторів кальцієвих каналів і діуретиків — ні. Це підтверджує попередні вказівки, у яких зазначалося, що пацієнти, які приймають ІАПФ або БРА, не повинні припиняти лікування.

Гостра травма серця та міокардит при COVID-19. Механізми ураження міокарда, спричиненого SARS-CoV-2, залишаються нез'ясованими, але частково можуть бути пов'язані з прямим впливом SARS-CoV-2 на серцеві міоцити або

через посилення АПФ2 в серці та коронарних судинах. Дихальна недостатність і гіпоксія при COVID-19 також можуть викликати пошкодження міокарда, а імунні механізми запалення міокарда можуть бути особливо важливими. Наприклад, ураження серця призводить до активації вродженої імунної відповіді з вивільненням прозапальних цитокінів, а також до активації адаптивних механізмів автоімунного типу через молекулярну мімікрію.

Остаточний діагноз міокардиту повинен базуватися на біопсії ендоміокарда або розтині з використанням встановлених гістологічних та імуногістохімічних критеріїв. Хоча наявність вірусу була продемонстрована в серці пацієнтів, які померли від COVID-19, критерії ендоміокардальної біопсії для міокардиту з класичними типами гострого лімфоцитарного міокардиту або лімфоцитарної запальної кардіоміопатії ще потрібно переконливо продемонструвати. Таким чином, міокардит є рідкісним ускладненням під час інфекції SARS-CoV-2.

Порушення регуляції імунної системи та серцево-судинні захворювання при COVID-19. Запальні механізми та активація імунних реакцій лежать в основі широкого спектра серцево-судинних захворювань, включаючи атеросклероз, СН та гіпертензію.

Зміна проникності судин може призвести до некардіогенного набряку легенів і сприяє ГРДС, а також поліорганній дисфункції. IL-6 є клінічним предиктором смертності від COVID-19. Нарешті, було показано, що гіпертензія пов'язана із циркулюючими лімфоцитами в пацієнтів і дисфункцією Т-клітин CD8 із розвитком ССЗ. Вважається, що ожиріння відіграє ключову роль у посиленні запальної відповіді та в імунній дисрегуляції. CD8 Т-клітини є опорою противірусного імунітету.

СТРАТЕГІЇ ДІАГНОСТИКИ SARS-COV-2. Важливо:

1. *Діагностика COVID-19 ґрунтується на комбінації епідеміологічних критеріїв (контакт протягом інкубаційного періоду), наявності клінічних симптомів, а також лабораторних тестів (тести ампліфікації нуклеїнової кислоти (NAATs)) та клінічних візуалізаційних тестів.*
2. *Тести ампліфікації нуклеїнових кислот є ключовими діагностичними тестами, які використовуються у всьому світі.*
3. *Якість забору зразків (глибокий мазок із носа) та транспортування (час) до лабораторій є надзвичайно важливими, щоб уникнути хибнонегативних результатів тесту на нуклеїнову кислоту.*
4. *Широке тестування виявилось ефективним на етапі стримування епідемії.*
5. *Тестування слід проводити якомога швидше всім особам із симптомами та контактним*

- особам із позитивним тестом, щоб забезпечити ефективну ізоляцію.
6. Зараз широко використовуються антитіла до SARS-CoV-2 IgM і IgG, а також імуноферментні тести на основі антигена SARS-CoV-2, але вони потребують подальшого розвитку.
 7. Швидкі тести на антиген можуть сприяти загальному тестуванню на COVID-19, але їх чутливість, як правило, нижча, ніж до RT-PCR, і найкраще їх виконувати у випадках із високим вірусним навантаженням.
 8. Комп'ютерна томографія легень (КТ) може використовуватися як діагностичний тест на COVID-19.

Усі суб'єкти із симптомами COVID-19 повинні бути обстежені одразу після появи симптомів, щоб ідентифікувати та ізолювати людей із позитивним тестом. Ефективне тестування також дозволяє вчасно відстежувати контакти. При безпосередніх контактах тестування слід розглядати незалежно від симптомів.

Європейський центр профілактики та контролю захворювань також рекомендує, щоб весь медичний персонал і пацієнти проходили комплексне та періодичне тестування, а пацієнтів, які надходять на звичайні процедури CV та госпіталізацію, слід тестувати до (або під час) госпіталізації.

Хоча виділення самого вірусу за допомогою електронної мікроскопії було б найбільш конкретною діагностикою, для цього потрібні засоби біобезпеки 3-го рівня, які відсутні в більшості закладів охорони здоров'я.

Тести на виявлення антитіл і антигенів у сироватці крові були б найпростішими та найшвидшими, але вони ще не підтверджені, і може бути перехресна реактивність з іншими коронавірусами, особливо коронавірусом SARS. Крім того, антитіла не можна виміряти на початковій фазі інфекції. Тому полімеразна ланцюгова реакція (ПЛР) у режимі реального часу залишається найкориснішим лабораторним діагностичним тестом на COVID-19 у всьому світі.

Оптимальним матеріалом для дослідження є мазки з носа, а не з глотки. Для отримання достатньо глибокого мазка зразок повинен брати досвідчений і навчений персонал. Згідно з порівняльним дослідженням із використанням КТ легенів як порівняння, чутливість мазка з носоглотки може бути обмежена до 60-70%. Також було зроблено висновок, що тест, імовірно, не змінює клінічні рішення та діагностичні міркування в суб'єктів із попереднім тестом. Це не означає, що такі тести не слід проводити для підтвердження інфекції, але важливо, щоб тест був повторений, якщо є клінічна підозра на інфекцію SARS-CoV-2.

КТ легенів має високу чутливість для діагностики COVID-19 у госпіталізованих пацієнтів, які мають позитивний результат РТ-ПЛР. У дослідженні, проведеному з 6 січня по 6 лютого 2020 року в лікарні Tongji, Ухань, Китай, у популяції з 1014 пацієнтів, при використанні RT-PCR як еталонного, чутливість КТ легенів на COVID-19 становила 97%. Важливо, що 60-93% пацієнтів мали початковий позитивний результат КТ легенів, що відповідає COVID-19, до початкових позитивних результатів RT-PCR.

Виділення нуклеїнової кислоти також є важливим інструментом для підтвердження покращення стану пацієнта, хоча 42% пацієнтів продемонстрували покращення подальшої КТ легень до того, як результати RT-PCR стали негативними. Однак важливо, що виділення нуклеїнової кислоти не завжди відбувається.

Виявлення в крові антитіл IgM або IgG до SARS-CoV-2 може бути корисним для виявлення людей, які раніше перенесли інфекцію SARS-CoV-2, а також пацієнтів із поточною інфекцією, які мали симптоми протягом 3-4 тижнів. Їх використання в гострих ситуаціях обмежене латентністю розвитку антитіл під час інфекції.

Діагностика серцево-судинних захворювань у пацієнтів із COVID-19.

Біль у грудях. Важливо:

1. Біль у грудях і задишка є частими симптомами COVID-19.
2. Хронічні прояви та прояви ГКС можуть бути пов'язані з респіраторними симптомами.

Біль у грудях або відчуття стиснення часто трапляються в пацієнтів з активною формою COVID-19. Зазвичай він погано локалізований і пов'язаний із задишкою через основну пневмонію. Пов'язана глибока гіпоксемія разом із тахікардією може призвести до болю в грудях та змін на електрокардіограмі, що свідчать про ішемію міокарда. Коли біомаркери підвищені в поєднанні зі змінами ЕКГ, можна запропонувати ІМ 2-го типу. Проте пацієнти з ГКС відчувають типові симптоми, пов'язані з ішемією, коли вони хворіють на COVID-19. Наявність COVID-19 може ускладнити диференціальну діагностику, оскільки можуть бути наявними задишка та респіраторні симптоми, які можуть передувати або прискорювати серцеві ознаки й симптоми.

Задишка, кашель і порушення дихання. Важливо:

1. Пацієнти з COVID-19 можуть мати кашель, задишку та ГРДС.

Задишка є одним із типових симптомів COVID-19. З 1099 дорослих стаціонарних та амбулаторних пацієнтів у Китаї 19% мали задишку. Зі збільшенням тяжкості захворювання частка пацієнтів із задишкою значно збільшується (31-55% у госпіталізованих пацієнтів і до 92% пацієнтів, госпіталізованих до відділення реанімації).

Кашель спостерігається в 59,4-81,1% пацієнтів із COVID-19, незалежно від тяжкості захворювання. Частіше спостерігається непродуктивний (сухий) кашель, а мокротиння — у 23,0-33,7%.

Гострий респіраторний дистрес-синдром — це гостре дифузне запальне ураження легень, що призводить до підвищення проникності легневих судин, збільшення маси легенів і втрати аерованої легеневої тканини. Він характеризується двосторонніми двобічними змінами (наприклад, двобічним помутнінням матового скла на КТ) та гіпоксемією, яку неможливо пояснити іншими причинами. Серед 1099 дорослих стаціонарних та амбулаторних пацієнтів у Китаї ГРДС траплявся в 3,4%, але в госпіталізованих пацієнтів показники значно вищі (19,6-41,8%). Середній час від початку захворювання до ГРДС становить 8-12,5 днів. Ризик ГРДС зростає зі старшим віком (≥ 65 років), наявністю супутніх захворювань (гіпертонія, цукровий діабет, ожиріння), нейтрофільї, лімфоцитопенії, підвищених лабораторних маркерів дисфункції органів (наприклад, лактатдегідрогеназа, запалення (С-реактивний білок) і D-димер). Смертність пацієнтів, які лікуються від ГРДС при COVID-19, висока (~50%).

Кардіогенний шок. Важливо:

1. У пацієнтів із COVID-19 із порушенням перфузії органів із ризиком кардіогенного шоку (КШ) (наприклад, великий гострий інфаркт міокарда — ГІМ) сепсис або змішаний шок також слід розглядати як можливу етіологію шоку.
2. Міокардит та гіперзапальний синдром слід розглядати як провокуючі причини КШ.

Рання, точна та швидка діагностика КШ у пацієнтів із підтвердженням або підозрою на COVID-19 є важливою. Точна частота КШ у цих пацієнтів невідома. Середня тривалість між появою симптомів і госпіталізацією до реанімації в тяжкохворих пацієнтів із COVID-19 становила 9-10 днів, що свідчить про поступове погіршення дихання в більшості пацієнтів.

У важкохворих на COVID-19 пацієнтів із ризиком розвитку КШ (наприклад, із великим ГІМ, гострою декомпенсованою СН) та сепсисом слід враховувати змішану етіологію КШ і септичного шоку. Можна оцінити параметри, що дозволяють провести диференціальну діагностику між КШ та септичним шоком, наприклад наявність вазодилатації та значення насичення киснем центральних вен. Крім того, ехокардіографія може бути корисною для диференціації між КШ та септичним шоком, а також для оцінки причини КШ. В окремих випадках, наприклад у пацієнтів із незрозумілими причинами погіршення гемодинаміки, інвазивний гемодинамічний моніторинг через катетер легеневої артерії може надати корисну інформацію.

Належний рівень і тип моніторингу, крім гемодинамічного статусу пацієнта, залежать від наявних місцевих ресурсів. Важливо, що ключові діагностичні тести в пацієнтів із підозрою на КШ, включаючи ЕКГ, приліжкову ехокардіографію та невідкладну коронарографію, повинні бути інтегровані в локальні діагностичні протоколи (за наявності спеціального та/або захищеного обладнання, якщо це можливо), щоб забезпечити як найкращу допомогу, так і мінімальний ризик передачі вірусу іншим пацієнтам та медичним працівникам.

Накопичений клінічний досвід та експериментальні дані засвідчують, що $>7,5\%$ клітин міокарда мають позитивну експресію рецептора ACE278 — мішень, через яку SARS-CoV-2 проникає в клітини людини, що вказує на те, що міокардит ускладнює COVID-19. Цей діагноз слід регулярно розглядати як потенційну причину КШ. Важливо, що гіперзапальний синдром асоціюється з КШ у пацієнтів із бівентрикулярною недостатністю.

Позалікарняна зупинка серця, електрична активність без пульсу, раптова серцева смерть, тахіаритмії та брадіаритмії. Важливо:

1. Усе більше даних у всьому світі показують значне зниження випадків діагностики та лікування серцевих аритмій під час нинішньої пандемії.
2. Симптоми браді- та тахіаритмій не відрізняються від звичайної клінічної картини; однак, враховуючи те, що деякі клінічні прояви COVID-19 збігаються, як широка громадськість, так і медичні працівники повинні бути уважними щодо ознак та симптомів серцевої аритмії.
3. Відбулося збільшення випадків позалікарняної зупинки серця у зв'язку з пандемією COVID-19 та погіршенням її короткострокових наслідків.
4. Внутрішньолікарняна зупинка серця в пацієнтів із COVID-19 в основному є вторинною внаслідок електричної активності без пульсу та/або асистолії.
5. Поява аритмій у стабільних пацієнтів із COVID-19 виявляється нечасто. І навпаки, частота аритмій виявляється вищою в пацієнтів із критичним станом та в пацієнтів із підвищеними маркерами ураження міокарда.

Справжня поширеність та природа аритмій у пацієнтів із COVID-19 залишаються невідомими, оскільки доступні публікації повідомляють про змінні числа, і мало хто розрізняє різні типи.

Дослідження, що оцінюють ритми тяжких хворих на COVID-19 із зупинкою серця в стаціонарі, описують більшість випадків електричної активності без пульсу або асистолії (74-96%) і частоту шлуночкових аритмій від 4 до 13%.

Про синкопе та пресинкопе повідомлялося в 3,7% пацієнтів, госпіталізованих із приводу COVID-19. Загалом брадіаритмія здається нечастою, з поодинокими випадками розвиненої AV-блокади, особливо в пацієнтів із більш запущеними формами захворювання.

Клінічна картина браді- або тахіаритмій у контексті COVID-19 не відрізняється від описаних раніше (наприклад, серцебиття, задишка, запаморочення, біль у грудях, синкопе). Більшість аритмій при COVID-19 можна діагностувати за допомогою комбінації клінічних симптомів та ознак (зокрема, вимірювання частоти серцевих скорочень) й аналізу ЕКГ у разі появи симптомів. Однак пароксизмальні тахі- або брадіаритмії можуть бути невловимими. У цих випадках можна розглянути можливість тривалого або безперервного моніторингу ЕКГ.

Якщо є ресурси, рекомендована базова ЕКГ для всіх пацієнтів, які госпіталізовані з COVID-19, особливо з тяжкими проявами або в яких будуть застосовуватися препарати, що подовжують інтервал QT.

Госпіталізація з приводу пневмонії та час перебування підвищеного подальшого ризику серцево-судинної смерті. Важливо:

1. Пневмонія, грип та ГРВІ асоціюються з помітно підвищеним короткостроковим ризиком подальших серцево-судинних подій.

Потрібна обережність щодо серцево-судинних подій, таких як ГКС, інсульт та венозні тромбоемболічні явища, у короткостроковій перспективі після пневмонії, а також ретельний підхід до управління ризиком в осіб із уже існуючими ССЗ.

Пневмонія та тяжкі інфекції грипу були пов'язані з помітно підвищеним короткостроковим ризиком ІМ та подальшою смертністю, що частіше трапляється серед пацієнтів старшого віку, мешканців будинків престарілих та пацієнтів із СН, ішемічною хворобою, гіпертензією або ожирінням в анамнезі. Крім того, у контексті COVID-19 спостерігається збільшення частоти венозних тромбоемболічних подій, і наразі проводяться кілька рандомізованих досліджень, які оцінюють попереднє терапевтичне лікування антикоагулянтами, та тривала тромбoproфілактика в контексті COVID-19.

Крім того, для епідемій грипу було продемонстровано, що спостерігається постійне зростання коронарних смертей, підтверджених розтином. Фатальні ГІМ та легенева емболія (ТЕ) спостерігалися в короткостроковій перспективі після асоційованого з коронавірусом ГРВІ. Останні дані свідчать про те, що пошкодження міокарда під час COVID-19 — на що вказують підвищені рівні тропоніну — є одним із провісників більш високого ризику серцево-судинних ускладнень та несприятливого клінічного результату.

Електрокардіограма. Важливо:

1. *Ті самі ЕКГ-діагностичні критерії серцевих захворювань застосовуються як у пацієнтів, уражених інфекцією SARS-CoV-2, так і в загальній популяції.*
2. *Пошкодження кардіоміоцитів, які кількісно визначаються концентраціями серцевого тропоніну T/I, і гемодинамічний стрес, кількісно визначений концентраціями BNP і N-кінцевого натрійуретичного пептиду В-типу (NT-proBNP), можуть виникати при COVID-19, як і при інших пневмоніях. Рівень цих біомаркерів корелює з тяжкістю захворювання та смертністю.*

Концентрації серцевого тропоніну T/I і BNP/NT-proBNP слід інтерпретувати як кількісні змінні.

У пацієнтів, госпіталізованих із COVID-19, незначне підвищення концентрації серцевого тропоніну T/I та/або BNP/NT-proBNP, як правило, є наслідком наявного захворювання серця та/або гострої травми/стресу, пов'язаного з COVID-19.

За відсутності типового болю в грудях при стенокардії та/або ішемічних змін на ЕКГ пацієнти з легким підвищенням (наприклад, <2-3 рази вище від верхньої межі норми) не потребують обстеження та/або лікування інфаркту міокарда 1-го типу (ІМТ1).

У пацієнтів із COVID-19, як і у пацієнтів з іншими пневмоніями, пропонується вимірювати концентрацію серцевого тропоніну T/I, якщо діагноз ІМТ1 розглядається за клінічними ознаками або при вперше виниклій дисфункції ЛШ. Незалежно від діагнозу моніторинг серцевого тропоніну T/I потенційно може допомогти з метою прогнозування та стратифікації ризику.

D-димер кількісно визначає активоване згортання, головну особливість COVID-19. Через роль ендотеліїту та венозної тромбоемболії (ВТЕ) у COVID-19 серійні вимірювання D-димеру, можливо, можуть допомогти лікарям у виборі пацієнтів для візуалізації ВТЕ та/або можливого застосування доз антикоагулянтів, вищих за профілактичні. Ті самі ЕКГ-діагностичні критерії серцевих захворювань застосовуються як у пацієнтів, уражених інфекцією SARS-CoV-2, так і в загальній популяції.

Біомаркери. Підвищення рівня біомаркера, що свідчить про серцево-судинні захворювання в пацієнтів із COVID-19.

Тропонін серця T/I. COVID-19 — це вірусна пневмонія, яка може призвести до тяжкого системного запалення та ГРДС, і обидва стани мають глибокий вплив на серце. Як кількісний маркер ураження кардіоміоцитів концентрації серцевого тропоніну T/I у пацієнта з COVID-19 слід розглядати як комбінацію наявності/поширеності вже існуючого серцевого захворювання та/або гострої травми, пов'язаної з COVID-19.

Когортні дослідження пацієнтів, госпіталізованих із COVID-19, показали, що в 5-40% пацієнтів було підвищення більше як за верхню межу норми серцевого тропоніну, і цей висновок був більш поширеним у пацієнтів, госпіталізованих до відділення реанімації, та серед тих, хто помер. Концентрації залишилися в нормі в більшості тих, хто вижив. У тих, хто не вижив, рівень тропоніну прогресивно зростав паралельно з тяжкістю COVID-19 і розвитком ГРДС.

Часові зміни концентрації високочутливого серцевого тропоніну I від початку захворювання в пацієнтів, госпіталізованих із COVID-19. Відмінності між тими, хто вижив і не вижив, були суттєвими для всіх показаних моментів часу. Помірне підвищення концентрації серцевого тропоніну T/I (наприклад, <2-3 рази від більше верхньої межі норми), особливо в літніх пацієнтів із наявними серцевими захворюваннями, не потребує обстеження або лікування IMT1, якщо останнє не супроводжується стенокардією, болем у грудях та/або змінами ЕКГ. Такі незначні підвищення загалом добре пояснюються поєднанням можливого вже існуючого захворювання серця та/або гострої травми, пов'язаної з COVID-19.

У некритичних пацієнтів із COVID-19 незначне підвищення (тобто до трьох разів вище від більше верхньої межі норми) загалом добре пояснюється поєднанням можливого попереднього захворювання серця та гострого ураження кардіоміоцитів, пов'язаного з COVID-19. Ще більші концентрації вказують на наявність специфічного гострого серцевого захворювання, такого як IM 1, міокардит або синдром Такоцубо.

Значне підвищення концентрації серцевого тропоніну T/I (тобто >5 разів вище від більше верхньої межі норми) може свідчити про наявність шоку як частини COVID-19, тяжкої дихальної недостатності, тахікардії, системної гіпоксемії, міокардиту, синдрому Такоцубо або IMT1, спровокованого COVID-19. За відсутності симптомів або змін ЕКГ, що вказують на IM 1, слід розглянути ехокардіографію для оцінки глобальної та регіональної функції ЛШ. Пацієнтів із симптомами та змінами ЕКГ, які свідчать про IMT1, слід лікувати відповідно до рекомендацій ESC незалежно від статусу COVID-19.

Натрійуретичний пептид В-типу/Н-кінцевий натрійуретичний пептид В-типу. Натрійуретичний пептид В-типу/NT-proBNP як кількісні біомаркери гемодинамічного стресу міокарда та СН часто підвищуються в пацієнтів із тяжкими запальними та/або респіраторними захворюваннями. Досвід лікування пацієнтів із COVID-19 обмежений. Дуже ймовірно, що досвід інших пневмоній можна екстраполювати на COVID-19.

Як кількісні маркери гемодинамічного стресу та СН концентрації BNP/NT-proBNP у пацієнта

з COVID-19 слід розглядати як комбінацію наявності/розширеності наявного серцевого захворювання та/або гострого гемодинамічного стресу, пов'язаного з COVID-19. Принаймні до певної міри вивільнення BNP/NT-proBNP, імовірно, пов'язане із ступенем гемодинамічного стресу правого шлуночка (ПШ).

D-димер. D-димер утворюється в результаті розщеплення мономерів фібрину протромбіном і вказує на наявність утворення тромбіну або відображає неспецифічну реакцію гострої фази на інфекцію чи запалення. D-димер також може вказувати на наявність дисемінованого внутрішньосудинного згортання, пов'язаного з шоком. Спокусливо припустити, що маркери активованого згортання або порушення фібринолізу можуть сприяти гострому пошкодженню міокарда, зрештою також впливаючи на коронарні капіляри.

Таким чином, маркери гемостазу, включаючи активований частковий тромбoplastиновий час, протромбіновий час, продукти розпаду фібрину та D-димер, можна контролювати регулярно. Зокрема, підвищення D-димеру асоціюється з поганим результатом. Хоча D-димер має нижчу специфічність для діагностики гострої ТЕЛА, 32-53% пацієнтів все ще мають нормальний D-димер, і переважна більшість має D-димер <1000 нг/мл.

Потенційні механізми, що лежать в основі підвищення рівня біомаркерів. Потенційні механізми, що лежать в основі пошкодження міокарда у хворих на COVID-19, до кінця не вивчені. Однак, відповідно до інших важких запальних та/або респіраторних захворювань, найімовірніше, причиною є пряме («некоронарне») пошкодження міокарда. Альтернативними причинами є міокардит, септичний шок, тахікардія, тяжка дихальна недостатність, системна гіпоксемія, синдром Такоцубо або T1MI, спровоковані COVID-19. Пряме ураження міокарда, опосередковане через ACE2, цитокіновий шторм, або спричинений гіпоксією надмірний внутрішньоклітинний кальцій, що призводить до апоптозу серцевих міоцитів, пропонуються як альтернативні механізми.

Які біомаркери слід виміряти і коли? Як і в пацієнтів без COVID-19, концентрацію серцевого тропоніну T/I слід вимірювати щоразу, коли за клінічними ознаками є підозра на IM. У пацієнтів із COVID-19 діагностичні алгоритми для швидкого виключення та/або виключення IM у пацієнтів із гострим дискомфортом у грудях, наприклад алгоритм високочутливого серцевого тропоніну (hs-cTn) T/I 0/1-h, можуть забезпечувати порівняння характеристики, як і в інших складних підгрупах із вищими вихідними концентраціями, наприклад у літніх людей і пацієнтів із нирковою дисфункцією: дуже висока безпека для виключення і висока точність для введення, але знижена

ефективність із більшим відсотком пацієнтів, які залишаються в зоні спостереження. Детальна клінічна оцінка, включаючи характеристики болю в грудях, оцінка тяжкості COVID-19, вимірювання hs-cTn T/I через 3 години та візуалізація серця, зокрема ехокардіографія, є ключовими елементами для ідентифікації ІМ у цій гетерогенній підгрупі.

Аналогічно, BNP/NT-proBNP слід вимірювати щоразу, коли за клінічними ознаками є підозра на СН. У пацієнтів, які не є критично хворими, граничні значення правила для СН зберігають високу позитивну прогностичну цінність навіть у пацієнтів із пневмонією. На відміну від цього, рекомендовані нині обмеження не слід застосовувати в пацієнтів із критичним станом, оскільки більшість пацієнтів із критичним станом мають значне підвищення BNP/NT-proBNP.

З'являється все більше доказів того, що серцевий тропонін T/I, можливо, також слід вимірювати як прогностичний маркер у пацієнтів із COVID-19. Сильний і послідовний зв'язок зі смертністю, який спостерігається в наявних на сьогодні звітах про пацієнтів, госпіталізованих із COVID-19, з доказами, що свідчать про серцевий тропонін T/I навіть як незалежний предиктор смертності, слід розглядати на користь цього підходу. Крім того, було запропоновано структуроване використання серцевих тропонінів для полегшення категоризації стадій і початкового сортування, а також стратифікації ризику в стаціонарі. З іншого боку, більш консервативний підхід також може бути доречним. По-перше, серцевий тропонін T/I, інші зазвичай доступні клінічні та лабораторні параметри також виявилися сильними провісниками смерті від COVID-19, включаючи старший вік, більш високу оцінку послідовної органної недостатності, D-димер, IL-6 та кількість лімфоцитів. Незрозуміло, якою мірою серцевий тропонін T/I забезпечує додаткову цінність для повної моделі. По-друге, існує невеликий ризик невідповідних діагностичних та терапевтичних втручань на основі концентрації серцевого тропоніну T/I, виміряного з прогностичними цілями. По-третє, у пацієнтів із COVID-19, а також з іншими пневмоніями чи з ГРЗП на сьогодні жодне специфічне терапевтичне втручання не може бути виправданим на основі використання серцевого тропоніну T/I як прогностичного маркера.

Неінвазивне зображення. Важливо:

1. Не проводьте рутинну візуалізацію серця пацієнтам із підозрою або підтвердженням COVID-19.
2. Пацієнти з позитивними та негативними COVID-19 не повинні перетинатися в зоні очікування/зоні сканера тощо.
3. Запобігайте зараженню від пацієнтів до інших пацієнтів, до зображень та обладнання для обробки зображень.

4. Виконуйте дослідження зображень у пацієнтів із підозрою або підтвердженням COVID-19, лише якщо результати можуть вплинути на лікування.
5. Повторно оцініть, яка методика візуалізації найкраща для ваших пацієнтів як із точки зору діагностичної ефективності, так і інфекційного ризику для навколишнього середовища.
6. Протоколи візуалізації повинні бути якомога коротшими.

Пацієнтам із підозрою або підтвердженням захворюванням на COVID-19 не слід проводити нетермінову або планову візуалізацію серця. Відповідно, нетермінові або планові обстеження слід відкласти до тих пір, поки не стане відомо, що пацієнт вільний від інфекції SARS-CoV-2.

Трансторакальна та черезстравохідна ехокардіографія. Важливо:

1. Уникайте виконання трансторакальної, черезстравохідної та стрес-ехокардіограм у пацієнтів, у яких результати тесту навряд чи змінять стратегію лікування.
2. У пацієнтів, інфікованих COVID-19, ехокардіограму слід виконувати, зосереджуючись виключно на отриманні зображень, необхідних для відповіді на клінічне запитання, щоб зменшити контакт пацієнта з апаратом і медичним працівником, який проводить тест.
3. Ультразвукове дослідження, орієнтоване на надання медичної допомоги (POCUS), сфокусоване ультразвукове дослідження серця (FoCUS) та ехокардіографія реанімаційного відділу, що проводиться біля ліжка, є ефективними варіантами скрінінгу серцево-судинних ускладнень COVID-19.

У пацієнтів, інфікованих COVID-19, ехокардіографія має бути зосереджена виключно на отриманні зображень, необхідних для відповіді на клінічне запитання, щоб зменшити контакт пацієнта з апаратом і лікарем.

Комп'ютерна томографія. Важливо:

1. КТ серцево-судинної системи слід проводити госпіталізованим пацієнтам лише за показаннями, при яких результати візуалізації можуть вплинути на лікування.
2. Коронарна комп'ютерна томографія може бути кращим неінвазивним методом візуалізації для діагностики ІХС.
3. Пацієнтам із респіраторним дистресом рекомендується КТ грудної клітки для оцінки особливостей візуалізації, типових для COVID-19.
4. Перевірте функцію нирок, коли показаний контраст.

КТ серця слід проводити, коли є потенційний вплив на клінічне лікування, включаючи

оцінку симптоматичної підозри на ІХС, гострої симптоматичної дисфункції серцевого клапана, дисфункції допоміжного пристрою ЛШ, ТЕЛА та термінового структурного втручання.

Тестування з фізичними вправами. Важливо:

1. Під час фізичних навантажень ризик поширення вірусу підвищується через більшу кількість аерозолів та крапель.
2. Слід уникати тестування з фізичним навантаженням пацієнтам із підозрою на COVID-19 або з позитивним результатом.

Тестування з фізичними навантаженнями слід відкладати, коли це можливо, для кожного пацієнта в зонах епідемії COVID-19, а перевагу слід віддавати альтернативним методам діагностики.

Висновки

Проведений аналіз Рекомендацій засвідчує те, що людство загалом та медична спільнота зокрема зіткнулись із неординарною ситуацією, яка є викликом системам охорони здоров'я в усьому світі. І хоча найбільш частим проявом COVID-19 є

ураження дихальної системи, цій патології притаманний широкий спектр уражень серцево-судинної системи, проявами яких є висока активність запального процесу та тромботичні ураження, які, у свою чергу, призводять до поліорганної патології.

Подальші дослідження засвідчують закономірну еволюційність процесу, коли представників світової наукової спільноти не дивує поява нової мутації вірусу, який потребує інших підходів. Це яскраво доводить своєю появою видозмінений вірус із назвою «омікрон». Отримані нові дані, які будуть базуватись на результатах багатоцентрових досліджень, значно доповнять наявну інформацію, а деколи, можливо, навіть і змінять підходи до діагностики та лікування.

Однак проведений аналіз містить важливу інформацію, яка в нинішніх умовах є і залишається важливою для розуміння патогенезу, діагностики та терапії всього спектра клінічних проявів у пацієнтів із коморбідним ураженням серцево-судинної системи.

Список використаної літератури

1. European Society of Cardiology guidance for the diagnosis and management of cardiovascular disease during the COVID-19 pandemic: part 1 — epidemiology, pathophysiology, and diagnosis. The Task Force for the management of COVID-19 of the European Society of Cardiology Received 23 April 2021; revised 8 July 2021; editorial decision 10 September 2021; accepted 13 September 2021. Режим доступу: <https://academic.oup.com/eurheartj/advance-article/doi/10.1093/eurheartj/ehab696/6429144>.
2. Alhagbani T. Acute myocarditis associated with novel Middle east respiratory syndrome coronavirus. *Ann Saudi Med.* 2016;36:78-80.
3. Arentz M, Yim E, Klaff L, et al. Characteristics and Outcomes of 21 Critically Ill Patients With COVID-19 in Washington State. *JAMA.* Published online March 19, 2020. doi:10.1001/jama.2020.4326.
4. Choi AD, Abbara S, Branch KR, Feuchtnner GM, Ghoshhajra B, Nieman K, Pontone G, Villines TC, Williams MC, Blankstein R. Society of Cardiovascular Computed Tomography Guidance for Use of Cardiac Computed Tomography Amidst the COVID-19 Pandemic. *Journal of Cardiovascular Computed Tomography.* <https://doi.org/10.1016/j.jcct.2020.03.002>
5. Darlington MR. Hypoprothrombinemia during concomitant therapy with warfarin and saquinavir. *Ann Pharmacother.* 1997;31:647.
6. Elkind MS, Harrington RA, Benjamin EJ. Role of the American Heart Association in the Global COVID-19 Pandemic. Originally published 17 Mar 2020. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.046749>
7. Gao Y. Diagnostic Utility of Clinical Laboratory Data Determinations for Patients with the Severe COVID19. *J Med Virol.* 2020 Mar 17. doi: 10.1002/jmv.25770.
8. Grasselli G. Critical Care Utilization for the COVID-19 Outbreak in Lombardy, Italy. *JAMA.* Published Online 13.03.2020, DOI:10.1001/jama.2020.4031.
9. Li, B, Yang, J, Zhao, F. et al. Prevalence and impact of cardiovascular metabolic diseases on COVID-19 in China. *Clin Res Cardiol.* 2020. <https://doi.org/10.1007/s00392-020-01626-9>; <https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs00392-020-01626-9> 34
10. Liu K, Fang YY, Deng Y et al. Clinical characteristics of novel coronavirus cases in tertiary hospitals in Hubei Province. *Chin Med J (Engl).* 2020. Feb 7. doi: 10.1097/CM9.0000000000000744.
11. Liu Y, Yang Y, Zhang C et al. Clinical and biochemical indexes from 2019-nCoV infected patients linked to viral loads and lung injury. *Sci China Life Sci* 2020;63:364-374.
12. Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and important lessons from the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) outbreak in China: summary of a report of 72 314 cases from the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA.* Published online February 24, 2020. doi: 10.1001/jama.2020.2648. <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2762130>
13. Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and important lessons from the coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak in China: summary of a report of 72 314 cases from the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA.* 2020. Published online 24.02.2020, DOI:10.1001/jama.2020.2648.

Надійшла до редакції 10.12.2021 р.

SUMMARY OF THE EUROPEAN SOCIETY OF CARDIOLOGY GUIDANCE FOR THE DIAGNOSIS AND MANAGEMENT OF CARDIOVASCULAR DISEASE DURING THE COVID-19 PANDEMIC: PART 1 — EPIDEMIOLOGY, PATHOPHYSIOLOGY, AND DIAGNOSIS

I.P. Katerenchuk

Abstract. The article provides an overview of the keypoints of the European Society of Cardiology guidance for the diagnosis and management of cardiovascular disease during the COVID-19 pandemic (2021). Issues of epidemiology, pathogenesis and diagnosis of CVD are covered. The importance of innovations for practitioners is analyzed, the main directions of realization of the keypoints in everyday clinical practice by doctors of different specialties are determined.

Keywords: coronavirus infection, cardiovascular diseases, pathogenesis, diagnosis, European Society of Cardiology.

*М.Д. Тронько, О.В. Большова,
Л.К. Соколова, Ю.Б. Бельчіна*

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

ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ 2-ГО ТИПУ: ЕТІОЛОГІЯ, ПАТОГЕНЕЗ, КЛІНІКА, ДІАГНОСТИКА ТА ЛІКУВАННЯ

Резюме. У статті наведено результати аналізу літературних джерел щодо сучасних досліджень в етіології, патогенезі, клініці, діагностиці й лікуванні цукрового діабету 2-го типу.

Ключові слова: етіологія, патогенез, діагностика, лікування, цукровий діабет 2-го типу

Цукровий діабет 2-го типу (ЦД2) — порушення вуглеводного обміну, спричинене переважною інсулінорезистентністю та відносною інсуліновою недостатністю або переважним порушенням секреції інсуліну з інсулінорезистентністю або без неї.

Епідеміологія. Майже 90% випадків ЦД припадає на хворих із ЦД 2-го типу. Захворюваність вища серед осіб похилого віку. За прогнозом американських експертів, у разі збільшення середньої тривалості життя до 80 років, кількість хворих на ЦД2 в США становитиме понад 17% усього населення. Населення України також невпинно старішає. Геронтологи вважають, що через 25 років практично кожному третьому жителю країни буде понад 60 років. Найвищий відсоток захворюваності спостерігається серед осіб з ожирінням. Так, у людей із помірним ступенем ожиріння частота діабету збільшується в 4 рази, з різко вираженим ожирінням — у 30 разів. Таким чином, ожиріння і похилий вік належать до основних чинників ризику, які зумовлюють схильність до розвитку діабету 2-го типу.

Зростання захворюваності, тяжкі інвалідизуючі наслідки, особливо серед працездатного контингенту населення, висока летальність призвели до того, що ЦД увійшов до тріади хвороб, які є найчастішою причиною інвалідизації та смертності людей (атеросклероз, рак, власне ЦД). ВООЗ констатує, що ЦД зумовлює підвищення смертності у 2-3 рази і скорочує тривалість життя на 10-30%.

Боротьба із ЦД віднесена до медико-соціальних проблем. Це захворювання є важким тягарем для охорони здоров'я, при цьому 80% усіх витрат на обстеження і лікування ЦД припадає на хворих з ускладненнями. Тому в багатьох країнах

світу розроблені спеціальні національні програми із ЦД.

Причини, що спричиняють зростання захворюваності на діабет, такі: збільшення в структурі населення осіб зі спадковою схильністю до ЦД; зростання середньої тривалості життя людей із підвищенням відсотка осіб похилого віку, які частіше хворіють на діабет; інтенсифікація життя; погіршення екологічної та соціальної ситуації, особливо в країнах, які розвиваються; лікування, що забезпечує продовження життя хворих на діабет; характер харчування населення, що, у поєднанні з гіподинамією, призводить до зростання кількості осіб з ожирінням; підвищення частоти хронічних серцево-судинних захворювань (гіпертонічна хвороба, атеросклероз), що також є чинниками ризику; поліпшення виявлення хвороби.

Етіологія. ЦД2 є найпоширенішою формою ЦД, що спостерігається переважно в осіб літнього і старечого віку. Він характеризується відносною недостатністю інсуліну і дуже часто поєднується з ожирінням.

Незважаючи на більш чіткий спадковий характер ЦД2, дотепер не вдалося виявити його зв'язок із будь-якими конкретними генетичними маркерами. Зв'язок ЦД2 із гаплотипами системи HLA на сьогодні не встановлений. Генетичні дослідження близнюків та родин, де є хворі на ЦД, свідчать про полігенне успадкування захворювання, хоча в окремих популяціях спостерігається й автосомно-домінантне.

До зовнішніх чинників, які реалізують генетичну схильність, відносять переїдання та гіподинамію, що призводять до ожиріння, унаслідок чого підвищується потреба в інсуліні, розвиваються гіперінсулінемія та ІР. Ожиріння спостерігається майже у 80% хворих на ЦД2. Можливо, ожиріння та ЦД мають якийсь спільний етіологічний

© М.Д. Тронько, О.В. Большова, Л.К. Соколова, Ю.Б. Бельчіна

чинник (окрім переїдання). Старіння та стареча гіподинамія сприяють виникненню ЦД.

До осіб із чинниками ризику розвитку ЦД2 відносяться:

- особи похилого та старечого віку;
- однайцеві близнюки, з яких один хворіє на діабет;
- особи, у яких обоє чи один із батьків страждає на ЦД і є хворі на ЦД у родоводі іншого батька;
- жінки, які народили живу дитину масою 4,5 кг і більше;
- матері дітей із вадами розвитку;
- жінки з глюкозурією під час вагітності, а також після викидня або народження мертвої дитини;
- особи, які страждають на ожиріння, атеросклероз, гіпертонічну хворобу, гіперурикемію, подагру;
- хворі з проявами метаболічного синдрому (ІР, гіперінсулінемія, дисліпідемія, АГ, гіперурикемія, мікроальбумінурія, підвищена агрегаційна здатність тромбоцитів, центральне, або андроїдне, ожиріння);
- хворі із захворюваннями печінки і жовчних шляхів, підшлункової залози, хронічними інфекціями сечових шляхів, ХХН, органів дихання;
- особи з нирковою та аліментарною глюкозурією, епізодичною глюкозурією і гіперглікемією, що виявляються в стресових ситуаціях;
- хворі зі стійким пародонтозом та фурункульозом;
- хворі з невропатіями неясної етіології;
- хворі зі спонтанними гіпоглікеміями.

Патогенез. В основі патогенезу ЦД2 лежать 2 основних чинники — ІР і відносний дефіцит інсуліну, тобто щонайменше 2 види генетичних дефектів. Дефекти 1-го виду викликають ІР або ожиріння, яке призводить до ІР. Дефекти 2-го виду стають причиною пониженої секреторної активності бета-клітин або їх нечутливості до гіперглікемії. Сьогодні невідомо, який із дефектів первинний. Концентрація інсуліну в крові хворих часто буває досить високою, спостерігається гіперінсулінемія, яку можна розглядати як компенсаторну у відповідь на нечутливість тканин до інсуліну. Ці процеси мають полігенну природу. Виділяють також моногенні форми — юнацький ЦД з автосомно-домінантним успадкуванням. Це різновиди діабету дорослого типу в молодих — MODY (Maturity-onset diabetes of the young). Вони характеризуються помірною дисфункцією бета-клітин, початком у молодому віці (до 25 років), відсутністю ожиріння, кетонемії та ІР. На частку MODY припадає до 20% випадків ЦД 2-го типу (залежно від країни).

Гіперінсулінемія зменшує кількість рецепторів на клітинах-мішенях і сприяє ожирінню. Бета-клітини поступово втрачають властивість реагувати на підвищення рівня глюкози. У результаті

виникає відносний дефіцит інсуліну, що виражається в порушенні толерантності до вуглеводів. Через дефіцит інсуліну знижується утилізація глюкози в тканинах і посилюється глікогеноліз та глікогонеогенез у печінці, що підвищує продукцію глюкози і збільшує гіперглікемію. Розвивається клініка явного діабету. Таким чином, гіперглікемія — кардинальний симптом діабету 2-го типу, розвивається і прогресує внаслідок трьох основних механізмів:

- зниження секреції інсуліну внаслідок функціональної недостатності інсулярного апарату;
- резистентності тканин до інсуліну і недостатньої утилізації глюкози;
- компенсаторного підвищення продукції глюкози печінкою.

Окрім форм ЦД2, з подібним механізмом розвитку гіперглікемії нині відомі види захворювання, які розвиваються на початку за означеним патогенезом, але в них виявляються імунологічні ознаки ЦД1 (антитіла до клітин-острівців підшлункової залози, антитіла до глутаматдекарбоксилази та інші показники аутоімунної природи порушень). Цей різновид ЦД одержав назву латентного аутоімунного діабету дорослих — LADA (Latent autoimmune diabetes of adults). Слід також зазначити, що вже через 3-5 років після манифестації ЦД2 і лікування препаратами сульфонілсечовини (ПСС) у 10% хворих розвивається так звана вторинна резистентність до них. З роками (10-15 років) цей відсоток збільшується до 20% і більше. Вторинна резистентність до ПСС може бути зумовлена як зниженням секреції і дефіцитом інсуліну, так і прогресуванням ІР. Чинниками, які прискорюють ці процеси, бувають тривале порушення дієти і режиму лікування, відсутність стабільної компенсації ЦД. Такі хворі потребують інсулінотерапії, у них розвиваються ангіоневропатії. Отже, ці обидва типи ЦД (1 і 2), манифестуючи за різним патогенезом, з роками приходять до єдиного фіналу, в основі якого лежить гіперглікемія та глюкозотоксичність.

Для хворих на ЦД2 з ожирінням та ІР характерна дисліпопротеїдемія (особливо гіпертригліцеридемія), оскільки надлишок інсуліну стимулює ліпогенез і секрецію ЛПДНЩ у печінці. Порушення обміну ліпідів є однією з важливих причин розвитку макроангіопатій — атеросклерозу та ІХС.

ЦД являє собою енергодефіцитний стан, оскільки обмін основних постачальників енергії — вуглеводів та жирів — порушений через абсолютну або відносну інсулінову недостатність. За умов інсулінового дефіциту утруднюється транспорт глюкози в клітини м'язової та жирової тканин, порушується внутрішньоклітинний метаболізм глюкози, зменшується її утилізація, знижується синтез та підвищується розпад глікогену в печінці. Спостерігаються значні порушення

жирового обміну. Білковий обмін характеризується посиленням катаболізму, неоглюкогенезом. Водночас порушуються мінеральний і водний обміни, змінюється водно-електролітний баланс. Нормоглікемія в здоровому організмі забезпечується гармонійною взаємодією інсуліну з іншими гормонами, насамперед контрінсуліновими і шлунково-кишковими. Зниження секреції інсуліну порушує цю рівновагу, що призводить до гіперпродукції контрінсулінових гормонів і посилення метаболічних розладів.

Клінічна картина. При ЦД2 характерний повільний розвиток захворювання, особливо в людей похилого віку, коли клініка стерта, діабет роками непомітний і виявляється випадково, на тлі вже наявного діабетичного ураження судин або нервів. Скарги, зумовлені декомпенсацією діабету, проявляються не так демонстративно, можуть бути епізодичними. Спрага, поліурія посилюються під вечір, після їди і лише на тлі вираженої декомпенсації стають виразними. Проте ЦД2 може проявитися досить гостро, особливо при маніфестації його на тлі інфекції, інтоксикації, травми тощо. Нерідко розвитку явних стадій діабету, особливо 2-го типу, передують тривалий період прихованих гіпоглікемічних станів різної вираженості, зумовлених гіперсекрецією інсуліну. Клінічно вони проявляються відчуттям голоду, слабкістю, пітливістю, тремтінням, головним болем, що виникають після тривалих перерв між прийомами їжі або на тлі фізичного навантаження, нівелюються прийманням їжі, особливо із вмістом вуглеводів.

Клінічні прояви діабету 2-го типу нерідко вже з перших років характеризуються поліморфною симптоматикою, що відображає наявність різних за ступенем вираженості, прогресуванням і локалізацією ангіоневропатій.

Декомпенсація ЦД, особливо виражена, характеризується клінікою, спільною для обох типів ЦД, проте при діабеті 1-го типу тяжкої форми вона розвивається швидше, має тяжчий перебіг, важче піддається лікуванню.

Об'єктивним сталим показником стану компенсації ЦД є глікозильований (глікований) гемоглобін. Гемоглобін та інші білки з'єднуються з глюкозою в процесі повільної неферментативної реакції, яка залежить від концентрації глюкози. Чим більше глюкози міститься в крові, тим більше глікозильованого гемоглобіну нагромаджується в еритроцитах. Тест визначення HbA1c відображає середній рівень вмісту глюкози в крові за період життя еритроцитів за останні 3 міс., упродовж яких відбувається взаємодія гемоглобіну і глюкози. У нормі вміст HbA1c у крові становить 5-7% від загального рівня гемоглобіну. Гемоглобін HbA1c є найважливішою підгрупою фракції гемоглобіну (HbA1), яка складається із

трьох компонентів (HbA1a + в + с). Компенсація ЦД передбачає також нормалізацію показників жирового, білкового та мінерального обмінів. Важливе значення має нормалізація маси тіла. В ідеалі хворий на ЦД у стані компенсації повинен мати нормальну МТ.

Діагностика. Для діагностики ЦД, оцінки тяжкості й стану компенсації захворювання важливе значення має визначення рівня цукру в крові, повторні його визначення впродовж доби, визначення вмісту кетонів у сечі та крові.

Явний ЦД діагностують на підставі виявлення підвищення вмісту цукру в крові та появи цукру в сечі. Кров досліджують натще. Глюкозурію визначають у добовій сечі чи денній або в порції сечі, зібраної через 2 год після їди. Дослідження тільки ранкової сечі не показове, оскільки при легких формах ЦД у сечі, зібраній натще, глюкозурію зазвичай не виявляють. У разі незначного підвищення рівня цукру в крові натще встановлення діагнозу можливе тільки при одержанні повторно однозначних результатів, підкріплених виявленням глюкозурії в добовій сечі або в її окремих порціях. Уточнити діагноз у таких випадках допомагає визначення глікемії впродовж дня на тлі споживання хворим їжі. При нелікованому явному ЦД рівень цукру в крові впродовж дня перевищує 10 ммоль/л (180 мг%), що є підставою для появи глюкозурії, оскільки нирковий поріг прохідності для глюкози становить у середньому 9,5 ммоль/л (170-180 мг%).

Якщо при повторних дослідженнях буває незначне підвищення або нормальні величини цукру в крові в поєднанні з епізодичною глюкозурією чи виникають будь-які інші сумніви щодо діагнозу, застосовують ГТТ. Навіть випадкове, одноразове виявлення гіперглікемії або глюкозурії потребує ретельної перевірки для виключення чи підтвердження ЦД.

Якщо в досліджуваного виявлено інфекційне захворювання, є гарячковий стан, пробу проводити не можна. На показники ГТТ впливають такі чинники: тривалий ліжковий режим, захворювання травного тракту з порушенням усмоктування глюкози, зловикористання, прийом деяких лікарських препаратів (адреналін, глюкокортикоїди, кофеїн, діуретин, морфін, сечогінні тіазидового ряду, дифенін, психотропні засоби й антидепресанти). Їх варто враховувати під час діагнозу.

Перелік та обсяг медичної допомоги на амбулаторно-поліклінічному етапі:

- збір анамнезу хвороби та життя;
- загальний огляд з оцінкою фізичного стану;
- глікемія натще, постпрандіальна;
- загальний аналіз крові;
- загальний аналіз сечі, глюкозурія, ацетонурія, мікроальбумінурія;

Таблиця 1. Диференціально-діагностичні ознаки ЦД1 і ЦД2

Ознака	ЦД1	ЦД2
Вік хворого на початку	Частіше до 25-30 років	Зазвичай після 35-40 років
Характер початку	Раптовий (швидкий)	Поступовий
Наявність ожиріння	Немає	У 60-80% хворих
Динаміка маси тіла з маніфестацією ЦД	Значна втрата маси тіла	Незначна втрата маси тіла
Спадкова схильність	Інколи є	Частіше є
Асоціація з HLA-гаплотипами (B8, DR3, B15, DR4)	Є	Немає
Зв'язок з аутоімунними захворюваннями	Частіше є	Немає
Антитіла до острівців підшлункової залози	Визначаються	Не визначаються
Вміст інсуліну та С-пептиду в плазмі крові	Знижений або не виявляється	Нормальний або підвищений
Схильність до кетозу	Є (особливо в разі декомпенсованого або недіагностованого захворювання)	Немає
Потреба в інсуліні	Є	Немає

- рівень глікозильованого гемоглобіну;
- біохімічні показники: АЛТ, АСТ, білірубін, креатинін, сечовина тощо;
- рівень імунореактивного інсуліну, С-пептиду;
- флюорографія;
- ЕКГ;
- УЗД внутрішніх органів (за показаннями);
- ехокардіографія (за показаннями);
- консультації лікарів: окуліста, хірурга, невропатолога, кардіолога, а також психолога або психотерапевта та інших спеціалістів, профіль яких визначається характером виявлених змін.

Умови, за яких потрібно надавати допомогу. Обстеження хворих проводять амбулаторно в поліклініках за місцем проживання хворого під наглядом ендокринолога. У разі неможливості досягти стану компенсації ЦД в амбулаторних умовах показана госпіталізація до ендокринологічного стаціонару. При відносно задовільному стані хворого можливе його перебування в денному стаціонарі. Якщо декомпенсація ЦД виникла на тлі загострення певного супутнього захворювання, хворого треба госпіталізувати до стаціонару відповідного профілю, де проводити лікування разом з ендокринологом-консультантом. При вперше виявленому ЦД, задовільному загальному стані хворого, відсутності ацетонури, коливаннях глікемії до 14,0-15,0 ммоль/л упродовж доби лікування ендокринолог може проводити амбулаторно. При незадовільному загальному стані пацієнта, прогресуючій втраті МТ, глікемії, що перевищує 14,0-15,0 ммоль/л упродовж доби, показана госпіталізація пацієнта до ендокринологічного стаціонару. Госпіталізація

показана також хворим із гострими проявами діабетичних ускладнень (різке погіршення зору, загострення ІХС, трофічні зміни на нижніх кінцівках тощо) до ендокринологічного стаціонару або стаціонару відповідного профілю незалежно від показників вуглеводного обміну. Хворий повинен перебувати під належним контролем. Основне спостереження — диспансерне, здійснюється ендокринологом, який контролює проведення обов'язкових обстежень, скеровує на консультації до спеціалістів іншого профілю, організує госпіталізацію, коригує терапію. Інші повсякденні питання вирішуються сімейним лікарем, який повинен спостерігати хворого в контакт з ендокринологом. Третій важливий компонент — самоконтроль.

Лікування. Терапевтична мета при ЦД2 — запобігання ризику розвитку мікро- та макросудинних ускладнень.

Основними завданнями лікування хворих на ЦД є максимальна компенсація обмінних процесів та забезпечення енергетичного балансу. Це здійснюється за допомогою комплексної терапії, яка включає: харчування, фізичну активність, цукрознижувальні препарати, самоконтроль глікемії, навчання принципам управління захворюванням, хірургічне лікування (метаболічна хірургія) при морбідному ожирінні.

При ЦД, особливо тривалому, невід'ємною складовою лікування є терапія пізніх ускладнень.

Харчування. Принципи харчування: дотримання нормальної за енергетичною цінністю (при ожирінні — з пониженою енергетичною цінністю) дієти з обмеженням насичених жирів, ХС і легкозасвоюваних вуглеводів (не більше третини від усіх вуглеводів). Головна мета — зниження МТ у пацієнтів з ожирінням.

Харчування має бути частиною терапевтичного плану і сприяти досягненню метаболічних цілей при будь-якому варіанті медикаментозної цукрознижувальної терапії. Водночас, оскільки харчування є важливою складовою способу життя і впливає на якість життя, при формуванні рекомендацій із харчування повинні враховуватися персональні переваги. Загалом йдеться не про жорсткі дієтичні обмеження, які важко реалізувати на довгостроковій основі, а про поступове формування стилю харчування, що відповідає актуальним терапевтичним цілям.

Усім пацієнтам із надлишковою масою тіла/ожирінням рекомендується обмеження калорійності раціону з метою помірного зниження МТ.

Це забезпечує позитивний ефект щодо глікемічного контролю, ліпідів і АТ, особливо в ранній період захворювання. Досягнення зниження МТ найбільш ефективно при одночасному застосуванні фізичних навантажень і навчальних програм.

Різке і нефізіологічне обмеження в харчуванні й голодування протипоказані.

Ідеального відсоткового співвідношення калорій із білків, жирів і вуглеводів для всіх пацієнтів із ЦД не існує.

Рекомендації формулюються на підставі аналізу актуального зразка харчування і метаболічних цілей. Як правило, корисним для зниження МТ може бути максимальне обмеження жирів (насамперед тваринного походження) і цукрів; помірне (у розмірі половини звичної порції) — продуктів, що складаються переважно зі складних вуглеводів (крохмалю) і білків; необмежене споживання — продуктів із мінімальною калорійністю (в основному збагачених водою і клітковиною).

Облік споживання вуглеводів важливий для досягнення задовільного глікемічного контролю. Якщо пацієнт із ЦД2 отримує інсулін короткої або інсулін ультракороткої дії, оптимальним підходом є навчання підрахунку вуглеводів за системою «хлібних одиниць». В інших випадках може бути досить практично орієнтованої оцінки.

З точки зору загального здоров'я слід рекомендувати споживання вуглеводів у складі овочів, цільнозернових, молочних продуктів, на противагу іншим джерелам вуглеводів, що містять додатково насичені або трансжири, цукор або натрій. Важливо також включати в раціон продукти, багаті на моно- і поліненасичені жирні кислоти (риба, рослинні олії).

Припустимо помірне (!) споживання некалорійних цукрозамінників.

Вживання алкогольних напоїв можливе в кількості не більше 1 умовної одиниці для жінок і 2 умовних одиниць для чоловіків на добу (але не щодня) за відсутності панкреатиту, вираженої невропатії, гіпертригліцеридемії, алкогольної залежності. Одна умовна одиниця відповідає 15 г етанолу, або приблизно 40 г міцних напоїв, або 140 г вина, або 300 г пива. Вживання алкоголю збільшує ризик гіпоглікемії, у тому числі відстроченої, у тих пацієнтів, які отримують секретогоги та інсулін. Необхідними є навчання і постійний контроль знань про профілактику гіпоглікемії.

Дотримання правил харчування є необхідною складовою частиною лікування ЦД2 незалежно від варіанта цукрознижувальної терапії!

Діабет 2-го типу переважно пов'язаний з ожирінням. Кардинальним аспектом дієтотерапії цього типу є нормалізація або, принаймні, зниження МТ, тобто обмеження калорійності раціону. У цих пацієнтів немає потреби в подрібненому та фіксованому прийомі їжі, особливо якщо вони не приймають цукрознижувальні препарати (ЦЗП). Крім обмеження вуглеводів, суттєво обмежують і жири.

Рекомендації щодо фізичної активності:

- Регулярна фізична активність (ФА) при ЦД2 сприяє досягненню цільових рівнів глікемічного контролю, допомагає знизити і підтримати МТ, зменшити ІР і ступінь абдомінального ожиріння, сприяє поліпшенню дисліпідемії, підвищенню серцево-судинної тренуваності.
- ФА підбирається індивідуально, з урахуванням віку хворого, ускладнень ЦД, супутніх захворювань, а також переносимості.
- Рекомендуються аеробні фізичні вправи тривалістю 30-60 хвилин, переважно щодня, але не менше ніж 3 рази на тиждень. Сумарна тривалість — не менше ніж 150 хвилин на тиждень.
- Протипоказання і запобіжні заходи — загалом такі самі, як для ФА при ЦД1, і визначаються наявністю ускладнень ЦД і супутніх захворювань.
- **Додаткові фактори, що обмежують ФА при ЦД 2-го типу:** ІХС, хвороби органів дихання, суглобів тощо.
- Ризик ІХС потребує обов'язкового проведення ЕКГ (за показаннями — навантажувальних проб тощо) перед початком програми ФА.
- У хворих на ЦД2, які отримують інсулін або пероральні цукрознижувальні препарати (ПЦЗП), що стимулюють секрецію інсуліну (і вкрай рідко — інші цукрознижувальні засоби), ФА може викликати гіпоглікемію.

Фармакологічні підходи до лікування глікемії (ADA, 2020)

Метформін є кращим початковим фармакологічним засобом для лікування ЦД2. Прийом метформіну слід продовжувати до тих пір, поки він переноситься та не протипоказаний; до метформіну слід додавати інші засоби, включаючи інсулін.

Раннє введення інсуліну слід враховувати, якщо є дані про катаболізм, що триває (втрата МТ), якщо є симптоми гіперглікемії або коли рівень HbA1c (>10%) чи рівень глюкози в крові (16,7 ммоль/л) дуже високі.

Для орієнтації на вибір фармакологічних препаратів слід використовувати орієнтований на пацієнта підхід (серцево-судинні супутні захворювання, ризик гіпоглікемії, вплив на МТ, вартість, ризик побічних ефектів та переваги пацієнта). Серед пацієнтів із діабетом 2-го типу, у яких встановлено АССЗ або показники високого ризику, ХХН або хронічну серцеву недостатність (ХСН), інгібітор НЗКТГ-2 або агоніст рецепторів ГПП-1 із доведеною користю від серцево-судинних захворювань рекомендуються як частина режиму зниження рівня глюкози, незалежного від рівня HbA1c та з урахуванням факторів, характерних для пацієнта.

- Тактика лікування визначається залежно від вихідного рівня метаболічного контролю. Залежно від того, наскільки вихідний рівень перевищує індивідуальний цільовий показник HbA1c конкретного пацієнта, на старті лікування можуть бути обрані або монотерапія, або комбіноване лікування.
- Рекомендується використання метформіну як пріоритетного препарату при ініціації цукрознижувальної терапії. У складі будь-якої комбінації двох і більше ЦЗП слід використовувати метформін за відсутності протипоказань.
- Слід враховувати, що в деяких клінічних ситуаціях (наявність АССЗ, ХХН, ожиріння, ризик гіпоглікемії) певні класи цукрознижувальних засобів (або окремі препарати) мають доведені переваги:
 - хворим з АССЗ рекомендується використання в складі цукрознижувальної терапії іНЗКТГ2 або аргПП-1, що мають доведені серцево-судинні переваги;
 - у хворих із ХХН рекомендується використання в складі цукрознижувальної терапії іНЗКТГ2 або аргПП-1 для зниження ризику або уповільнення прогресування ХХН;
 - у хворих із ХСН або з високим ризиком розвитку ХСН рекомендується використання в складі цукрознижувальної терапії **іНЗКТГ2**.

У хворих із високим ризиком гіпоглікемії рекомендується розглянути в складі цукрознижувальної терапії препарати, які характеризуються низьким ризиком її розвитку: метформін, іДПП-4, агоністи рецепторів глюкагоноподібного пептиду 1 (аргПП-1), іНЗКТГ2, ТЗД.

У хворих із множинними серцево-судинними факторами ризику (ФР) перевагою є призначення іНЗКТГ2 або аргПП-1.

При використанні комбінованих схем також слід враховувати раціональність поєднань препаратів.

іНЗКТГ2 справляють цукрознижувальний ефект незалежно від наявності інсуліну в крові, однак не повинні використовуватися при станах із вираженою інсуліновою недостатністю.

Моніторинг ефективності цукрознижувальної терапії за рівнем HbA1c здійснюється кожні 3 міс. Необхідно оцінювати темп зниження HbA1c.

Заміна (інтенсифікація) цукрознижувальної терапії виконується в разі її неефективності.

Якщо вихідний показник HbA1c перебуває в цільовому діапазоні або перевищує індивідуальний цільовий рівень менше ніж на 1,0%, то лікування можна починати з монотерапії (пріоритетним препаратом є метформін за відсутності протипоказань).

При непереносимості метформіну або наявності протипоказань до його прийому можуть

бути призначені інші препарати з урахуванням рекомендацій щодо персоналізації вибору цукрознижувальних препаратів. На цьому етапі кращими є препарати з низьким ризиком гіпоглікемії. При непереносимості або протипоказаннях до них можливою є терапія альтернативними класами ЦЗП (препарати сульфонілсечовини / глініди).

Ефективним вважається темп зниження HbA1c $\geq 0,5\%$ за 6 міс. спостереження.

Якщо вихідний показник HbA1c перевищує індивідуальний цільовий рівень на 1,0-2,5%, то слід розглянути як стартову терапію комбінацію двох ЦЗП, що впливають на різні механізми розвитку гіперглікемії.

При використанні комбінованої терапії слід брати до уваги її раціональність, а також рекомендації щодо персоналізації вибору ЦЗП.

Ефективним вважається темп зниження HbA1c $\geq 1,0\%$ за 6 міс. спостереження. Якщо вихідний показник HbA1c перевищує індивідуальний цільовий рівень більш ніж на 2,5%, то така ситуація часто характеризується наявністю вираженої глюкозотоксичності, для зменшення якої необхідно починати ІТ (або комбінацію інсуліну з пероральними ЦЗП), у подальшому можлива відміна інсулінотерапії. Якщо в дебюті захворювання вихідний рівень HbA1c перевищує індивідуальне значення більш ніж на 2,5%, але при цьому відсутні виражені клінічні симптоми метаболічної декомпенсації (прогресуюча втрата МТ, спрага, поліурія тощо), можна почати лікування з альтернативного варіанта — комбінації двох або трьох цукрознижувальних препаратів, що впливають на різні механізми розвитку гіперглікемії. При використанні комбінованої терапії слід брати до уваги її раціональність, а також рекомендації щодо персоналізації вибору цукрознижувальних препаратів. ПСС можуть забезпечити швидкий цукрознижувальний ефект. іНГЛТ-2 справляють цукрознижувальний ефект незалежно від наявності інсуліну в крові, проте не повинні використовуватися при станах із вираженою інсуліновою недостатністю. Ефективним вважається темп зниження HbA1c $\geq 1,5\%$ за 6 міс. спостереження.

Раціональні комбінації цукрознижувальних препаратів. Щоразу слід враховувати показання, протипоказання й обмеження в інструкціях конкретних ЦЗП. У разі призначення комбінації трьох цукрознижувальних препаратів слід перевірити раціональність поєднання кожного препарату з двома іншими. У разі потреби інтенсифікації лікування черговість призначення ЦЗП не регламентується і повинна визначатися індивідуально. В осіб, які отримують у складі комбінованої терапії інсулін, можна продовжити інтенсифікувати лікування за допомогою приєднання інших ЦЗП (за умови раціонального поєднання всіх засобів,

які використовуються в комбінації). При виборі різних комбінацій необхідно також враховувати рекомендації щодо персоналізації вибору ЦЗП. Комбінації двох цукрознижувальних препаратів, що відносяться до одного класу (наприклад, два ПСС), є нераціональними.

Нераціональні комбінації цукрознижувальних препаратів:

- ПСС + глініди;
- аргПП-1 + іДПП-4;
- два ПСС;
- ТЗД + інсулін;
- ІКД (ІУКД) + іДПП-4, або аргПП-1, або глініди, або ПСС.

Принципи інсулінотерапії. Від моменту встановлення діагнозу пацієнти із ЦД2 повинні бути обізнані про можливе призначення інсуліну з урахуванням прогресуючого перебігу захворювання.

Показання до призначення інсулінотерапії:

- в осіб із уперше виявленим ЦД2 — при рівні HbA1c, що перевищує індивідуальний цільовий рівень більше ніж на 2,5%, і наявності вираженої клінічної симптоматики метаболічної декомпенсації (можливе тимчасове призначення інсулінотерапії);
- в осіб з анамнезом ЦД2 — за відсутності досягнення індивідуальних цілей глікемічного контролю на тлі лікування оптимальними дозами інших ЦЗП або їх комбінацій;
- за наявності протипоказань до призначення або непереносимості інших ЦЗП;
- при кетоацидозі;
- при оперативних втручаннях, гострих інтеркурентних і загостренні хронічних захворювань, що супроводжуються нецільовими рівнями глікемічного контролю (можливий тимчасовий перехід на інсулінотерапію (ІТ)). Для пацієнтів із ЦД2 препаратами вибору є аналоги генно-інженерного інсуліну людини ультракороткої, тривалої й наддовготривалої дії.

Перед плановим переведенням хворого на інсулінотерапію НЕОБХІДНО:

- навчити пацієнта методам самоконтролю глікемії;
- попередити про можливість гіпоглікемії, інформувати про її симптоми й методи усунення та профілактики;
- переглянути принципи харчування (облік вуглеводів при використанні ІКД/ІУКД або готових сумішей/комбінацій).

Зазвичай базальний інсулін додають у дозі 10 Од на добу або 0,1-0,2 на кг маси тіла, титрація проводиться 1 раз на 3-7 днів по 2 Од за рівнем глюкози плазми натщесерце. Фіксована комбінація базального інсуліну та аргПП-1 порівняно із застосуванням базального інсуліну дозволяє більшій частині пацієнтів досягти цільового

рівня HbA1c без збільшення частоти гіпоглікемії і збільшення МТ.

Зазвичай готові суміші (комбінації) інсуліну призначають 1-2 рази на добу в дозі 10-12 Од на добу або 0,3 на кг маси тіла, титрація індивідуальна, залежить від виду інсуліну і проводиться за рівнем глюкози плазми натще і/або перед вечерею.

Зазвичай розподіл ІКД (ІУКД) і базального інсуліну при призначенні інтенсифікованої ІТ становить 50/50%. Зазвичай базальний інсулін призначають у дозі 10 Од на добу або 0,1-0,2 на кг маси тіла, ІКД (або ІУКД) — у дозі 4 Од або 10% від дози базального інсуліну перед основними прийомами їжі.

Титрація базального інсуліну проводиться по 2 Од 1 раз на 3-7 днів за рівнем глюкози плазми натще, дози ІКД (або ІУКД) залежать від рівня глюкози плазми перед їдою і планованої кількості вуглеводів. Самоконтроль глікемії проводиться не менше ніж 4 рази на добу.

Показання для інтенсифікації інсулінотерапії при ЦД2:

- відсутність досягнення індивідуальних цілей глікемічного контролю на попередньому режимі ІТ протягом 3-6 міс.;
- режим харчування передбачає необхідність інтенсифікації ІТ.

Дози інсуліну — індивідуальні, збільшення проводиться поступово, до досягнення індивідуальних цільових показників глікемічного контролю. Обмежень у дозі інсуліну не існує.

Будь-який режим ІТ може поєднуватися з іншими ЦЗП, окрім нераціональних комбінацій.

Техніка ін'єкцій цукрознижувальних препаратів. Техніка ін'єкцій інсуліну не відрізняється від описаної для ЦД1: пацієнти, які використовують аргПП-1, повинні дотримуватися вже встановлених рекомендацій із техніки ін'єкцій інсуліну (щодо довжини голки, вибору й чергування місць ін'єкцій).

Методи контролю рівня глюкози аналогічні, як при ЦД1.

Контроль факторів ризику. Атеросклеротичне серцево-судинне захворювання (ASCVD) — визначається як ішемічна хвороба серця, цереброваскулярна хвороба або периферична артеріальна хвороба, яка, як вважається, має атеросклеротичне походження.

Артеріальний тиск слід вимірювати при кожному звичайному клінічному відвідуванні. У пацієнтів, у яких виявили підвищений АТ ($\geq 140/90$ мм рт. ст.), слід підтвердити АТ за допомогою багаторазових показань, включаючи вимірювання в окремий день, для діагностики гіпертонії. Усі хворі на діабет з АГ повинні контролювати свій артеріальний тиск у домашніх умовах.

Метою терапії є досягнення цільових рівнів показників артеріального тиску (табл. 2).

Таблиця 2. Цільові рівні показників артеріального тиску

Вік	Систолічний АТ, мм рт. ст.	Діастолічний АТ, мм рт. ст.
18-65 років	≥120 і <130	≥70 і <80
>65 років	≥130 і <140	

Для пацієнтів із діабетом та гіпертонією цілі показників АТ повинні бути індивідуалізовані за допомогою спільного процесу прийняття рішень, який стосується серцево-судинного ризику, потенційного несприятливого впливу антигіпертензивних препаратів та переваг пацієнта.

Для осіб із діабетом і гіпертонією з вищим ризиком захворювань серцево-судинної системи (наявна атеросклеротична серцево-судинна хвороба або 10-річний ризик АССЗ >15%) може бути доцільним показник АТ <130/80 мм рт. ст., якщо його можна безпечно досягти.

Людям із діабетом та гіпертонією, що мають нижчий ризик серцево-судинних захворювань (10-річний ризик АССЗ <15%), слід звернутися до цілі артеріального тиску <140/90 мм рт. ст.

У вагітних пацієнтів із діабетом та наявною гіпертензією, які отримують антигіпертензивну терапію, пропонуються мішені АТ 120-160/80-105 мм рт. ст. із метою оптимізації довгострокового здоров'я матері та мінімізації порушеного росту плода.

Корекція ліпідного обміну. Модифікація способу життя з акцентом на втрату МТ (якщо зазначено); застосування середземноморської дієти або дієтичних підходів для припинення гіпертензії (DASH), дієтичного режиму; зменшення насиченого жиру та трансжиру; збільшення харчових ω-3 жирних кислот, в'язких волокон та рослинних станолів/стеролів.

Для поліпшення ліпідного профілю та зниження ризику розвитку АССЗ у пацієнтів із діабетом слід рекомендувати підвищені фізичні навантаження. **Фармакологічна корекція.** Для пацієнтів різного віку із діабетом та АССЗ або 10-річним ризиком атеросклеротичної серцево-судинної хвороби >20% до терапії способом життя слід додавати високоінтенсивну терапію статинами. Для пацієнтів із діабетом віком <40 років із додатковими факторами ризику АССЗ пацієнту та провайдеру слід розглянути можливість застосування статину середньої інтенсивності на додаток до терапії способом життя.

Для пацієнтів із діабетом віком 40-75 років та >75 років без АССЗ, окрім терапії способом життя, використовують статин середньої інтенсивності.

У пацієнтів із діабетом, які мають множинні фактори ризику АССЗ, доцільно розглянути терапію статинами високої інтенсивності.

Пацієнтам, які не переносять заплановану інтенсивність, слід застосовувати максимально переносиму дозу статину.

Для пацієнтів із діабетом та АССЗ, якщо холестерин ЛПНЩ становить ≥70 мг/дл при максимально переносимій дозі статину, розглянути можливість додаткової терапії, що знижує ЛПНЩ (наприклад, езетиміб або інгібітор PCSK9). Езетиміб може бути кращим через менші витрати.

Терапія статинами протипоказана під час вагітності.

Таблиця 3. Цільові рівні показників ліпідного обміну

Характеристика	Категорія пацієнтів серцево-судинного ризику	Цільовий рівень ХС ЛПНЩ, ммоль/л
Дуже високого ризику	Хворі з атеросклеротичними серцево-судинними захворюваннями або з ураженням інших органів-мішеней* чи з 3 і більше великими факторами ризику** або раннім початком ЦД1 тривалістю >20 років	1,4
Високого ризику	Хворі на ЦД тривалістю ≥10 років без ураження органів-мішеней + будь-який інший додатковий фактор ризику	1,8
Помірного ризику	Хворі молодого віку (ЦД1 <35 років або ЦД2 <50 років) із ЦД тривалістю <10 років без інших факторів ризику	2,5

*Примітка. * Протеїнурія, ШКФ <30 мл/хв/1,73 м², гіпертрофія лівого шлуночка або ретинопатія. ** Вік, артеріальна гіпертензія, дисліпідемія, куріння, ожиріння.*

Навчання хворих на цукровий діабет:

1. Навчання та психологічна підтримка хворих на цукровий діабет є інтегруючим компонентом лікувального процесу при ЦД, що забезпечує хворих знаннями й навичками та мотивацією для досягнення конкретної терапевтичної мети.
2. Навчальні заходи здійснюються з усіма хворими на ЦД від моменту його виявлення і впродовж його перебігу. Мета і завдання навчання повинні бути конкретизовані відповідно до актуального стану пацієнта.
3. Навчання здійснюється як в індивідуальному порядку, так і в групах хворих (ЦД1; ЦД2 без інсулінотерапії; ЦД2 на інсулінотерапії тощо) із використанням розроблених програм.
4. Базою навчання є стаціонар або поліклініка з виділенням окремого приміщення з необхідним устаткуванням (шкільна дошка, глюкометри, тест-смужки, зразки препаратів і засоби введення інсуліну, наочні посібники тощо).
5. Навчання та психологічна підтримка хворих здійснюється спеціально підготовленими медичними працівниками: ендокринологами, медичними сестрами, за участі дієтолога і медичного психолога.

Санаторно-курортне лікування. У комплексі лікувально-оздоровчих і профілактичних заходів при діабеті істотне значення має санаторно-курортне лікування. Не впливаючи безпосередньо

на патогенетичні механізми діабету, різноманітні фізичні чинники (бальнеологічні, кліматичні, лікувальні грязі, лікувальна фізкультура та ін.) стимулюють захисно-приспосувальні сили організму, підвищують функціональну ефективність нейрогуморальних систем, сприяючи оптимізації методів лікування. Застосування мінеральних вод є одним із поширених методів комплексного курортного лікування при діабеті.

Важливим принципом санаторно-курортного лікування є комплексність, яка передбачає не тільки використання різних природних лікувальних чинників у поєднанні з дієтотерапією та фізіотерапевтичними методами, а й терапію, спрямовану на нормалізацію МТ, корекцію різних проявів діабетичних ангіоневропатій і супровідних захворювань. У цьому важливу роль відіграє правильний санаторно-курортний відбір, який покликаний не тільки скерувати хворого до спеціалізованого діабетологічного санаторію, а й враховувати можливість курорту щодо загальносоматичного лікування, позитивного впливу на порушення мікроциркуляції й супровідні захворювання.

Найсприятливіші умови для лікування хворих на ЦД створені в спеціалізованих санаторіях та відділеннях бальнеологічного профілю. До них належать такі курорти України: «Березівські мінеральні води» (Харківська область), Миргород (санаторій «Березовий гай»), Трускавець (санаторій «Каштан»). З інших традиційних курортів, що займаються лікуванням хворих на ЦД, слід назвати Єсентуки, Боржомі, Друскінінкай, Джермук, Карлові Вари. Для хворих на туберкульоз легень і ЦД є спеціалізований санаторій «Долоси» у Криму. Крім спеціалізованих санаторіїв і відділень, хворих на ЦД лікують на всіх гастроентерологічних курортах, а також у здравницях іншого профілю. При діабеті рекомендується широко використовувати місцеві (приміські) санаторії.

Основним контингентом для санаторно-курортного лікування є хворі з легкими й середніми формами ЦД у стані компенсації, а також особи з порушеною толерантністю до глюкози. Хворим із тяжкою формою діабету рекомендувати санаторно-курортне лікування необхідно з великою обережністю — тільки за умови стійкої

компенсації захворювання й стабільного характеру його перебігу. Основним протипоказанням для курортного лікування є виражена декомпенсація діабету з розвитком кетозу й кетоацидозу при всіх ступенях тяжкості діабету. Протипоказанням для лікування на курорті є також діабет із лабільним перебігом і схильністю до гіпоглікемії, виражені стадії макро- та мікроангіопатій, стани з явищами недостатності периферичного, церебрального або коронарного кровообігу, значними порушеннями мікроциркуляції та трофічними розладами.

Таблиця 4. Диспансерне спостереження за хворими на цукровий діабет 2-го типу без ускладнень

Діагностичні дослідження і консультації	
Показник	Частота обстеження
Самоконтроль глікемії (натще і через 2 години після їди)	У дебюті захворювання і при декомпенсації — щоденно. Надалі залежить від виду цукрознижувальної терапії: на інсулінотерапії — щоденно; на дієті і ПЦЗП — декілька разів на тиждень у різний час доби
Глікозильований гемоглобін	1 раз на 6 місяців (за показаннями — частіше)
Біохімічний аналіз крові (загальний білок, холестерин, тригліцериди, білірубін, АСТ, АЛТ, сечовина, креатинін, калій, натрій, кальцій)	1 раз на рік (за відсутності змін)
Загальний аналіз крові	1 раз на рік
Загальний аналіз сечі	1 раз на рік
Мікроальбумінурія	Двічі на рік із моменту діагностики ЦД
Контроль АТ	При кожному відвідуванні лікаря
ЕКГ	1 раз на рік
ЕКГ із навантажувальними тестами за наявності >2 факторів ризику	1 раз на рік
Огляд ніг	При кожному відвідуванні лікаря
Сімейний лікар	На дієті та ПЦЗП за скеруванням сімейного лікаря; на інсулінотерапії — щомісяця
Ендокринолог	На дієті та ПЦЗП за скеруванням сімейного лікаря
Флюорографія ОГК	1 раз на рік
Окуліст, кардіолог	1 раз на рік (за показаннями — частіше)
Невролог, хірург кабінету діабетичної стопи	1 раз на рік (за показаннями — частіше)

Список використаної літератури

1. Mayer-Davis EJ, Kahkoska AR, Jefferies C, Dabelea D, Balde N, Gong CX, Aschner P, and Craig ME. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018: Definition, epidemiology, and classification of diabetes in children and adolescents. *Pediatr Diabetes*. 2018 Oct; 19(Suppl 27):7-19. doi: 10.1111/pedi.12773.
2. Couper JJ, Hailer MJ, Greenbaum CJ, et al. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018 Stages of type 1 diabetes in children and adolescents. *Pediatric diabetes*. 2018. 10.1111/pedi.12734.
3. American Diabetes Association. 6. Glycemic targets: Standards of Medical Care in Diabetes-2021. *Diabetes Care* 2021; 44 (Suppl. 1): S73-S84z.
4. Клінічна ендокринологія дитячого та підліткового віку. Науково-методичний посібник для лікарів. Бібліотека Здоров'я України. За ред. акад. МД Тронька, проф. ОВ Большової. 2016:704.
5. Довідник з клінічної ендокринології. За редакцією МД Тронька, ОВ Большової. Бібліотека практикуючого лікаря. К.: Видавничий дім Медкнига, 2020:368.

М.С. Черська¹, О.П. Погурельська²,
М.А. Василець³

¹ДУ «Інститут ендокринології та
обміну речовин ім. В.П. Комісаренка
НАМН України»

²ДУ ННЦ «Інститут кардіології
імені академіка М.Д. Стражеска»
НАМНУ

³Комунальне некомерційне
підприємство Київської обласної
ради «Київська обласна лікарня»

МІСЦЕ ОМЕГА-3 В КОРЕКЦІЇ КОГНІТИВНИХ РОЗЛАДІВ

Резюме. За даними світової статистики, когнітивні порушення є найпоширенішими розладами, з якими стикаються усі категорії населення, незалежно від віку, соціального статусу та роду діяльності. Найпоширеніші когнітивні зміни, які асоціюють із процесом старіння, пов'язані з порушенням пам'яті. Легкий і помірний когнітивний дефіцит є проміжним станом між нормою і деменцією. Ризик виникнення зазначеного розладу у віці ≥ 65 років становить 10-20%. Проте наразі немає чітко визначеного рекомендованого лікування легких і помірних когнітивних розладів. Тому варто звернути особливу увагу на доксозагексаєнову кислоту (ДГК), яка в дорослих виконує чимало важливих функцій в організмі, а саме: підтримує метаболізм жирів, є активатором необхідних ферментів, гальмує розвиток атеросклеротичних бляшок, сприяє диференціюванню нейронів і розростанню нейритів і входить до препарату Кардіоневрин. Цей продукт є джерелом полікозанолу (10 мг) і омега-3 жирних кислот — ДГК (400 мг). Враховуючи позитивний вплив Кардіоневрину на процес атеросклерозу та нейрогенезу, його можна рекомендувати для застосування в терапії пацієнтів із легкими та помірними когнітивними розладами.

Ключові слова: когнітивні порушення, доксозагексаєнова кислота, полікозанол, омега-3, атеросклероз.

Когнітивні функції (від англ. cognition — пізнання) — це не просто термін, який означає «кількість та якість розуму» [7], але й оцінка таких сфер пізнавальної діяльності, як пам'ять, увага, гнозис (здатність розрізнати предмети за чуттєвим сприйняттям), мова, праксис (здатність набувати, зберігати та використовувати різноманітні рухові навички) й інтелект [7].

За даними світової статистики, когнітивні порушення є найпоширенішими розладами, з якими стикаються усі категорії населення, незалежно від віку, соціального статусу та роду діяльності. Водночас у світі чимало уваги приділяють старінню населення, що є найдомінуючою тенденцією XXI ст. У 2045 році кількість людей, старших за 60 років, буде перевищувати кількість дітей до 15 років. Статистика виявляє, що присутність молоді, яка до недавнього часу була помітною, протягом XXI століття стане все більш рідкісним явищем [10].

Ситуація в Україні цілком відповідає світовим тенденціям. Зокрема, за даними Державної служби статистики станом на квітень 2020 р., загальна чисельність українців становила близько 41 млн; 82% — це доросла популяція (з яких майже 10 млн — люди віком від 60 років), а 18% (7,5 млн) — діти. Відповідно, Україна є класичним

прикладом країни зі старіючим населенням [1]. Але ми не просто старішаємо, ми стикаємося зі змінами вищої нервової діяльності — когнітивними розладами, погіршення якої веде до втрати особистості людини, втрати самосприйняття.

Зараз у світі налічується 44,4 млн осіб із деменцією, дві третини з яких проживають у країнах із низьким та середнім рівнем доходу.

Наразі розрізняють первинні когнітивні розлади, які зумовлені первинним нейродегенеративним процесом, таким як хвороба Альцгеймера, хвороба Паркінсона тощо. Як первинний когнітивний розлад також розглядають погіршення когнітивних функцій, пов'язаних із віком, оскільки це є наслідком нейродегенеративних вікових змін у мозку (прогресивна втрата структури і функції нейронів з їхньою загибеллю). У розвитку вторинних когнітивних порушень основне значення надають іншим етіологічним факторам (наприклад, судинним, метаболічним, токсичним, травматичним тощо).

За словами професора Н. Бачинської [4], спектр когнітивних порушень при старінні можна підрозділити на:

1. Легкі когнітивні порушення (наприклад, вікові зміни, синдром легких когнітивних порушень, вікова когнітивна дисфункція).

2. Помірні когнітивні порушення (синдром помірних когнітивних порушень).
3. Тяжкі когнітивні порушення (деменція).

Легкі когнітивні порушення — динамічне незначне погіршення окремих когнітивних функцій (пам'яті, уваги, мислення), що не призводять до побутової, соціальної дезадаптації та не впливають значним чином на професійну діяльність.

Помірний когнітивний дефіцит є чітким клінічним синдромом і підтверджується, окрім скарг пацієнта та його родичів на зниження пам'яті й розумової працездатності від вихідного рівня, даними нейропсихологічного тестування. Він може призводити до порушень складних видів побутової та професійної діяльності.

Найтяжчі розлади когнітивних функцій називають деменцією. Вона являє собою синдром (сукупність синдромів), характерний для низки захворювань, найпоширенішими серед яких є хвороба Альцгеймера, судинна деменція, а також деменція з тільцями Леві та хвороба Паркінсона [6].

Найпоширеніші когнітивні зміни, які асоціюють із процесом старіння, пов'язані з порушенням пам'яті. Легкий і помірний когнітивний дефіцит є проміжним станом між нормою і деменцією. Ризик виникнення зазначеного розладу у віці ≥ 65 років становить 10-20%. Серед чоловіків цей показник вищий, ніж у жінок. У 5-20% легкий когнітивний розлад трансформується в деменцію [8].

Легкий та/або помірний когнітивний розлад найчастіше може бути наслідком інших супутніх захворювань і системних порушень: ендокринні хвороби, обструктивні захворювання легень, колагенози і васкуліти, погане харчування, вітамінна недостатність тощо, неврологічна патологія, пухлини мозку і метастатичні ураження мозку, хронічний менінгоенцефаліт (сифілітичний, герпетичний, спричинений ВІЛ-інфекцією та ін.), метаболічні розлади (хронічна ниркова та печінкова недостатність) внаслідок вживання медикаментів, проявом інших психічних порушень [14, 15].

Проте сьогодні немає чітко визначеного рекомендованого лікування легких і помірних когнітивних розладів. Дієвими для лікування вважаються заходи, спрямовані на зниження ризику судинних захворювань, попередження інсультів, лікування миготливої аритмії, контроль артеріального тиску, тренування когнітивних функцій [2, 3, 5].

У такій ситуації варто звернути особливу увагу на докозагексаєнову кислоту (ДГК). Докозагексаєнова кислота (ДГК) — це незамінна поліненасичена кислота класу Омега-3. Входить до складу ліпідів більшості тканин тварин. Належить до найцінніших для здоров'я людини поліненасичених жирних кислот Омега-3. ДГК практично відсутня в рослинних жирах (за винятком жирів,

одержуваних із мікроскопічних водоростей), але міститься у тваринних жирах, особливо багато її в жирі морських риб. ДГК не тільки запобігає накопиченню жиру в організмі, але має важливе значення як для дорослої людини, так і для формування мозку й зору дитини, корисна для мозкового кровообігу [9]. У період активного росту мозку плода і немовляти — у третьому триместрі вагітності [16] та в період грудного вигодовування — ДГК є умовно незамінною жирною кислотою і повинна надходити до організму в адекватній кількості [11]. У дорослих ДГК виконує чимало важливих функцій в організмі, а саме: підтримує метаболізм жирів, є активатором необхідних ферментів, гальмує розвиток атеросклеротичних бляшок [20]. Дані свідчать про те, що ДГК може, у свою чергу, сприяти диференціюванню нейронів і розростанню нейритів [12].

У дослідженні Sakai M. зі співавт. було показано, що кількість докозагексаєнової кислоти (ДГК) у головному мозку збільшується протягом перших 20 років життя, а потім поступово знижується, і це зниження пов'язане з ризиком появи когнітивних порушень і помірних когнітивних розладів (ПКР) зокрема [17]. Soderberg зі співавт. показали, що в пацієнтів із ПКР має місце значне зниження рівня ДГК, арахідонової та адренової кислот у чотирьох ділянках головного мозку і лобної частки [18]. У дослідженні Kotani зі співавт. (2006) взяли участь пацієнти з ПКР, органічним ураженням головного мозку, які були рандомізовані і приймали або 240 мг/добу ДГК, або 240 мг/добу оливкової олії чи плацебо [13]. Оцінка когнітивних функцій проводилася через 90 днів після початку дослідження. Було встановлено, що в групі пацієнтів із ПКР при прийомі ДГК достовірно покращилися показники короткострокової пам'яті та уваги.

У результаті дослідження Vakharova зі співавт. у 2010 році було відзначено достовірне поліпшення в негайному і відкладеному вербальному відтворенні слів, здатності до навчання і зменшенні часу, необхідного для копіювання складних фігур, у групі, що приймала фосфатидилсерин (ФС), збагачений ДГК [19], порівняно з групою плацебо.

У велике подвійне сліпе рандомізоване плацебо-контрольоване дослідження, проведене Yurko-Mauro зі співавт. у 2010 році, увійшли 485 пацієнтів із ПКР [21]. Хворі приймали ДГК у дозі 900 мг/добу або плацебо протягом 24 тижнів. Було показано достовірне поліпшення функції навчання і пам'яті в групі ДГК порівняно з групою плацебо.

Роль ДГК у профілактиці й лікуванні ПКР і деменції привертає увагу дослідників останні 20 років. Головний мозок людини багатий на омега-3 ПНЖК. Логічно припустити, що їх склад

впливає на мозкові функції, у тому числі на когнітивну сферу. Докозагексаєнова кислота відіграє важливу роль у підтримці когнітивних функцій людини на її віковому й освітньому рівні. При старінні організму спостерігаються процеси зниження пам'яті, уваги, здатності до навчання та інших когнітивних функцій. Дослідження показують, що раціон, багатий на омега-3 (особливо ДГК), дозволяє зберегти когнітивні функції на належному рівні, а в разі ПКР — зменшити когнітивний дефіцит. Найбільшу кількість ДГК людина може отримати при вживанні риб'ячого жиру, морських водоростей.

На стадії ПКР, зумовлених ранніми проявами інтра- і прецеребрального атеросклерозу, після ретельного соматичного обстеження з проведенням розгорнутої ліпідограми доцільне в плані патогенетичної терапії і в цілях запобігання хронічній судинно-мозковій недостатності курсове застосування омега-3, що допоможе запобігти розвитку когнітивних розладів в осіб середнього і похилого віку.

Дієта, багата на омега-3 ПНЖК (особливо ДГК), показана пацієнтам із хронічною судинно-мозковою недостатністю, у т. ч. тим, хто переніс минулі і стійкі порушення мозкового кровообігу. Застосування ДГК у комплексі із загальноприйнятими протоколами лікування дозволяє зберегти когнітивні функції на належному рівні, а в разі ПКР зменшує когнітивний дефіцит. Найбільшу кількість ДГК людина може отримати при вживанні риб'ячого жиру, морських водоростей або спеціальних дієтичних добавок.

На сьогодні в Україні з'явився препарат Кардіоневрин. Він є джерелом полікозанолу — 10 мг і ДГК (омега-3 жирних кислот) — 400 мг.

Полікозанол — натуральна речовина, за механізмом дії подібна до ефекту статинів. Дія полікозанолу базується на пригніченні синтезу холестерину в клітинах печінки і прискоренні розпаду «особливо небезпечних» ліпопротеїдів низької щільності, з підвищеним рівнем яких безпосередньо пов'язаний ризик розвитку атеросклерозу.

Доксозагексаєнова кислота в складі Кардіоневрину є рослинною й отримана шляхом переробки морських водоростей, тому може використовуватися як допоміжна терапія в пацієнтів із церебральним атеросклерозом, а також у тих, хто має алергічні реакції і непереносимість мо-репродуктів тваринного походження.

Кардіоневрин можна рекомендувати для зниження ризику розвитку когнітивного дефіциту і прогресування наявних когнітивних порушень. Застосування Кардіоневрину буде доцільним пацієнтам: з інтолерантністю до статинів або з граничним значенням рівня ліпідограми (ЗХС, ЛПНЩ, ЛПВЩ, ЛПДНЩ, КА, тригліцериди), з факторами ризику фатальних і нефатальних серцево-судинних подій та дисліпідеміями IIa, IIb і IV типів — первинна профілактика, після перенесеного інфаркту міокарда (ІМ), у тому числі тим, кому було проведено ЧКВ та/або АКШ/МКШ. Тож регулярне вживання Кардіоневрину сприятиме зменшенню розвитку вікових і атеросклеротичних змін у судинах головного мозку й регресу наявних атеросклеротичних бляшок.

Таким чином, враховуючи позитивний вплив Кардіоневрину на процес атеросклерозу та нейрогенезу, його можна рекомендувати для застосування в терапії пацієнтів із легкими та помірними когнітивними розладами.

Список літератури — у редакції

THE PLACE OF OMEGA-3 IN THE TREATMENT OF COGNITIVE DISORDERS

M.S. Cherska, O.P. Pogurelska, M.A. Vasylets

Abstract

According to world statistics, cognitive impairment is the most common disorder faced by all categories of the population, regardless of age, social status and occupation. The most common cognitive changes associated with aging are associated with memory impairment. Mild to moderate cognitive deficits are an intermediate state between normal and dementia. The risk of this disorder at the age of ≥ 65 years is 10-20%. However, there is currently no clearly defined recommended treatment for mild to moderate cognitive impairment. Therefore, special attention should be paid to doxosahexaenoic acid (DHA), which in adults performs a number of important functions in the body, namely: supports fat metabolism, is an activator of essential enzymes, inhibits the development of atherosclerotic plaques, promotes neuronal differentiation and neurite outgrowth. This product is a source of policosanol (10 mg) and omega-3 fatty acids — DHA (400 mg). Given the positive effect of Cardioneurin on the process of atherosclerosis and neurogenesis, it can be recommended for use in the treatment of patients with mild and moderate cognitive disorders.

Keywords: cognitive impairment, doxosahexaenoic acid, policosanol, omega-3, atherosclerosis.

Р.І. Ісаков
 Полтавський державний
 медичний університет

МЕТОДИЧНІ ПІДХОДИ ДО ВИЗНАЧЕННЯ ПСИХІЧНОГО ЗДОРОВ'Я

Резюме. За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я встановлено, що на планеті існує понад 450 мільйонів людей, які страждають на психічні захворювання. Статистичні дані доводять, що кожна сьома людина Західної Європи страждає на психічний розлад. Із 1992 року з ініціативи Всесвітньої федерації психічного здоров'я (World Federation for Mental Health) щорічно 10 жовтня відзначається Всесвітній день психічного здоров'я. День психічного здоров'я має на меті привернути увагу до поширеності депресивних розладів, шизофренії, хвороби Альцгеймера, наркотичної залежності, епілепсії, розумової відсталості, кількості вживання наркотичних речовин та зростання самогубств у світі. Метою Всесвітнього дня психічного здоров'я є надання допомоги людям, що страждають на психічні розлади, поширення інформації про сучасні та ефективні методи лікування, профілактики, реабілітації й психосоціальної адаптації. Психічне здоров'я — динамічна сукупність психічних властивостей індивіда, що забезпечують стан душевного благополуччя. У статті наведено та обґрунтовано визначення психічного здоров'я людини. Представлено сучасні наукові підходи до вивчення психічного здоров'я.

Ключові слова: психічне здоров'я, психічна норма, психічні захворювання.

З 10 жовтня 1992 року за ініціативою Всесвітньої федерації психічного здоров'я відзначається День психічного здоров'я. Ця організація стверджує, що на нашій планеті мешкає понад 450 мільйонів людей, які страждають на психічні захворювання. Важливість цієї проблеми на сьогодні важко переоцінити. Для України це питання є особливо актуальним, оскільки, згідно з останніми дослідженнями, наша країна є лідером в Європі за поширеністю психічних розладів серед населення [1, 2].

Загальне визначення здоров'я, запропоноване Всесвітньою організацією охорони здоров'я (ВООЗ), передбачає стан людини, при якому:

- 1) збережені структурні та функціональні характеристики організму;
- 2) наявна висока адаптивність до змін звичного природного і соціального середовища;
- 3) зберігається емоційне й соціальне благополуччя.

Таким чином, поняття «здоров'я» трактується значно ширше, ніж тільки нормальні фізіологічні функції організму на всіх рівнях.

Здоров'я людини як цілісний феномен інтегрує чотири компоненти — фізичний, психічний, соціальний і духовний. Усі вони невід'ємні один від одного [3].

Психічне здоров'я — динамічна сукупність психічних властивостей індивіда, що забезпечують стан душевного благополуччя.

Характеризується передусім відсутністю хворобливих психічних проявів і адекватною умовам

дійсності регуляцією поведінки [4]. Ключовими характеристиками психічно здорової людини є поняття *гармонії* та *саморегуляції*, у розумінні максимальної адаптивності суб'єкта до мінливих умов середовища.

Критерії психічного здоров'я за визначенням ВООЗ:

- усвідомлення безперервності та сталості власного «Я»;
- почуття сталості переживань в однотипових ситуаціях;
- критичність до себе і результатів своєї діяльності;
- відповідність психічних реакцій характеру зовнішніх впливів;
- соціальна адаптивність — здатність керувати своєю поведінкою відповідно до загальноприйнятих норм;
- здатність планувати своє життя і реалізовувати свої плани;
- здатність до здорової рефлексії — зміни поведінки залежно від життєвих ситуацій і обставин.

У визначенні стану здоров'я існує два наукових підходи: негативний і позитивний [5].

Негативне визначення здоров'я розглядає останнє як просту відсутність патології. Тут норма розглядається як синонім здоров'я, а патологія — хвороби.

Категорія норми використовується як базовий критерій порівняння поточного (актуального) і постійного (звичного) стану людини. Відхилення від норми розглядається як *хвороба* — стан, що

не здається «нормальним» і «звичайним». Однак змістовне, а не інтуїтивне визначення клінічної норми — важлива методологічна проблема.

Норма — це термін, у який можуть вкладатися два основних змісти.

1. *Статистична норма* — відображає діапазон рівнів функціонування психіки, що є найбільш поширеним, властивим більшості людей. Статистична норма об'єктивно існує і визначається за допомогою обчислення середньоарифметичних значень деяких емпіричних (що піддаються спостереженню й обліку) даних. Наприклад, більшість людей не бояться опинитися в замкнутому просторі, отже, відсутність такого страху є статистично нормальною.
2. *Оціночна норма* — деякий ідеальний із філософської та світоглядної точки зору стан людини, до «досконалості» якого мають тією чи іншою мірою прагнути всі люди. У цьому аспекті норма виступає суб'єктивним, довільно встановленим нормативом, що приймається за зразок уповноваженими особами, наприклад експертами. Така ідеальна норма виступає засобом спрощення й уніфікації різноманітних форм психічної діяльності, у результаті чого деякі з них виявляються за межею прийнятного рівня функціонування. Усе, що не відповідає вибраному ідеалу, визначається як ненормальне.

Проблема норми пов'язана із проблемою вибору *нормативної групи* — людей, чия життєдіяльність виступає стандартом ефективного рівня функціонування. До кола норм-нормативів включаються не тільки ідеальні характеристики, але й функціональні, соціальні та індивідуальні норми.

Функціональні норми оцінюють діяльність людини через призму наслідків (шкідливо або не шкідливо) або можливості досягнення певної мети (сприяє або не сприяє).

Соціальні норми контролюють поведінку людини, спонукаючи її відповідати певному бажаному (запропонованому оточенням) або встановленому владою зразку.

Індивідуальна норма передбачає порівняння стану людини не з іншими людьми, а зі станом, у якому вона перебувала раніше і який відповідає її особистим можливостям. Іншими словами, індивідуальна норма є ідеальним із погляду індивіда, а не домінуючої соціальної групи станом, що враховує можливості конкретної людини.

Для оцінки нормальності (відповідності норми) психічного стану особистості, залежно від обставин, психологом або психіатром можуть застосовуватися ті чи інші з перерахованих концепцій визначення норми [6, 7].

Загалом у поведінкових реакціях поняття «межі норми» є дуже розмитим. Об'єктивне

визначення граничного діапазону безпечних рівнів функціонування можливе відносно біологічної норми. Відносно ж психічної норми ніяких чітких об'єктивних меж установити не можна, оскільки тут домінує довільний оціночно-нормативний підхід.

Реакцію на безпосередній подразник можна вважати нормальною, якщо вона за силою відповіді адекватна інтенсивності стимулу, а її тривалість дорівнює тривалості дії психотравми. Нормальна реакція завжди мотивована і є чутливо адекватною відповіддю на переживання.

Встановлення психологічних меж, що характеризують норму, тісно пов'язане із теоретичними уявленнями про природу особистості, у яких моделюється деяке ідеальне уявлення про людину як соціальну істоту [8]. Наприклад, у класичному психоаналізі гомосексуальність трактується як патологія, тоді як у сучасних психологічних теоріях, орієнтованих на поняття індивідуальної норми, — як варіант норми.

При цьому наявність або відсутність відхилень від норми на біологічному рівні існування переважно не є визначальною для віднесення себе до здорових або хворих. Наприклад, люди, що вжили алкоголь на вечірці, мають змінений стан свідомості, що є відхиленням від «нормальних» параметрів психічного функціонування, однак вони не є хворими доти, доки через це системно не починає порушуватись виконання соціальних функцій.

Ця колізія привела дослідників до необхідності пошуку позитивних концепцій здоров'я [9].

Позитивне визначення здоров'я не зводить останнє до простої відсутності хвороби, а намагається розкрити його автономний зміст.

Поняття норми і патології ширші за здоров'я і хворобу, будучи завжди континуальними та охоплюючи цілу низку взаємопов'язаних станів. А здоров'я й хвороба виступають як дискретні, чітко окреслені у своїх межах стани. Вони пов'язані не з об'єктивно виявленим відхиленням від норми, а із суб'єктивним станом самопочуття, що впливає на виконання повсякденних функцій. Характеристика загального самопочуття виступає центральною ланкою розмежування здоров'я і хвороби [10].

Здорова людина благополучно себе почуває і тому може виконувати повсякденні соціальні функції.

Хвора людина має погане самопочуття і тому не може виконувати повсякденні соціальні функції.

Поняття хвороби являє собою не стільки відображення об'єктивного стану людини, скільки виступає загальним теоретичним і соціальним конструктом, за допомогою якого намагаються дати визначення порушенням здоров'я, що виникають.

Здоров'я являє собою динамічне сполучення різних показників, тоді як хворобу, навпаки, можна визначити як порушення критеріїв здоров'я, його особливий випадок. Протилежним психічному здоров'ю станом є психічний розлад, проміжним — межові психічні розлади.

Особливо важливими із цієї точки зору є соціальні аспекти. Хвороба завжди пов'язана з роллю хворого й обмеженнями звичайної рольової соціальної поведінки [11]. Тому лейбелінг (англ. *labeling* — навішення ярлика) несе небезпеку прогресування наявного в людини порушення здоров'я, навіть якщо воно є мінімальним. У результаті відхилення від норми може перетворитись на тяжкий розлад, як наслідок того, що людина приймає нав'язану їй роль «ненормальної». Вона почувається й поводить як хвора, а оточуючі до неї відповідно ставляться, визнаючи її тільки в цій ролі. Деякі фахівці вважають, що в певних випадках психічні розлади виникають не через внутрішню схильність, а внаслідок

порушення соціальних відносин, як результат життя у «хворому суспільстві» [12].

Висновки

Ключовими характеристиками психічно здорової людини є поняття гармонії та саморегуляції, у розумінні максимальної адаптивності суб'єкта до мінливих умов середовища. У сучасній медичній практиці необхідно приділяти значну увагу проблемам психічного здоров'я людей у рамках безперервного і комплексного медичного обслуговування.

Зв'язок публікації з плановими науково-дослідними роботами. Результати дослідження, що представлені, є частиною виконання НДР кафедри психіатрії, наркології та медичної психології Полтавського державного медичного університету на тему «Психосоціальна дезадаптація в осіб із психічними непсихотичними розладами (предиктори формування, клініка, діагностика, реабілітація)», державний реєстраційний номер 0119U102861.

Список використаної літератури

1. Voloshyn PV, Maruta NO. *Stratehija okhorony psikhichnoho zdorovia naselennia Ukrainy: suchasni mozhlyvosti ta pereshkody. Ukrainnyi visnyk psikhonevrologii.* 2015;1(82):5-11. [in Ukrainian].
2. Skrypnikov AM, Herasymenko LO, Isakov RI. *Diahnostychni protsesy u psykhiatrii.* Poltava: ASMI; 2012:128. [in Ukrainian].
3. Vitenko IS. *Psikhologichni osnovy likuvalno-profilaktychnoi diialnosti ta pidhotovky likaria zahalnoi praktyky — simeinoho likaria.* Kharkiv: Zoloti storinky; 2002:388. [in Ukrainian].
4. Chaban OS, Khaustova OO. *Dezadaptatsiia liudyny v umovakh suspilnoi kryzy: novi syndromy ta napriamky yikh podolannia.* Zhurnal psykhiatrii i meditsynskoy psikhologii. 2009 23(3):13-21. [in Ukrainian].
5. Jaspers K. *Allgemeine Psychopathologie. Acta unveranderte auflage.* Berlin, Heidelberg, New York: Springer Verlag; 1965:748.
6. Goldberger L, Breznitz S, editors. *Handbook of stress. Theoretical and clinical aspects.* New York: The Free Press, 2012:969.
7. Orban-Lembrik LE. *Socialna psihologiya.* Kyiv: Akademvidav; 2005:448. [in Ukrainian].
8. Herasymenko LO. *Psihosotsial'na dezadaptatsiya (suchasni kontseptual'ni modeli).* Ukrain'skii visnyk psikhonevrologiyi. 2018;1:62-65. [in Ukrainian].
9. Breslau N. et al. *Trauma and posttraumatic stress disorder in the community.* Archives of General Psychiatry. 1998;55:626-632.
10. Ono Y. *Gender differences of somatoform symptoms.* Abstracts X World Congress of Psychiatry. Madrid. 1996;1:78.
11. Shieds J. *Heredity and psychological abnormality.* Handbook of abnormal psychology. 1973;2:23-31.
12. McGrath E. *Women and depression: Risk factors and treatment issues.* Washington: Am. Psychol. Ass. 1990:14.

Надійшла до редакції 30.11.2021 р.

METHODOLOGICAL APPROACHES TO THE DEFINITION OF MENTAL HEALTH

R.I. Isakov

Abstract. There are more than 450 million people on the planet who suffer from mental illness according to the World Health Organization. Statistics prove that every 7th person in Western Europe suffers from a mental disorder. World Mental Health Day has been celebrated annually on October 10 since 1992, at the initiative of the World Federation for Mental Health. Mental Health Day aims to draw attention to the prevalence of depressive disorders, schizophrenia, Alzheimer's disease, drug addiction, epilepsy, mental retardation, drug use and suicide rates worldwide. The aim of World Mental Health Day is to help people with mental disorders, disseminate information about modern and effective treatments, prevention, rehabilitation and psychosocial adaptation. Mental health is the dynamic set of mental properties of the individual that provide a state of mental well-being. The article presents and substantiates the definition of human mental health. Modern scientific approaches to the study of mental health are indicated.

Keywords: mental health, mental norm, mental illness.

Д.В. Мальцев

Національний медичний університет
імені О.О. Богомольця.
Інститут експериментальної
і клінічної медицини

МОЖЛИВОСТІ ІМУНОТЕРАПІЇ В АКУШЕРСТВІ ТА РЕПРОДУКТОЛОГІЇ

Резюме. У статті розглянуто можливості сучасних імунотерапевтичних втручань при патології репродуктивної сфери, ускладненому перебігу вагітності й ураженнях плода, пов'язаних із трансплацентарним перенесенням автоантитіл з організму матері. Висвітлено результати доступних досліджень і повідомлень, присвячених вивченню ефективності й безпеки препаратів імуноглобулінів, колонієстимулюючих факторів і інтерферонів різних класів в акушерській практиці, що становлять основу імунотерапії. Належне впровадження зазначених лікувальних стратегій у клінічну практику лікувально-профілактичних установ України дозволить підвищити якість надання медичної допомоги вагітним та поліпшити підготовку жінок до планованої вагітності.

Ключові слова: імуноterapia, акушерство, репродуктологія.

Імуноterapia є однією з найбільш перспективних лікувальних стратегій сучасної медицини. Останнім часом зміцнилася доказова база цього терапевтичного підходу і розширилися показання до застосування імунотерапевтичних агентів у клінічній практиці. Як відомо, під імунотерапією розуміють комплекс лікувальних втручань із використанням факторів імунної системи, отриманих із крові здорових донорів або їх аналогів синтетичного, рекомбінантного або гібридного походження. До сучасних імунотерапевтичних агентів відносять імуноглобуліни, інтерферони різних класів, колонієстимулюючі фактори, цитокіни, тимічні гормони, препарати моноклональних антитіл, лімфоцити (адаптивна Т-клітинна терапия, лімфокін-активовані кілери тощо) та деякі інші агенти (С1-інгібітор та ін.).

Механізм дії таких препаратів полягає в замісній дії (при імунодефіцитах), модуляції запалення та імунній відповіді (посилення або пригнічення), прямій протимікробній дії, протипухлинних і радіопротекторних ефектах, а також у деяких інших модальностях, механізм яких ще належить вивчити, наприклад ремієлінізації нервових волокон або збереження вагітності.

Імуноглобулінотерапія. Саме в терапії за допомогою антитіл є на сьогодні найбільш переконлива доказова база і широкий спектр показань до клінічного застосування серед усіх відомих засобів імунотерапії. Імуноглобулінотерапія забезпечує замісний вплив при дис- і іпоімуноглобулінеміях, протимікробний вплив і профілактику інфекційних захворювань, пригнічення активності патологічного процесу при деяких автоімунних

хворобах, терапевтичний вплив щодо низки захворювань із недостатньо вивченим патогенозом, наприклад синдрому HELLP, а також, як це стало відомо нещодавно, сприятливий ефект при невиношуванні вагітності.

Лікування імунодефіцитів у вагітних. Жінки з імунодефіцитами можуть мати ускладнений перебіг вагітності, який пов'язано з інфекційними епізодами, загрозами самовільних викиднів або передчасних пологів. Сьогодні встановлено, що пацієнтки з первинними гіпо- та дисімуноглобулінеміями повинні приймати препарати імуноглобулінів під час вагітності. Така терапия, як показали Hansen S. зі співавт. [1], є безпечною і зменшує кількість інфекційних епізодів у матері, сприяє збереженню вагітності та народженню здорового потомства. При цьому Gonzalez-Granado L.I. [2] підкреслює, що препарати імуноглобуліну для підшкірного введення можуть використовуватися як альтернатива традиційно застосовуваним в/в імуноглобулінам у вагітних, які страждають на загальний варіабельний імунодефіцит. Palmeira P. зі співавт. [3] встановлено також, що антитіла класу G надходять у кров плода через плацентарний бар'єр при в/в імуноглобулінотерапії в антенатальний період або на слизові оболонки новонародженого під час грудного вигодовування при введенні препаратів антитіл в організм матері після пологів.

Як показали Danieli M.G. зі співавт. [4], використання препаратів в/в імуноглобуліну останнього покоління безпечно у вагітних із загальним варіабельним імунодефіцитом, у яких раніше відзначалися побічні реакції на введення препаратів попередніх поколінь.

© Д.В. Мальцев

Невиношування вагітності невідомої етіології. Одним із важливих досягнень останнього десятиліття є встановлення тісного залучення імунних механізмів у процеси здійснення репродуктивної функції людського організму. Як зазначають Kwak-Kim J. зі співавт. [5], сьогодні саме персистуюче локальне запалення, опосередковане Т-лімфоцитами, NK- і NKT-клітинами на тлі дисфункції регуляторних Т-лімфоцитів, і пов'язаний із цим тромбоз судин фетоплацентарного комплексу розглядаються як ключові ланки синдрому рецидивуючого невиношування плода нез'ясованої етіології. Нові докази стали поштовхом для апробації імунотерапії при різних формах патології репродукції людини, у тому числі у випадках самовільних викиднів і передчасних пологів.

Virro M.R. зі співавт. [6] провели дослідження, у якому 229 жінкам із нез'ясованим невиношуванням вагітності (3,8±2,7 року) і повторними невдачами екстракорпорального запліднення (3,3±2,1) призначався в/в імуноглобулін. Частота вагітностей становила 60,3% (138/229), а частота успішних пологів — 40,2% (92/229), що вище за рівні Канадської бази даних (30% рівень народження живих дітей; CARTR 2010 року; $p=0,0012$). При пересадці одного ембіона успіх досягався у 2 рази частіше — 61% (20/33) порівняно з 34,9% випадків (428/1225). При пересадці 5 бластоцист вагітність наставала майже у всіх випадках (30/31).

У дослідженні, яке проведено Sun X.G. зі співавт. [7], брали участь 60 жінок із частими спонтанними викиднями. В/в імуноглобулін призначався в дозі 200 мг/кг на місяць до 20-го тижня гестації. Рівень вагітності становив 93,3%, а рівень народження живої дитини — 85,7% при призначенні в/в імуноглобуліну порівняно з 56,7% (17/30) ($p=0,021$) і 63,3% (19/30) ($p=0,011$) відповідно в контрольній групі. В/в імуноглобулін підвищував експресію толерогенного sHLA-G і протизапального цитокіну ІЛ-10, які асоційовані зі сприятливим перебігом вагітності.

В іншому дослідженні, яке проведено Winger E.E., Reed J.L. [8], брали участь 75 жінок з анамнезом рецидивуючих спонтанних викиднів. Використання в/в імуноглобуліну в комбінації з інгібітором ФНП-альфа (адалімумаб або етанерцепт) покращувало виношування вагітності.

Рівень народження живої дитини становив 19% (4/21) у групі I (тільки антикоагулянти), 54% (20/37) — у групі II (в/в імуноглобулін + антикоагулянти) і 71% (12/17) — у групі III (в/в імуноглобулін + інгібітор ФНП-альфа + антикоагулянти).

Haп A.R. зі співавт. [9] вивчили вплив протизапальної (преднізолон і в/в імуноглобулін) і антикоагулянтної (низькомолекулярний гепарин) терапії на перебіг вагітності і ризик ускладнень

у жінок із частими мимовільними перериваннями вагітності або анамнезом нез'ясованого безпліддя.

Було проаналізовано ретроспективно 72 історії хвороби. Як контроль використовувалися статистичні дані загальної популяції вагітних жінок. Показано, що проведене лікування попереджало збільшення частоти небажаних подій, а саме передчасних пологів, невідповідності плода терміну гестації, епізодів прееклампсії та гестаційного діабету.

Синдром підвищеної кількості / функції природних кілерів. Природні кілери з фенотипом CD3-CD56+CD16+ задіяні в ініціації механізму пологів, тому синдром підвищеної кількості / функції цих клітин асоційовано з ризиком невиношування плода у зв'язку з індукцією передчасної пологової діяльності. Clark D.A. зі співавт. [10] виявили CD200-залежний і CD200-незалежний шлях супресії функції NK-клітин під впливом в/в імуноглобуліну у вагітних із зазначеним синдромом.

У дослідженні, яке здійснено Moraru M. зі співавт. [11], брали участь 157 жінок зі звичним невиношуванням вагітності або з множинними епізодами порушення імплантації після екстракорпорального запліднення, у яких відзначався синдром підвищеної кількості NK- (CD3-CD56+CD16+) і NKT-клітин (CD3+CD56+CD16+). У жінок, що приймали в/в імуноглобулін, був вищий рівень вагітності (92,5%) і народження живих дітей (82,5%), ніж у пацієток без такого лікування (25 і 12,5% відповідно).

Coulam C.B., Acasio B. [12] вивчили повідомлення про 2995 жінок з антифосфоліпідним синдромом і синдромом підвищеної кількості NK-клітин із нез'ясованим безпліддям, порушенням імплантації після екстракорпорального запліднення, звичним невиношуванням вагітності і порівнювали різні терапевтичні стратегії — гепарин і аспірин; в/в імуноглобулін; інтраліпід. Гепарин і аспірин були ефективними в жінок з антифосфоліпідним синдромом із частими спонтанними перериваннями вагітності, але не з порушенням імплантації після екстракорпорального запліднення. В/в імуноглобулін продемонстрував ефективність у жінок з обома синдромами при всіх зазначених формах порушення фертильності. Інтраліпід був ефективним тільки в жінок із підвищеною кількістю NK-клітин, а ефективність препарату була порівнянна з такою у в/в імуноглобуліну.

Winger E.E. зі співавт. [13] встановили, що наявність підвищеного індексу Th1/Th2 і аномально великої кількості природних кілерів із фенотипом CD56+CD16+ є предикторами ефективності в/в імуноглобуліну в жінок, що проходять процедуру екстракорпорального запліднення.

Зменшення підвищеного рівня CD3+CD56+ NKT-клітин під час застосування в/в імуноглобуліну корелює з нормальним перебігом вагітності та подальшими успішними пологамі, як це показали van den Heuvel M.J. зі співавт. [14] у спеціально спланованому дослідженні.

Як продемонстрували Shimada S. зі співавт. [15], у жінок із множинними епізодами спонтанних викиднів високодозова терапія за допомогою в/в імуноглобуліну підвищує експресію пригнічувальної молекули CD94 ($58,8 \pm 21,4\%$ проти $71,0 \pm 17,6\%$; $p=0,01$), що знижує підвищену цитотоксичність, що опосередкована CD3-CD56+CD16+ клітинами.

Perricone R. зі співавт. [16] показали, що в/в імуноглобулін у жінок із рецидивуючими спонтанними викиднями підвищує сироваткову концентрацію гранулоцитарно-моноцитарного колонієстимулюючого фактора, який зазвичай аномально знижений у таких випадках, що корелює з поліпшенням виношування вагітності.

Множинні невдачі екстракорпорального запліднення. Екстракорпоральне запліднення нерідко є єдиною можливістю реалізації репродуктивної функції сімейної пари, проте реєструються випадки множинних невдач імплантації і виношування плода в таких випадках, у генезі яких можуть відігравати роль імуноопосередовані механізми.

У дослідженні під керівництвом Neillmann L. [17] брали участь 188 жінок, яким було проведено 226 терапевтичних циклів під час процедури екстракорпорального запліднення. Після додаткового призначення в/в імуноглобуліну рівень вагітності становив 50,5%, рівень імплантації — 21%, а рівень втрат вагітності — 16,8%, що краще за дані метааналізу, підготовленого Clark зі співавт. Зазначалося зменшення раніше підвищеної кількості CD3-CD56+CD16+ клітин, як і в дослідженні, що проведено Kwak зі співавт. [18].

У дослідженні під керівництвом Winger E.E. [19] брали участь 75 жінок із порушенням фертильності й аномально підвищеним індексом Th1/Th2. Призначали комбіновану терапію за допомогою адалімумабу і в/в імуноглобуліну. Відзначено поліпшення імплантації, виношування вагітності та успішних пологів ($p=0,0007$; $0,0009$ і $0,003$ відповідно) після екстракорпорального запліднення, що супроводжувалося нормалізацією індексу Th1/Th2 і відповідного цитокінового профілю.

Elgram T. зі співавт. [20] досліджували ефективність в/в імуноглобуліну в жінок із частими невдачами екстракорпорального запліднення або схожою з партнером за системою HLA. У дослідження включали пацієток, у яких не відзначалося імплантанції, принаймні 7 спроб трансферу ембріона. Крім того, включалися жінки, у яких виявляли щонайменше 3 ідентичних локусу HLA

з партнером і негативний результат cross-match тесту. Лікування полягало в двократному введенні 30 г в/в імуноглобуліну — перший раз після забору ооцита, а другий — при ідентифікації пульсу плода за допомогою ультрасонографії. Після 18 курсів в/в імуноглобуліну сім жінок завагітніли, п'ять з яких народили живих дітей із гестаційним віком 27 тижнів і більше, двоє народили передчасно, і діти залишилися живими, а в однієї пацієнтки відбулося переривання вагітності в терміні 19 тижнів. Відзначалися достовірні відмінності з контрольною групою. Автори дійшли висновку про користь від застосування в/в імуноглобуліну в зазначених випадках.

Sher G. зі співавт. [21] порівняли ефективність аспірину і гепарину та комбінованого лікування з включенням в/в імуноглобуліну у 82 жінок із множинними невдачами екстракорпорального запліднення і наявністю автоантитіл до антигенів щитоподібної залози, а саме антитіл до мікросом і тиреоглобуліну. В/в імуноглобулін використовували в курсовій дозі 500 мг/кг. Додавання в/в імуноглобуліну за стандартною схемою, що включає гепарин і аспірин, підвищило шанс народження живої дитини після одиничного трансферу з 27 до 51% випадків.

Coulam C.V. зі співавт. [22] досліджували ефективність в/в імуноглобуліну в жінок із нез'ясованим невиношуванням плода і множинними невдачами екстракорпорального запліднення ($n=29$). Вагітність настала тільки в 1 з 13 пацієток із групи контролю, однак у 9 з 16 учасниць, які отримали в/в імуноглобулін у дозі 500 мг/кг, що становило достовірні відмінності ($p=0,02$).

Антифосфоліпідний синдром як ізольована патологія або компонент системного червоного вовчачка є добре відомою причиною рецидивуючих спонтанних абортів унаслідок тромбозу судин фетоплацентарного комплексу. Gómez-Puerta J.A. зі співавт. [23] показали, що в/в імуноглобулін допомагає вагітним навіть із катастрофічним антифосфоліпідним синдромом, резистентним до стероїдів. Branch D.W. зі співавт. [24] у мультицентровому плацебо-контрольованому дослідженні показали, що у вагітних із антифосфоліпідним синдромом, які отримували в/в імуноглобулін, було менше випадків затримки росту плода та епізодів надходження до відділення інтенсивної терапії під час вагітності.

Автоімунна тромбоцитопенічна пурпура. Геморагічний синдром, що опосередкований автоімунною тромбоцитопенічною пурпурою, може створювати істотні труднощі під час пологів. У матері високий ризик важкої маткової кровотечі в місці відділення плаценти, а в новонародженого — внутрішньочерепного крововиливу, пов'язаного з розвитком вторинної алоімунної

тромбоцитопенії, яка пов'язана з міграцією материнських автоантитіл через плацентарний бар'єр.

Inoscencio G. зі співавт. [25] показали, що в/в імуноглобулін є засобом вибору для лікування автоімунної тромбоцитопенічної пурпури у вагітних. Як встановили Sieunarine K. зі співавт. [26], при резистентності до в/в імуноглобуліну може бути ефективний в/в анти-D-імуноглобулін у дозі 50 мкг/кг, що часто використовується для профілактики резус-конфлікту.

Дерматоміозит. Як показали Linardaki G. зі співавт. [27], в/в імуноглобулін є ефективною й безпечною лікувальною стратегією при дерматоміозиті у вагітних і може бути розумною альтернативою стероїдів у цей період. Nozaki Y. зі співавт. [28] з успіхом купірували слабкість респіраторних м'язів, яка загрожує життю вагітних із дерматоміозитом, за рахунок використання в/в імуноглобуліну.

Інші автоімунні захворювання. В/в імуноглобулінотерапія повинна бути розглянута при плануванні лікування гранулематозу Вегенера (Kim S.Y. зі співавт. [29]) та синдрому Чарджа — Стросса (Hot A. зі співавт. [30]) під час вагітності через ефективність і кращий профіль безпеки порівняно з альтернативними методами лікування.

В/в імуноглобулін ефективний і безпечний при автоімунній запальній демієлінізуючій полінейропатії (Yerdelen D. зі співавт. [31]) і синдромі Гієна — Барре (Bahadur A. зі співавт. [32]) у вагітних. При цих демієлінізуючих захворюваннях периферичної нервової системи ефективність в/в імуноглобулінотерапії відповідає рівню доказовості А і перевищує таку в інших терапевтичних стратегіях.

Perricone R. зі співавт. [33] у невеликому контрольованому випробуванні показали переваги використання в/в імуноглобуліну у великій дозі у вагітних, хворих на системний червоний вовчак, асоційованої з множинними епізодами спонтанних викиднів, порівняно з комбінованою терапією преднізолоном і нестероїдними проти-запальними препаратами.

Вроджена атріовентрикулярна блокада. У разі продукції в організмі вагітної анти-Ro/La-антитіл останні можуть мігрувати через плаценту і викликати ураження серця плода та новонародженого. Ruffatti A. зі співавт. [34] продемонстрували, що в/в імуноглобулін поряд із плазмаферезом і стероїдами є важливим компонентом комплексної терапії вродженої атріовентрикулярної блокади в дитини, що опосередкована анти-Ro/La-антитілами матері, які атакують плацентарний бар'єр. В іншому дослідженні Ruffatti A. зі співавт. [35] показали, що в/в імуноглобулін під час вагітності в дозі 1 г/кг кожні 15 днів із подальшим подовженням терапії в новонародженого ефективний при кардіоміопатії, що опосередкована анти-Ro/La-антитілами.

Trusco S.M. зі співавт. [36] продемонстрували ефективність пренатальної комбінованої терапії в/в імуноглобуліном і глюкокортикостероїдами при опосередкованій материнськими антитілами кардіоміопатії й ендокардіальному фіброеластозі плода в невеликому дослідженні (n=20). Проведення лікування підвищує шанс народження здорової дитини та зменшує тяжкість ураження серця в новонародженого.

Вульгарна пухирчатка. Дебют або загострення вульгарної пухирчатки, зумовленої продукцією автоантитіл до десмоглеїну, може бути серйозною перешкодою для успішного результату вагітності. Ruiz-Villaverde R. і Ahmed A.R. зі співавт. [36, 37] незалежно один від одного продемонстрували, що в/в імуноглобулін безпечний і ефективний при вульгарній пухирчатці як при прегравідарному дебюті, так і при початку хвороби під час вагітності. Rodrigues Cdos S. зі співавт. [38] показали, що в/в імуноглобулін ефективний при herpes gestationis — рідкісному автоімунному бульозному захворюванні у вагітних і новонароджених.

Резус-конфлікт. Використання анти-D-імуноглобуліну є ефективною стратегією запобігання резус-конфлікту в загрозованих випадках. Дані Кокранівського огляду, наведені Okwundu C.I., Afolabi B.V. [39], вказують на однакову ефективність анти-D-імуноглобуліну при в/м і в/в введенні на 28-й або 30-й тиждень гестації в резус-негативних жінок із резус-позитивним плодом.

Isojima S. зі співавт. [40] встановили, що плазмаферез із подальшим призначенням в/в імуноглобуліну може зберегти вагітність при резус-конфлікті в разі неефективності анти-D-імуноглобуліну. Onesimo R. зі співавт. [41] повідомили про успішне використання в/в імуноглобуліну при гемолітичному синдромі, який зумовлено анти-E-алоїмунізацією і який трапляється рідше, ніж класична алоїмунізація до антигена D.

Цитомегаловірусна інфекція. Реактивована цитомегаловірусна інфекція є добре відомою причиною спонтанних викиднів, передчасних пологів, затримки росту і вад розвитку дитини. Vixmann H. зі співавт. [42] у результаті проведення ретроспективного аналізу продемонстрували ефективність і безпеку специфічного антицитомегаловірусного імуноглобуліну для профілактики інфекції плода при реактивації патогена в організмі матері під час вагітності. Polilli E. зі співавт. [43] показали, що препарат нормального імуноглобуліну ефективний при первинній цитомегаловірусній інфекції у вагітних, тому що містить велику кількість антитіл до вірусу у своєму складі.

Moxley K., Knudtson E.J. [44] продемонстрували, що поєднане в/в і інтраутеральне введення імуноглобуліну проти цитомегаловірусу під час вагітності безпечно і більш ефективно, ніж монотерапія в/в препаратом. Nigro G. [45] та інші

фахівці з Congenital Cytomegalovirus Collaborating Group показали, що в/в імуноглобулін проти цитомегаловірусу попереджає потрапляння інфекції до організму плода з крові вагітної при реактивації вірусу в організмі жінки. В іншому дослідженні Nigro G. зі співавт. [46], вивчивши дані ультрасонографії 17 плодів і результати їх вірусологічних досліджень, встановили, що гіперехогенний кишечник є інформативним інструментальним симптомом вродженої цитомегаловірусної інфекції, а своєчасне призначення в/в імуноглобуліну усуває розвиток патології і приводить до народження клінічно здорових дітей.

Lobovská A. зі співавт. [47] показали, що для профілактики інфекції плода під час вагітності ефективний також імуноглобулін проти цитомегаловірусу для в/м введення.

Інші інфекції. Класичне дослідження, що показує користь від імуноглобуліну при краснуці, проведено Petersen E.E. зі співавт. [48], у якому 24 добровольців заражали вірусом краснухи. Одну групу вели симптоматично, а іншій вводили в/м імуноглобулін. У добровольців, які отримали імуноглобулін, краснуха перебігала стерто і без феномену віремії. Як відомо, саме віремія є механізмом трансплацентарного зараження плода вірусом краснухи.

У недавньому огляді Gonik B. [49] підкреслює, що пасивна імунізація забута, але ефективна і доступна стратегія профілактики інфекцій плода в практиці акушера. Як показали Vixmann H. зі співавт. [50] у рандомізованому дослідженні, призначення 200 МО специфічного імуноглобуліну проти гепатиту В вагітним, що є носіями цього вірусу, чинить профілактичну дію щодо зараження плода через 72 години після введення препарату.

Wang F.Y. зі співавт. [51] провели рандомізоване контрольоване дослідження за участю 279 вагітних, результати якого продемонстрували, що щомісячне введення імуноглобуліну проти гепатиту В попереджає потрапляння вірусу до організму плода і приводить до народження здорових дітей.

Новонароджений має отримати імуноглобулін у перші 16 годин після моменту народження і повторно через 2 тижні. Водночас Zou H. зі співавт. [52] провели ретроспективний аналіз історій хвороби 621 новонародженого від матерів, позитивних до антигена HBs, виявивши профілактичний ефект щодо розвитку вірусного гепатиту В при комбінованому підході з використанням вакцини і специфічного імуноглобуліну.

Діти отримували вакцинацію відразу після народження, на першому і шостому місяці життя і дві дози імуноглобуліну (200 IU) у перші дні життя та через два тижні після народження. У 95,7% випадків у немовлят формувалася протективний рівень антитіл вже до сьомого місяця життя, хоча подібний підхід у хворих матерів не мав успіху.

Як показали Karabay O. [53] і Koh M. зі співавт. [54] незалежно один від одного, при важких формах гепатиту В у вагітних, які виявляють резистентність до рекомендованих схем терапії, може бути успішно застосована комбінована терапія, що включає противірусний препарат ламівудин, а також імунотерапевтичний агент бета-інтерферон і синтетичний аналог гормону кори надниркових залоз преднізолон.

За даними Onyango-Makumbi C. зі співавт. [55], специфічний імуноглобулін проти ВІЛ-1 попереджає потрапляння вірусу з організму хворої матері до плода під час вагітності та забезпечує народження здорових дітей, не заражених вірусом. Ця терапія також ефективна, як і невірапін у дозі 200 мг. Izdes S. зі співавт. [56] показали, що в/в імуноглобулін, збагачений IgM, ефективний при купіруванні постгрипозного сепсису у вагітних, викликаного резистентним штамом *Acinetobacter*.

Водночас Al-Rawi S. зі співавт. [57] продемонстрували ефективність комбінованої терапії, що включає рекомбінантний протеїн С і в/в імуноглобулін, при стрептококовому токсичному шоці у 24-річної жінки відразу після пологів.

HELLP-синдром. Це рідкісне небезпечне ускладнення в акушерстві, що виникає, як правило, у III триместрі вагітності, частіше на терміні після 35 тижнів. Синдром характеризується швидким наростанням симптомів, що включають нудоту, блювоту, біль в епігастральній ділянці та правому підребер'ї, набряки, головний біль, гіперрефлексію. Назва походить від перших букв трьох основних компонентів синдрому: гемолізу (Hemolysis), підвищення активності ферментів печінки (Elevated Liver enzymes) і тромбоцитопенії (Low Platelet count). На сьогодні розглядається роль антифосфоліпідних автоантитіл у генезі даного синдрому з недостатньо вивченим механізмом розвитку.

Як показали Cho F.N. зі співавт. [58], при синдромі HELLP може бути ефективний в/в імуноглобулін, який можна комбінувати з гемодіалізом у разі ниркової недостатності. Pourrat O. зі співавт. [59] обговорили можливості в/в імуноглобулінотерапії як ефективної і безпечної альтернативи плазмаферезу при синдромі HELLP.

Неонатальний гемохроматоз. Це важке, часто фатальне порушення метаболізму заліза в новонароджених, що призводить до розвитку гострої печінкової недостатності. Крім печінки, органами-мішенями при цій патології є підшлункова залоза, серце та ендокринні залози. Вважають, що ця патологія пов'язана з продукцією антитіл в організмі матері до антигенів печінки плода.

Nicholl M.C. [60] показав, що можливі нормальні пологи і виживання дитини при неонатальному гемохроматозі в разі призначення

в/в імуноглобуліну у високій дозі навіть при попередніх смертельних випадках. Raure A. зі співавт. [61] описали 4 випадки ефективного використання в/в імуноглобуліну для купірування важких проявів неонатального гемохроматозу.

Baruteau J. [62] підкреслює, що пренатальна і постнатальна терапія в/в імуноглобуліном є визнаною стратегією профілактики й терапії неонатального гемохроматозу у Франції в підтверджених випадках. Whittington P.F., Kelly S. [63] продемонстрували користь від застосування в/в імуноглобуліну в дозі 1 г/кг на місяць, починаючи з 19-го тижня гестації і до моменту пологів, щодо запобігання або мінімізації проявів неонатального гемохроматозу в загрозливих випадках (n=48).

Pyoderma gangrenosum. Erfurt-Berge C. зі співавт. [64] показали, що pyoderma gangrenosum — рідкісне, але важке ураження шкіри, яке іноді маніфестує під час вагітності, — може бути з успіхом купіровано за допомогою в/в імуноглобуліну. Відповідно до цього, de Zwaan S.E. зі співавт. [65] продемонстрували, що резистентні до стероїдів випадки pyoderma gangrenosum чутливі до препаратів в/в імуноглобуліну.

Колонієстимулюючі фактори. Останнім часом з'явилися докази доцільності застосування препаратів колонієстимулюючих факторів у репродуктології. Стимулом до апробації такого терапевтичного підходу стали спостереження, що в багатьох пацієнток із множинними епізодами спонтанних викиднів відзначається аномально низька концентрація цих цитокінів у сироватці крові. Würfel W. зі співавт. [66] призначали 300 мг молграмостиму як одиничну дозу в жінок із порушенням імплантації після екстракорпорального запліднення. Рівень успішної імплантантації підвищився до 43% порівняно з 20% у групі плацебо. Scarpellini зі співавт. [67] у 2009 році повідомили про ефективне і безпечне тривале використання гранулоцитарного колонієстимулюючого фактора при невиношуванні вагітності в іншому контрольному дослідженні. Надалі у випробуванні, проведеному Würfel W. зі співавт. [68], пацієнтки з дефіцитом природних кілерів отримували 3 млн МО граноцита (ланогростиму) на 5-й день трансферу і кожні три наступні дні. Відзначено істотне поліпшення імплантації, виношування вагітності та шансу народження живої дитини.

Santjohanser C. зі співавт. [69] провели ретроспективне когортне дослідження ефективності рекомбінантного гранулоцитарного колонієстимулюючого фактора в жінок із рецидивуючими спонтанними викиднями. Було три групи спостереження, першу з яких становили пацієнтки, що одержували препарат колонієстимулюючого фактора, другу — жінки, які не отримували лікування, і третю — учасниці, яким призначали в/в імуноглобулін, кортизон і низькомолекулярний гепарин.

Одинадцять пацієнток отримували гранулоцитарний колонієстимулюючий фактор у дозі 34 млн МО 1 раз на тиждень, а інші 38 проходили лікування в дозі по 13 млн МО двічі на тиждень до 12-го тижня гестації. Хоча кількість ранніх втрат ембріона була вищою в групі колонієстимулюючого фактора (2,67±1,27; 0,85±0,91; 0,64±0,74 відповідно), у цих пацієнток відзначалася достовірно вища частота успішного пізнього трансферу ембріона (36,7, 12,1, 8,9% відповідно). Шанс народження живої дитини також був достовірно вищим у жінок, які отримували колонієстимулюючий фактор (32, 13, 14% відповідно). Побічні ефекти траплялися в 10% випадків і включали біль у місці ін'єкції, лейкоцитоз, помірне підвищення температури тіла, біль у кістках і hyperemesis gravidarum. У дітей не відзначалося аномалій розвитку.

Дефіцит природних кілерів. Не тільки надлишок, але й дефіцит природних кілерів асоційований із порушенням фертильності. Hiby зі співавт. [70] у 2008 році показали, що дефіцит більше трьох кілінг-активуючих рецепторів природних кілерів асоційований із патологією фертильності і множинними епізодами порушення імплантації після екстракорпорального запліднення. Це поширена форма імунної дисфункції в людській популяції, про яку необхідно пам'ятати при веденні вагітних або підготовці жінки до планованої вагітності.

Дефіцит природних кілерів впливає на вагітність насамперед за допомогою зниження нагляду за низкою ендогенних вірусних агентів, переважно герпес- і папіломавірусів, проте є і прямі ефекти цієї імунної дисфункції.

Так, Fu B. зі співавт. [71] продемонстрували, що природні кілери забезпечують механізм толерантності до антигенів плода шляхом пригнічення активності Th17-клітин, задіяних у патогенезі передчасних пологів.

У терапії дефіциту природних кілерів використовуються препарати альфа-інтерферонів та рекомбінантного ІЛ-2. Ми підготували детальний огляд із проблеми цього імунодефіциту (Мальцев Д.В., Недопако Я.Я. [72]).

Альфа-інтерферони. Препарати альфа-інтерферонів мають антибактеріальні, радіопротекторні, протипухлинні та імуномодулюючі властивості. Yazdani Brojeni P. зі співавт. [73] провели систематичний огляд, присвячений проблемі застосування альфа-інтерферонів під час вагітності. Було показано, що ці лікарські засоби можна використовувати у вагітних для лікування хронічної мієлоцитарної лейкемії, есенціальної тромбоцитемії, гепатитів В і С. Elliott M.A. зі співавт. [74] також продемонстрували користь від застосування альфа-інтерферонів під час вагітності при справжній поліцитемії, а Ferrari V.D. зі співавт. [75] — у разі запущених форм хвороби Ходжкіна. Labarga P. зі

співавт. [76] повідомили про ефективне й безпечне використання пегільованого альфа-інтерферону у ВІЛ-інфікованої вагітної з гепатитом С поряд із рибавирином і антиретровірусною терапією. Альфа-інтерферони можуть використовуватися у вагітних при первинному мієлофіброзі (Gotić M. зі співавт. [77]), волосатоклітинній лейкемії (Корєс І. зі співавт. [78]) і Т-клітинній лімфомі (Echols K.T. зі співавт. [79]).

Tareeva T.G. зі співавт. [80] продемонстрували здатність альфа-інтерферонів забезпечувати профілактику акушерських і перинатальних ускладнень у вагітних з автоімунними хворобами й урогенітальними інфекціями.

Як показали Parez N. зі співавт. [81], важка вроджена дизеритропоетична анемія I типу під час вагітності може бути показанням для призначення препаратів альфа-інтерферонів. Zul'karneev R.Sh. зі співавт. [82] підкреслюють, що використання рекомбінантного альфа-інтерферону в комбінації з комплексним імуноглобуліном ефективно у вагітних жінок із хламідіозом. Gombert M.A. [83] пролікував 235 пацієнток із хламідійною урогенітальною інфекцією за допомогою комбінованої терапії сумамедом (по 1 г кожні 3 дні 7 днів) і рекомбінантним альфа-2b-інтерфероном. Отримано ефективність на рівні 94,8% випадків. Раніше Spivak N.Ia. зі співавт. [84] продемонстрували пряму протибактерійну активність альфа-інтерферонів.

Pons J.C. зі співавт. [85] вивчили фармакокінетику препаратів альфа-інтерферонів під час вагітності, продемонструвавши, що діюча речовина не проходить через фетоплацентарний бар'єр і не визначається в крові плода та амніотичній рідині під час терапії.

Бета-інтерферони. Препарати бета-інтерферонів використовуються для лікування рецидивуючо-ремітуючого розсіяного склерозу.

Хоча під час вагітності це демієлінізуюче захворювання зазвичай набуває сприятливого перебігу, істотно підвищено ризик рецидивів у післяпологовий період.

Hellwig K. зі співавт. [86] зазначають, що рекомбінантний бета-інтерферон безпечний

у вагітних із розсіяним склерозом, і така терапія знижує ризик загострень хвороби в післяпологовому періоді.

Sandberg-Wollheim M. зі співавт. [87] досліджували дані історій хвороби 679 жінок із розсіяним склерозом, які отримували бета-інтерферон під час вагітності. Не відмічено будь-якого несприятливого впливу препаратів на результат вагітності. Як зазначалося вище, бета-інтерферон може бути випробуваний у складі комбінованої терапії при важкому гепатиті В у вагітних, у разі прояву резистентності до стандартної терапії.

Гамма-інтерферон. Як зазначають Piper J.M. зі співавт. [88], гамма-інтерферон показаний під час вагітності в разі хронічної гранулематозної хвороби у вигляді системного застосування і при лікуванні шкірних папіломовірусних уражень та келоїдних рубців після кесаревого розтину або гінекологічних операцій у вигляді місцевого використання. За нашими даними, гамма-інтерферон ефективний при дефіциті мієлопероксидази фагоцитів.

Висновки

Сучасна імунотерапія повинна посідати важливе місце в арсеналі лікувальних стратегій, які використовуються в акушерстві та гінекології. Імунотерапевтичні агенти здатні покращувати результати при рецидивуючих спонтанних викиднях, передчасних пологах і множинних невдачах екстракорпорального запліднення, допомагають компенсувати первинні імунодефіцити у вагітних, надають прямі протимікробні ефекти щодо опортуністичних і урогенітальних інфекційних агентів, дозволяють уникнути призначення глюкокортикостероїдів і цитостатиків при автоімунних і онкологічних захворюваннях, а також усувають прояви деяких ускладнень із недостатньо вивченим патогенезом. Належне впровадження імунотерапії в клінічну практику лікувально-профілактичних установ України дозволить підвищити якість надання медичної допомоги вагітним та поліпшити підготовку жінок до планованої вагітності.

Список літератури — у редакції

Надійшла до редакції 07.07.2021 р.

POSSIBILITIES OF IMMUNE THERAPY IN OBSTETRICS AND REPRODUCTOLOGY

D.V. Maltsev

Abstract

This article considers the possibilities of modern immunotherapeutic interventions in the reproductive disorders, complicated pregnancy and fetal abnormalities associated with transplacental transfer of autoantibodies from mother to fetus. The results of available studies and reports devoted to the study of the efficacy and safety of immunoglobulins, colony-stimulating factors and interferons of different classes in obstetric practice, which form the basis of immunotherapy, have been presented. Thus, proper implementation of these treatment strategies in the clinical practice of treatment and prevention facilities in Ukraine will increase the quality of medical care for pregnant women and improve the preparation of women for elective pregnancies.

Keywords: immunotherapy, obstetrics, reproductive medicine.

О.М. Ковальова

Харківський національний медичний
університет

ПРЕНАТАЛЬНА ГЕНДЕРНА СЕЛЕКЦІЯ: МЕДИЧНІ, ЕТИЧНІ ТА ПСИХОЛОГІЧНІ АСПЕКТИ

Резюме. Стаття присвячена методології пренатальної гендерної селекції та етичним аспектам її впровадження. На підставі аналізу наукових публікацій подані основні технології визначення статі в доімплантаційний період, в ембріона та плода. Наведено медичні та немедичні причини пренатальної гендерної детермінації. Надається обґрунтування доцільності статевої селекції для попередження захворювань, зчеплених із Х-хромосомою. Висвітлено дискусійні етичні питання стосовно балансу дітей у родині, надання переваг дітям певної статі за допомогою новітніх діагностичних прийомів та селективного абортів. Розглянуто міжнародні документи, що регламентують захист проти статевої дискримінації.

Ключові слова: статева детермінація ембріона та плода, сперм-сортувальний скрінінг, селективний аборт, гендерна дискримінація, етика пренатальної статевої селекції.

Пренатальна гендерна селекція відноситься до практики застосування медичних технологій для вибору статі нащадків ще до народження дитини. Для застосування гендерної детермінації існують певні причини, які полягають у площині трьох головних напрямків: 1) запобігання народженню дитини, у якої є ризик зчепленого з Х-хромосомою генетичного захворювання; 2) вибір батьків із метою підтримки гендерного балансу дітей у родині; 3) соціальні гендерні уподобання — надання переваг дітям конкретної статі [13].

Найбільш ваговою причиною пренатальної гендерної селекції доцільно вважати медичні показання, тому що в наш час ідентифіковано понад 200 Х-зчеплених хромосомних захворювань, які вражають тільки чоловіків. Переконливим прикладом захворювання генетичного походження, зчепленого з Х-хромосомою, є гемофілія А — захворювання з геморагічним синдромом, що призводить до інвалідизації в ранньому віці з негативними соціальними наслідками. П'ятдесят відсотків хлопчиків, народжених від матері, яка є носієм гемофілії, будуть мати цю патологію. Етіологічним фактором вважаються різні варіанти мутацій гена фактора VIII (F8), розташованого на Хq28. Починаючи з першого секвенування гена F8 у 1984 році, пізніше в базі каталогу мутацій людини було описано та представлено понад 200 генних мутацій, які викликають гемофілію.

Наступним прикладом Х-зчепленої патології вважається крихкий Х-синдром (Fragile X

syndrome), найбільш визнана моногенна причина інтелектуальних дефектів людини [29]. Ця патологія вражає всі етнічні групи в усьому світі з поширеністю 1 на 4000-5000 населення. Більше ніж у 99% випадків порушення зумовлено нестабільною експансією CGG повторів у 5 регіонах FMR1 гена, що призводить до аномального гіперметилування з наступним пригніченням FMR1 транскрипції та зниженням рівня протеїну в мозку [15]. Якщо мати є носієм зчепленої з Х-хромосомою патології — м'язової дистрофії Дюшена, за наявності плода чоловічої статі в нього є 50% шанс бути ураженим цим захворюванням, що проявляється в ранньому дитячому віці з негативними наслідками та передчасною смертністю, тому що розлад виникає внаслідок мутації в гені дистрофіну, який у людей розташований на Х-хромосомі (Хр21) [37].

Існують причини гендерної селекції, що зумовлені немедичними чинниками. За допомогою сучасних методик батьки отримали можливість здійснювати вибір дитини певної статі, тим самим планувати і контролювати розмір та баланс дітей у родині, тому що в деяких випадках у подружжя народжуються діти однакової статі, жінка продовжує повторні вагітності, але мрія отримати бажану дитину конкретної статі не здійснюється, і це навіть призводить до конфліктів у родині у зв'язку з тим, що не всі подружні пари повністю розуміють біологічну сутність процесу зачаття.

Гендерні уподобання при виборі статі немедичного призначення мають місце в деяких країнах, що зумовлено історичними, релігійними,

культурними та іншої природи традиціями. Особи чоловічої статі мають переваги перед жінками в деяких економічних та соціальних застосах в Індії, Китаї. Так, у деяких регіонах Індії практика надання приданого дочкам призводить до значного фінансового навантаження на родину в разі наявності багатьох дітей жіночої статі [19]. Також в Індії мають місце релігійні погляди для надання преференцій у родині дітям чоловічої статі [12]. У Китаї сини є джерелом фінансової та соціальної безпеки в родині [20]. Уподобання синів мотивується в країнах Азії на підставі того факту, що родинне прізвище передається із покоління в покоління за чоловічою лінією [28]. Гендерна дискримінація, згідно з даними із Пакистану, знайшла віддзеркалення в назві статті, у якій наявність дочок у родині порівнюється з поливом трави на чужому сусідньому подвір'ї [18].

Безумовно, для впровадження пренатальної гендерної селекції необхідні науково обґрунтовані технології, які беруть початок ще із 70-х років попереднього століття та є затребуваними й інформативними до нашого часу. Серед цих методик слід виділити ультразвукове дослідження плода, яке, окрім надання багатьох діагностичних показників, є первинним в історичному аспекті засобом для встановлення статі ще до народження дитини і в наш час представляє рутинне обстеження вагітних [16, 33].

Запроваджені інвазивні процедури, такі як біопсія хоріона плода, каріотипування фетальних клітин, отриманих при амніоцентезі, надали можливість проводити пренатальну діагностику генетичних захворювань, а також зробили реальністю визначення статі плода в постімплантаційний період, значно раніше, ніж ультразвукове дослідження плода. Амніоцентез — це інвазивний метод допологової діагностики, проводиться на початку другого триместру вагітності (16-19-й тиждень вагітності). Переваги цього дослідження — отримання хромосом високої якості, паралельне біохімічне, імунологічне, молекулярно-генетичне обстеження [6]. Водночас слід зазначити, що біопсія хоріона плода не проводиться раніше 10 тижнів гестації, тому що існує підвищений ризик мальформації кінцівок та спонтанних викиднів. У багатьох спеціалізованих генетичних центрах амніоцентез є рутинною процедурою, тоді як молекулярний аналіз ворсинок хоріона призначається для випадків із високим генетичним ризиком, наприклад задля діагностики гемоглобінопатій, а також визначення статі плода. Головною перевагою біопсії хоріона є швидке одержання результатів та виконання в ранні терміни вагітності. Саме в цей період відмічається висока результативність і безпечність. У разі виявлення патології на цих стадіях можливо вирішувати питання про подальший перебіг

вагітності та елімінацію ураженого плода. Недолік біопсії хоріона — це високий ризик викидня (2,0-3,0%), який за цієї процедури є вищим, ніж при амніоцентезі [5].

Значні переваги перед переліченими методами детермінації статі в плода мають неінвазивні методи дослідження, які насамперед застосовуються для пренатального скринінгу трисомій та в деяких випадках мікрodelецій. Ці методи дослідження беруть свій початок із США, коли вперше у 2011 році було запроваджено пренатальний скринінг вагітних для виявлення фетальної трисомії 21 із подальшим значним поширенням такої стратегії по всьому світу [4, 7]. До такого напрямку відноситься технологія, заснована на дослідженні ДНК, які циркулюють у крові вагітної. Підставою для цього дослідження є наукові розробки, які показали, що, крім материнської ДНК, плазма крові вагітних жінок містить ДНК плода, що надходить із плаценти. Материнська ДНК налічує приблизно 10% ДНК із плаценти, так звана фетальна ДНК, та 90% ДНК — материнського походження. Ці дослідження розглядаються як значні досягнення пренатальної діагностики, тому що наявні в крові вагітної жінки фетальні клітини доступні цитогенетичному дослідженню та дають змогу з високою точністю, без ризиків та ускладнень перебігу вагітності виявити чи виключити в плода найчастіші хромосомні аномалії: синдром Дауна (трисомія 21), Патау (трисомія 13), Едвардса (трисомія 18) [36, 43]. Це достатньо точний тест для визначення синдрому Дауна (трисомії 21) з високою чутливістю (90%) та специфічністю (99,5%) як при дослідженні жінок із груп ризику, так і в загальній популяції [26]. Порівняно з неінвазивними методиками, такими як біохімічні показники крові вагітної та ультразвукові маркери синдрому Дауна, дослідження ДНК крові плода є більш чутливим діагностичним параметром, що знижує показання для призначення інвазивних досліджень [50]. За наявності певних показань неінвазивне тестування спроможне виявити анеуплоїдії статевих хромосом: синдром Тернера; синдром Клайнфельтера; трисомії за X-хромосомою в жінок і синдром Якобса [48, 10]. Також за допомогою скринінгу на мікрodelеції (субхромосомні відхилення) можливо діагностувати таку патологію: синдром 22q11.2 (Діджорджі), Прадера – Віллі, Ангельмана, синдром 1p36 делеції; синдром «котячого крику» [39]. Останніми роками ця методологія набула подальшого розвитку з розширенням можливостей із діагностики загальновизнаних трисомій, статевих хромосомних анеуплоїдій, рідких автосомних анеуплоїдій, копій фрагментів ДНК в одному зразку і розподілу їх по варіантах копій [40, 52]. Дуже важливо, що результати дослідження зразків крові матері, з плазми яких

виділяють її ДНК і ДНК плода, мають значну діагностичну валідність, спроможну визначати стать плода в більш ранні терміни, ніж інші методи (ультразвукове дослідження, біопсія хоріона), у зв'язку з тим, що фетальні ДНК з'являються в кровотоці матері починаючи з 5-7-го тижня гестації з максимальним накопиченням на 13-16-му тижні гестації [11, 14].

Імплементация революційної методології репродуктивної медицини, а саме екстракорпорального запліднення, надала змогу при маніпуляції *in vitro* з участю яйцеклітин і сперми батьків у лабораторних умовах штучно утворювати ембріони, з яких на стадії після фертилізації, але ще до переносу в порожнину матки вилучаються клітини та за допомогою методик преімплантаційного діагнозу визначається патологія і здійснюється детермінація статі ембріона. В історичному аспекті передумовою запровадження преімплантаційної діагностики слід вважати появу в науковій літературі повідомлення стосовно визначення статі ембріонів кролика на стадії бластоцисти [21]. У подальшому преімплантаційні технології набувають поширення та практично запроваджуються для ампліфікації генів бластомерів, отриманих за допомогою біопсії, з метою вивчення генетичної природи гематологічної патології, анеуплоїдії, а також для гендерної детермінації [38].

Реалізація цього напрямку в клінічну практику відбулася ще в 1990 році, коли у двох подружніх пар із ризиком Х-зчепленої розумової відсталості в анамнезі народились двійні жіночої статі завдяки біопсії ембріонів на стадії перед імплантацією. Для дослідження видалено одну клітину, селективно обрано ембріони жіночої статі, у матку жінок було здійснено трансфер лише ембріонів бажаної статі і таким чином було попереджено народження дітей чоловічої статі, уражених Х-зчепленим рецесивним порушенням [30]. Ці дослідження дали напрямок концепції, що отримала назву «статева селекція», а саме можливість вибору статі майбутньої дитини за бажанням батьків як за медичними, так і немедичними показаннями.

Отже, завдяки технологіям преімплантаційної генетичної діагностики можливо попереджати в родині трансмісію моногенного дефекту нащадкам, що дозволяє парам із сімейним анамнезом моногенних розладів, пов'язаних із Х-захворюваннями і відомими хромосомними аномаліями, попереджати перенос ембріонів із цими специфічними генетичними порушеннями [47]. Останніми роками перевага віддається новій генерації досліджень, так звана преімплантаційна діагностика 2.0, що передбачає біопсію полярних тілець або клітин трофектодерми замість біопсії триденного ембріона з аналізом анеуплоїдії всіх 23 пар хромосом [25].

Важливим досягненням слід вважати, що сучасні технології здатні визначати стать майбутньої дитини ще до зачаття. Найбільш ефективним методом визначення статі вважається сперм-сортувальна процедура (*the microsort method*). Принцип цього неінвазивного методу полягає в тому, що велика Х-хромосома містить на 2,8% більше ДНК, ніж тендітна Y-хромосома. Процедура проводиться таким чином: сперму отримують від потенційного батька, обробляють флуоресцентним забарвленням, пропускають через світловий детектор, який сортує сперму залежно від інтенсивності світла і відокремлює зразки, що містять Х-сперму, від Y-сперми. Ця технологія має високу чутливість, ефективна для селекції жіночої статі в 93% випадків та для селекції чоловічої статі — у 82%. У подальшому необхідну сперму можливо використовувати для штучного запліднення в матку жінки (*artificial insemination*) або за допомогою екстракорпорального запліднення (*in vitro fertilization*). З метою гендерної селекції застосовуються також мікрорідинні чіпи [35]. Новітні методи статевої селекції запроваджено в США, Ізраїлі, Кіпрі та деяких інших країнах [8].

Завдяки впровадженню допоміжних репродуктивних технологій для фундаментальної медицини відкрилися небачені раніше горизонти, пов'язані з вивченням механізму запліднення, наочним спостереженням за процесами раннього розвитку ембріона людини, діагностикою генетичних дефектів та визначенням статі в доімплантаційний період, але водночас виникає проблема оцінки морального та правового статусу ембріона як компонента репродуктивних технологій [2]. У зв'язку з науковими досягненнями, які відривають простір для імплементації гендерної селекції в практичну медицину, на передній план виступає безліч етичних, правових та соціальних питань стосовно запровадження методології штучного регулювання співвідношення народження дітей чоловічої та жіночої статі.

Головним виправданим показанням для гендерної селекції, безперечно, є медичні причини, а саме запобігання хворобам, які мають генетичне сполучення і вражають хлопчиків. За допомогою методик пренатальної діагностики із застосуванням дослідження клітин, отриманих в ембріона та плода, можливо визначити їх стать. Якщо виявлена патологія і стать визначена як чоловіча, наступним етапом є вирішення питання щодо пролонгації вагітності або пропонується селективний аборт за медичними показаннями. Така ситуація може скластися, наприклад, за наявності в родині хворого на гемофілію, який потребує постійного та дороговартісного лікування, у разі тяжкого перебігу захворювання відзначається рання смертність. Репродуктивний вибір родин із гемофілією А та В спрямовано на

попередження народження дитини з тяжкими порушеннями коагуляції. Родина (жінка) повинна зробити зважений крок до вирішення питання стосовно штучного переривання вагітності, і в цьому змістовну пораду здатен дати лікар-генетик із застосуванням прийомів недирективного консультування [1].

Значну діагностичну інформативність надають методи доімплантаційного визначення статі. Для того щоб не передати нащадкам цю патологію, деякі жінки з ризиком гемофілії при проведенні процедури *in vitro fertilization* не дадуть згоду на перенесення до матки ембріона чоловічої статі. Таким чином, виправданим із медичної точки зору є пересадка тільки ембріона жіночої статі у випадку X-зчеплених рецесивних хвороб. Така стратегія уже прийнята в деяких клініках. Повідомлення з відділення генетики та репродуктивної медицини (Іспанія) містить результати програми з включенням доімплантаційного генетичного діагнозу [23]. До дослідження було залучено 34 сімейні пари, з гемофілією А — 30 пар та з гемофілією В — 4 пари. Загалом проведено 60 репродуктивних циклів, отримано 508 ембріонів. За допомогою преімплантаційної генетичної діагностики проводили гендерне визначення кожного ембріона. У результаті спостереження з 2005 року в 34 (29,4%) сімейних пар народилося 10 здорових дітей.

Велика кількість дискусійних питань виникає при розгляді пренатальної статевої селекції внаслідок немедичних показань, яку слід ідентифікувати як гендерну дискримінацію за рахунок надання переваг нащадкам певної статі як першої дитини або цілеспрямованого вибору статі нащадка взагалі. Водночас існують деякі розбіжності поглядів на цю проблему залежно від індивідуальних уподобань людини, сімейних пар, а також релігійних, етичних, економічних, соціальних засад. У повідомленні США наголошується, що серед сімейних пар, які скористались послугами сервісу гендерної селекції, 90% пар сповістили про свої наміри балансу в родині і 89% із них як першу дитину в сім'ї забажали дівчинку [31]. У Німеччині було проведено дослідження репрезентативної вибірки популяції, представленої 1094 чоловіками та жінками 18-45 років, у яких на підставі опитування визначали їх гендерні уподобання відносно дітей та їх згоду або відмову від проведення селекції сперми за допомогою проточної цитометрії з подальшою внутрішньоматковою інсемінацією [17]. П'ятдесят вісім відсотків респондентів відповіли, що їх не турбує стать їхніх дітей, 30% бажали мати однакову кількість синів та дочок, 4% надали перевагу синам, 3% — дочкам, 1% — тільки синам, 1% — тільки дочкам, 14,2% — захотіли мати першою дитиною хлопчика, 10,1% — дівчинку. Навіть при гіпотетичному розгляді медичної доступності

селекції статі, 90% опитаних не бажали використовувати цю технологію. При проведенні анонімного соціологічного опитування лікарів-генетиків України у 2018 році було встановлено: лише 6,0±3,4% лікарів-генетиків етично допускали соціальну селекцію плода за статтю та 76,0±6,0% — взагалі, не допускали. Це дозволяє зробити висновок про те, що гендерна дискримінація не є характерною для респондентів, серед яких проводилося таке дослідження [3].

У публікаціях представлено дебати стосовно «за» та «проти» гендерної селекції, зумовленої немедичними показаннями [32]. Прихильники цієї стратегії наполягають на поважанні автономії людини (*respect for autonomy*) згідно з біомедичною моделлю Т. Бошама, Д. Чайлдреса та дотриманні репродуктивної свободи людини [9]. Застосування методики пренатальної статевої детермінації надає перевагу батькам (або одному з батьків) у реалізації бажання мати дитину певної статі. Водночас із моральної точки зору така стратегія призводить до створення раси «бажаних» немовлят на користь «небажаних», що можливо оцінювати як прояви дискримінації та елементи негативної евгеніки [49].

Наслідком недоречного контролю над характеристиками дітей у деяких ситуаціях, наприклад наявність ембріона або плода іншої статі, є необхідність проведення селективного абортів. При цьому потрібно пам'ятати, що такий підхід не виключає створення психологічних порушень у нащадків, вибраних за допомогою технологій, що здійснюють селекцію статі. Отже, пренатальну гендерну селекцію з метою створення дітей бажаної статі і штучного балансу родини слід вважати «слизьким шляхом» (*slippery slope*) [44]. У наш час домінують критичні погляди на пренатальну гендерну детермінацію та селективний аборт, тому що це завдає шкоди матері та дитині і виступає всупереч правилу біомедичної етики — «не нашкодь» (*nonmaleficence*) [46].

Дискусію викликають етичні питання стосовно типу та терміну проведення селекції за статтю, на якій стадії це відбувається — у спермі, ембріоні і навіть плоді з фокусом на поняття «користь-шкода». Якщо визначена стать дитини під час вагітності, родина не бажає зберігати дитину певної статі, це завершується селективним абортів. Детермінація статі ще до зачаття не приводить до пошкодження ембріона або плода, тому віддається перевага сперм-сортувальній процедурі, адже зменшуються страждання жінки як фізичні, так і психологічні [20, 41].

Загрозливим доцільно вважати сценарій стосовно пренатальної штучної зміни співвідношення дітей із немедичних причин, серед яких домінують патріархальні уподобання на користь дітей чоловічої статі, що характерно для деяких

країн південної, східної та центральної Азії. У цих країнах особи чоловічої статі мають переваги перед жінками в соціальних та економічних галузях, тому були спроби застосування досягнень медицини для селективного вибору нащадків. Принципові наслідки такого феномену призводять до порушення природного співвідношення і, як наслідок, до гендерного дисбалансу. У статті, яка була надрукована ще у 2002 році, наголошується, що гендерна селекція дітей набула «епідемії» у таких країнах, як Індія та Китай. В Індії, поряд з іншими причинами, що надають уподобання представникам чоловічої статі, велике значення набула пренатальна статева селекція, наслідками якої є вражаючі факти, а саме — кількість абортів плодів жіночої статі щороку становить від двох до п'яти мільйонів, а загалом налічує 50 мільйонів «зниклих» жінок [24]. Селективні аборти суттєво впливають на демографічні показники. Так, у Китаї збільшилась кількість молодих чоловіків, які не спроможні знайти партнерш, що зменшує якість життя, соціальний статус [42]. Така тенденція характерна для країн, у яких висока частка іммігрантів із країн Азії, наприклад США, Канада та наразі і Європа [27].

Упродовж створення та впровадження новітніх технологій пренатальної селекції статі відбувався критичний аналіз дискурсу публічних дебатів стосовно морального та легального погляду на гендерний вибір із наслідками у вигляді селективного абортів. У статті із Пакистану надано спробу оцінити ставлення жінок із сільської місцевості до абортів, спричиненого гендерними уподобаннями відповідно до історичних традицій [45]. На підставі етнографічних спостережень із застосуванням інтерв'ю, групових співбесід було встановлено ставлення жінок до знецінення дочок щодо синів унаслідок примусових дій — здійснення селективного абортів. Ці дані показали зменшення автономної парадигми у феміністичному напрямку в результаті втрати жінками індивідуальної ідентичності в сімейній сфері. Соціокультурна легімітизація внаслідок патріархального режиму спонукає жінок балансувати між автономією та репродуктивним вибором. Це дослідження демонструє гендерну дискримінацію жінок, що проявляється в порушенні спроможності жінок здійснювати свої уподобання щодо репродуктивної поведінки. У статті порушується важливе питання стосовно того, яким чином зробити легальним селективний гендерний аборт з урахуванням законних дій із боку батьків, а також матерів із порозумінням медичних положень, закону та традицій країн, нових біотехнологічних розробок. Це дослідження також може спонукати до розробки контролю фактів репродуктивного насильства щодо вразливої частини популяції.

Актуальні питання індивідуальної свободи, легітимності репродуктивного вибору та запобігання статевої дискримінації знайшли відображення в публічних виданнях, настановах провідних міжнародних організацій та керівних органів різних країн.

Влада Індії в 1994 році видала акт під орудою медичного суспільства «Diagnostic Techniques (Regulation and Prevention of Misuse)», у якому були введені обмеження для застосування пренатального діагнозу для деяких уроджених станів та заборонено використовувати цю методологію для детермінації статі плода.

У міжнародному нормативному документі, зокрема в Конвенції про захист прав і гідності людини та біомедицину у зв'язку із застосуванням досягнень біології й медицини, категорично наголошується про заборону вибору статі, «...не допускається застосування допоміжних репродуктивних технологій із метою вибору певної статі майбутньої дитини, за винятком випадків, коли це виконується задля попередження успадкування майбутньою дитиною хвороби, пов'язаної із статтю».

У Декларації Всесвітньої медичної асоціації продовжується попередній розгляд етичних принципів медичних досліджень із залученням людини. Звертається увага на необхідності нових технологій, які змінюють медичну практику, а також одночасно поглиблюються етичні погляди сприйняття та оцінки концепції дизайну, корисності та менеджменту методик. Підкреслюється, що первинною метою наукових досліджень є генерація нових знань, але вони не повинні бути головними пріоритетами і перевищувати права та інтереси досліджуваного суб'єкта.

Етичний комітет Австралії відмічає зростаюче несхвалення технологій, пов'язаних із гендерною селекцією, при цьому аргументується, що життя дитини не повинно залежати від конкретної статі, до того ж потрібен подальший розгляд цієї проблеми суспільством [34].

Загалом статева селекція за допомогою сучасних методик залежно від різних характеристик учасників (вік, стать, освіта, релігійна приналежність, соціальний статус) можлива тільки за умови попередження трасмісії генетичних захворювань та народження хворої дитини [51].

Виключне значення для попередження елімінації та дискримінації жінок має резолюція Європейського парламенту, у якій подається визначення такого терміну, як гендерцид (gendercide) [22]. Семантичне значення цього вислову доцільно розглядати відповідно до тлумачення двох терміно-елементів латинського походження: *genus* — рід та *caedo* — вбиваю. Згідно з положеннями резолюції, гендерцид визначається як систематичне, навмисне, гендерно упереджене вбивство людей, які належать до певної статі. У повідомленні

зроблено акцент на специфічні причини, існуючі тренди та наслідки медичної практики селекції статі. Гендерцид являє собою глобальну практику не тільки для країн Азії, Європи, а також Північної та Латинської Америки. У цій резолюції наведено вражаючі дані, які свідчать про те, що починаючи з 1990 року більш ніж 100 мільйонів жінок демографічно «зникли» зі світової популяції внаслідок гендерциду з тенденцією до збільшення цього показника до 200 мільйонів жінок за останні роки. Наголошується, що гендерно упереджена медична практика призводить до дисбалансу статі в популяції, що має негативні економічні, психологічні та соціальні наслідки. Зрушення нормального природного біологічного співвідношення на користь чоловічої статі викликає соціальну нестабільність, розчарування, насильство, збільшення кримінальних проявів.

У резолюції Європейського парламенту звучить заклик до попередження гендерно упередженої селекції, але не за рахунок значного обмеження доступу до технологій та сервісів

репродуктивного здоров'я, а шляхом підвищення відповідальності за їх діяльністю, створення рекомендацій, спеціальних тренінгів у галузі пренатальної статеві селекції [22].

Таким чином, пренатальна гендерна селекція — це нова галузь знань та медичної практики у сфері репродуктології, яка стрімко розвивається. Загалом цей процес повинен розглядатися як перспективний напрямок, спрямований на вирішення невідкладних завдань попередження успадкування Х-зчеплених захворювань на основі принципів конфіденційності, процесуальної справедливості, відсутності дискримінації за медичними показаннями. Водночас застосування сучасних методик для вибору статі з немедичних причин та впровадження гендерциду потребує безперечного дотримання не тільки моральних, але й правових норм, пов'язаних із соціальними викликами. Необхідною умовою прогресу є постійне поглиблення та удосконалення контролю нових наукових технологій на рівні суспільства, професійних організацій, владних структур.

Список використаної літератури

1. Ковальова ОМ. Медичні та етичні аспекти генетичного тестування та консультування / ОМ Ковальова, ДО Микитенко. К., 2020:194.
2. Ковальова О.М. Основи біоетики та біобезпеки: підручник / ОМ Ковальова, ВМ Лісовий, ТМ Амбросова, ВІ Смирнова. К.: ВСВ «Медицина», 2016:126-137.
3. Микитенко ДО, Бадюк ВМ, Микитенко ВВ. Деонтологічні питання медико-генетичного консультування у контексті соціально-економічної моделі розвитку України. *Економіка і право охорони здоров'я*. 2019;1(9):17-27.
4. Agarwal A, Sayres LC, Cho MK et al. Commercial landscape of noninvasive prenatal testing in the United States. *Prenat. Diagn.* 2013;33:521-531.
5. Akolekar R, Beta J, Picciarelli G et al. Procedure-related risk of miscarriage following amniocentesis and chorionic villus sampling: a systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2015;45(1):16-26.
6. Alfirevic Z, Navaratnam K, Mujezinovic F. Amniocentesis and chorionic villus sampling for prenatal diagnosis. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2017;9 10.1002/14651858.CD003252.pub2.
7. Allyse M, Minear MA, Berson E, et al. Non-invasive prenatal testing: a review of international implementation and challenges. *Int J Womens Health.* 2015;7:113-126.
8. Bayefsky M, Jennings B. *Regulating preimplantation genetic diagnosis in the United States: The limits of unlimited selection.* New York: Palgrave Macmillan US; 2015:54-55.
9. Beauchamp T, Childress J. *Principles of Biomedical Ethics, 5th edition,* New York/Oxford: Oxford University Press, 2001.
10. Bevilacqua E, Ordóñez E, Hurtado I et al. Screening for Sex Chromosome Aneuploidy by Cell-Free DNA Testing: Patient Choice and Performance *Fetal Diagn Ther.* 2018;44:98-104. <https://doi.org/10.1159/000479507>
11. Bin Yu, Bei-Yi Lu, Bin Zhang et al. Overall evaluation of the clinical value of prenatal screening for fetal-free DNA in maternal blood *Medicine (Baltimore).* 2017;96(27): e7114.
12. Borooh V, Iyer S. Religion and fertility in India: the role of son preference and daughter aversion. 2004.10.17863/CAM.
13. Bowman-Smart H, Savulescu J, Gyngell C et al. Sex selection and non-invasive prenatal testing: A review of current practices, evidence, and ethical issues *Prenatal diagnosis.* 2020;40(4):398-407.
14. Choolani M, Mahyuddin AP, Hahn S. The promise of fetal cells in maternal blood. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2012;26(5):655-667.
15. Coffee K, Keith I, Albizua H et al. Incidence of fragile X syndrome by newborn screening for methylated FMR1 DNA. *The American Journal of Human Genetics.* 2009;85(4):503-514.
16. Colmant C, Morin-Surroca M, Fuchs F et al. Non-invasive prenatal testing for fetal sex determination: is ultrasound still relevant? *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2013;171(2):197-204.
17. Dahl E, Beutel M, Brosig B et al. Preconception sex selection for non-medical reasons: a representative survey from Germany. *Hum Reprod.* 2003;18(10):2231-2234.
18. Dave J, Khan F. To have a daughter is like watering your neighbor's garden: A study of migration and gender perceptions in South Asians in Philadelphia. 2013. <https://asam.sas.upenn.edu/sites/asam.sas.upenn.edu/files/Janan%20Dave>
19. Diamond-Smith N, Luke N, McGarvey S. Too many girls, too much dowry: son preference and daughter aversion in rural Tamil Nadu, India. *Cult Health Sex.* 2008;10(7):697-708.
20. Ebenstein A, Leung S. Son preference and access to social insurance: evidence from China's Rural Pension Program. *Popul Dev Rev.* 2010;36(1):47-70.
21. Edwards RG. Sexing of live rabbit blastocysts / RG Edwards, RL Gardner. *Nature.* 1967;214:567-577.
22. European Parliament resolution of 8 October 2013 on Gendercide: the missing women? (2012/2273(INI)) (2016/C181/04).
23. Fernández RM, Peciña A, Sánchez B et al. Experience of preimplantation genetic diagnosis for hemophilia at the University Hospital Virgen Del Rocio in Spain: Technical and clinical overview. *Biomed Res Int.* 2015;2015:406096.

24. Gautam N, Allahbadia G. The 50 Million Missing Women. *Journal of Assisted Reproduction and Genetics*. 2002;19(9):411-413.
25. Geraedts J. Preimplantation genetic screening 2.0: the theory. *Mol Hum Reprod*. 2016;22(8):839-844.
26. Gil MM, Quezada MS, Revello R et al. Analysis of cell-free DNA in maternal blood in screening for fetal aneuploidies: Updated meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2015;45:249-266.
27. Grech V. Further evidence of male offspring preference for certain subgroups in the United States (2007-2015). *Early Hum Dev*. 2017;110:9-12.
28. Gupta M, Zhenghua J, Bohua L et al. Why is son preference so persistent in East and South Asia? A cross-country study of China, India and the Republic of Korea. *J Dev Stud*. 2003;40(2):153-187.
29. Hagerman RJ. Lessons from fragile X regarding neurobiology, autism, and neurodegeneration. *Journal of Developmental & Behavioral Pediatrics*. 2006;27(1):63-74.
30. Handyside AH, Kontogianni EH, Handy K et al. Pregnancies from biopsied human preimplantation embryos sexed by Y-specific DNA amplification. *Nature* 1990; 344:768-770.
31. Jones RE, Lopez KH. Gamete Transport and Fertilization. *Human Reproductive Biology (Fourth Edition)*. 2014:159-173.
32. Kalfoglou AL, Kammersell M, Philpott S et al. Ethical arguments for and against sperm sorting for non-medical sex selection: a review. *Reproductivew Biomedicine Online*. 2013;26:231-239.
33. Kearin M, Pollard K, Garbett I. Accuracy of sonographic fetal gender determination: predictions made by sonographers during routine obstetric ultrasound scans. *Australas J Ultrasound Med*. 2014;17(3):125-130.
34. Kippen K, Gray E, Evans A. High and growing disapproval of sex-selection technology in Australia *Reprod Health*. 2018;15:134. doi: 10.1186/s12978-018-0577-5.
35. Kudina O. Accounting for the Moral Significance of Technology: Revisiting the Case of Non-Medical Sex Selection. *J Bioeth Inq*. 2019;16(1):75-85. doi:10.1007/s11673-018-9891-4.
36. Lau T, Cheung S, Lo P et al. Non-invasive prenatal testing for fetal chromosomal abnormalities by low-coverage whole-genome sequencing of maternal plasma DNA: review of 1982 consecutive cases in a single center. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2014;43(3):254-264. doi: 10.1002/uog.13277.
37. Lewis C, Hill M, Skirton H et al. Fetal sex determination using cell-free fetal DNA: service users' experiences of and preferences for service delivery. *Prenat Diagn*. 2012;32(8):73.
38. Minasi MG, Fiorentino F, Ruberti A et al. Genetic diseases and aneuploidies can be detected with a single blastocyst biopsy: a successful clinical approach. *Hum Reprod*. 2017;32(8):1770-1777. doi: 10.1093/humrep/dex215.
39. Noninvasive Prenatal Testing for Trisomies 21, 18, and 13, Noninvasive Prenatal Testing for Trisomies 21, 18, and 13, Sex Chromosome Aneuploidies, and Microdeletions: A Health Technology Assessment. *Health Quality Ontario. Ont Health Technol Assess Ser*. 2019;19(4):1-166.
40. Norton ME, Jacobsson B, Swamy GK et al. Cell-free DNA analysis for noninvasive examination of trisomy. *N Engl J Med*. 2015;372(17):1589-97.
41. Puri S, Nachtigall RD. The ethics of sex selection: A comparison of the attitudes and experiences of primary care physicians and physician providers of clinical sex selection services. *Fertility and Sterility*. 2010;93(7):2107-2114. doi: 10.1016/j.fertnstert.2009.02.053e.
42. Quanbao J, Shuzhuo L, Marcus WF. Demographic consequences of gender discrimination in China: simulation analysis of policy options. *Popul Res Policy Rev*. 2011;30(4). doi:10.1007/s11113-011-9203-8.
43. Quezada MS, Gil MM, Francisco C et al. Screening for trisomies 21, 18 and 13 by cell-free DNA analysis of maternal blood at 10-11 weeks' gestation and the combined test at 11-13 weeks. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2015;45(1):36-41.
44. Rollins A. Sex selection a «to designer babies»: Gannon. *Aust Med*. 2016; 28(7a):8.
45. Sattar T, Ahmad S, Zakar R et al. Watering the Plant in Another's Courtyard: An Ethnographic Exploration of Daughters' Devaluation Through Sex-Selected Abortions Among the Rural Married Females in South Punjab, Pakistan. *Interpers Violence*. 2021;36(9-10):4490-4519. doi: 10.1177/0886260518791598.
46. Shahvisi A. Engendering harm: a critique of sex selection for «family balancing». *J Bioeth Inq*. 2018;15(1):123-137.
47. Shee-Uan Chen, Gwo-Chin Ma, Sung-Tsang Hsieh. Preimplantation genetic diagnosis and screening: Current status and future challenges *Journal of the Formosan Medical Association*. 2018;117(2):94-100.
48. Skrzypek H, Hui L. Noninvasive prenatal testing for fetal aneuploidy and single gene disorders. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2017;42:26-38.
49. Smith MK, Taylor-Sands M. Comparing non-medical sex selection and saviour sibling selection in the case of JS and LS v Patient Review Panel: Beyond the welfare of the child? *Journal of Bioethical Inquiry*. 2018;15(1):139-153. doi: 10.1007/s11673-018-9838-9.
50. Warsof SL, Larion S, Abuhamad AZ. Overview of the impact of noninvasive prenatal testing on diagnostic procedures. *Prenat Diagn*. 2015:972-979.
51. Yunsheng GE, Li Jia, Zhuang Jianlong et al. Expanded noninvasive prenatal testing for fetal aneuploidy and copy number variations and parental willingness for invasive diagnosis in a cohort of 18,516 cases. *BMC Medical Genomics*. 2021; 14: 106.

Надійшла до редакції 10.12.2021 р.

PRENATAL GENDER SELECTION: MEDICAL, ETHICAL AND PSYCHOLOGICAL ASPECTS

O.M. Kovalyova

Abstract

The article is dedicated to the methodology of prenatal gender selection and ethical aspects of their introduction. The main technology of gender determination in preimplantation period, in embryos and fetus are shown based on analyses of scientific publication. Medical and non medical causes of prenatal gender determination are taken. The justification of gender selection expediency aimed on prevention genetic diseases associated with X chromosom are given. Controversial ethical questions related to children balance in family and providing the advantages for certain sex using the modern diagnostic tools and selective termination of pregnancy are discussed. The international documents relevant to the defense on gender discrimination are considered.

Keywords: sex determination of embryos and fetus, sperm sorting screening, selective termination of pregnancy, gender discrimination, ethics of prenatal sex selection.

В.П. Образцов

ПРО ПАЛЬПАЦІЮ ВОРОТАРЯ ШЛУНКА*

Разом із деякими відділами кишкового каналу, а саме — із *coecum* і частиною *coli ascendentis*, із *colon transversum*, *S.-romanum*, а також разом із нижнім відрізком *ilei*, що впадає в *coecum*, у деяких випадках може бути пальпаторно досліджений і воротар шлунка разом з *antrum pyloricum*. Про пальпацію цієї частини шлунка я згадував ще в 1892 році, коли писав про пальпацію кишківника і побіжно описував диференціальну діагностику *coli transversi*¹. Відтак про пальпацію *pylori* в 1894 році писав *Glenard*² і також із приводу диференціальної діагностики *coli transversi*. Питання це — про промацування *pylori* — для мене не було особливо важливим; незрівнянно вищим за своїм значенням для діагностики стану органів черевної порожнини, на мою думку, є промацування тих відділів кишківника, про які я щойно говорив, і особливо *coli transversi*, і я, протягом останніх 10 років, пальпуючи іноді *pylorus*, не знаходив доцільним спеціально повідомляти про його промацування в окремому звіті; я б і тепер не робив цього повідомлення, якби не дві роботи, що з'явилися недавно в минулому 1901 році, і якби не трапився один випадок захворювання шлунка, який я спостерігав улітку того ж 1901 року.

Як відомо, у нормальному стані *pylorus* і вся *pars pylorica* вкриті лівою часткою печінки, яка нависає на шлунок справа та зверху. Отже, у нормальному стані ця частина для пальпації є недоступною. Але в деяких випадках, коли або печінка змінює своє положення, за якого ліва частка піднімається вгору, або без опущення правої частки, або при опущенні шлунка, яке є більшим, ніж опущення лівої частки печінки, *pars pylorica* стає доступною для пальпації. При цьому промацується або одна *pars pylorica* як окрема частина шлунка, що має відому самостійність (анатомічну

¹ «Врач», 1892, № 13.

² *Revue des Maladies de la Nutrition, a також Les Ptoses Viscerales. Paris, 1899, p. 195.*

* У попередніх номерах журналу «Практикуючий лікар» (№ 2-4 за 2018, № 1-4 за 2019, № 1-4 за 2020 та № 1, 3 за 2021 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 «Про пальпацію воротаря шлунка» 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)].

й фізіологічну) та безпосередньо прилягає до *pylorus*, іноді ж разом із деякою частиною і тіла, і шлунка. Я вже згадував, що перші мої вказівки щодо промацування *pylorus* стосувалися частини воротаря при найбільших ступенях залежного від майже повної непрохідності *cardiae ventriculi* спадіння живота. У цих випадках, при човноподібно втягнутому животі, на 8-10 сантиметрів вище від пупка поперечно пальпувався воротар, *resp. pars pylorica* у вигляді шнурка товщиною із вказівний палець, що змінює свою щільність, позаду якого знаходився хребет та аорта, і який ховався за праву частку печінки. У цих випадках спостерігалось також віддалення від *curvatura major* шлунка *coli transversi*, який, при вказаному положенні пілоричної частини на 8-10 сантиметрів вище від пупка, лежав на 4-6 сантиметрів нижче від пупка. Із 6 випадків такого роз'єднання цих органів воно було підтверджено 2 рази розтином і 2 рази лапаротомією; підтверджено, отже, і положення, і властивості *pylori*, який промацувався за життя. Але, крім умов, наявних при вищих ступенях звуження *cardiae*, де пальпується *pars pylorica*, вона промацується, як уже сказано, деколи також при зсувах печінки, а також при опущеннях шлунка.

Як часто промацується *pars pylorica*? Точної статистики із цього питання я не вів саме тому, що не надавав цьому промацуванню особливого значення і у своєму домашньому журналі далеко не завжди робив позначки із цього питання, проте між першими 900 хворими за минулий 1901 рік є відмітки в 9 випадках, де *pylorus* пальпувався. На підставі цієї статистики виходить, що *pylorus* пальпувався тільки в 1%, хоча насправді, я впевнений, він промацується частіше.

Наведу короткі нотатки, що стосуються цих 9 хворих.

1. Г., 23 роки, чоловік. Хворіє 3 місяці. Спочатку була відрижка. Останні 7 днів нерідко блювота, зазвичай після прийому їжі. Стілець: останні 5 тижнів закрепи; перед тим 2 тижні, проноси. Статура й харчування задовільні. Рефлекси різко підвищені. Шлунок не доходить до пупка на 1 сантиметр. На 5 сантиметрів вище від пупка, відступаючи на 2 сантиметри вправо від середньої лінії, пальпується циліндр, що має напрямком справа зверху вниз і вліво десь на 4 сантиметри. Циліндр змінює свою консистенцію, часом бурчить. Права клубова вільна. Після

пробного сніданку: вилучено 50 куб. сантиметрів, без запаху, жирних кислот, слизу — небагато. Загальна кислотність — 64. Вільної соляної кислоти — 0,18. Десять років тому недомагав блювотою протягом 6 місяців (Uleus?).

2. Кр., жінка, 37 років. Хворіє 8 років. Болі під ложечкою й деколи по всьому животі. Болі від свого початку тривають близько 1 години; до прийому їжі відношення не мають. У минулому році було кровохаркання; 5 народжень і 3 викидні. Тепер апетит поганий. Із диспепсичних явищ, крім болю, тільки відрижка, та й то не часто. Стілець утруднений. У легенях везикулярне дихання. Рефлекси різко підвищені. *На 3 пальці вище від пупка промацується циліндр у ділянці правого rectus, який змінює свою консистенцію.* Болісність різка в обох клубових і внизу живота при пальпації.

3. З-ь, 26 років, жінка. Хворіє кілька місяців; біль по всьому животі, головний біль, запаморочення. Апетит нерівний. Диспепсичних явищ немає; стілець — закрепи. Народжувала 3 рази. Статура й харчування нижче середнього. Серце та легені — без змін. Печінка ущільненим краєм виходить із підребер'я на 2 пальця по *lin. mamill.* *Curvatura major* — на пупку. *На 7 сантиметрів вище від пупка часом промацується antrum pyloricum.*

4. С-ая, 27 років. Хвора 4 місяці. Кашель, поколювання в лівому боці. Під час останньої вагітності була сильною блювота, 2 рази помічала в блювоті кров у незначній кількості. Апетит поганий. У харкотинні крові не помічала. Диспепсичних явищ тепер немає. Виснажена. Права верхівка легень притуплена, у ній бронхіальне дихання. У лівій підлопатковій тупий перкуторний звук: ослаблене дихання і *flemitus pectoralis*. Нижня межа шлунка на пупку. *На 5 сантиметрів вище від пупка, відступаючи 2 сантиметри від середньої лінії вправо, промацується щільний гребінець, що лежить горизонтально, товщиною з вказівний палець. Гребінець цей під пальцями змінює свою консистенцію до повного зникнення, причому часом у ньому помічається бурчання.* У харкотинні туберкульозних бацил не виявлено.

5. А-ов, 35 років. Хворіє 4 роки. Кашель. Кілька разів — кровохаркання. Поганий апетит. Є печія і відрижка. Стілець — правильний. Виснажений. Шкіра нагріта. У лівій верхівці незначна кількість субкрепітуючих хрипів при притупленому перкуторному звуку. У харкотинні багато туберкульозних бацил. Нижня межа шлунка на пупку. *На 5 сантиметрів вище від пупка по середній лінії промацується циліндр товщиною з великий палець, довжиною близько 4 сантиметрів, буркітливий, змінює свою консистенцію.*

6. Ч-а, 31 рік. Захворіла 9 місяців тому після пологів; болі під ложечкою 2-3 години після їди. Апетит поганий. Є кашель; часто бувають печія

та відрижка. Нудота — рідко; блювоти ніколи не було; схильність до закрепів. Народжувала 4 рази; бувають маткові кровотечі. Харчування нижче середнього. У правій верхівці видих. Печінка ущільненим чутливим краєм виходить по *lin. mamill. d.* на 1 сантиметр; ліва частка нижче від основи *prosc. xurh.* на 3 сантиметри. Нижня межа шлунка на 1 сантиметр нижче від пупка. *На 5 сантиметрів вище від пупка, відступаючи на 1 палець вправо від lin. med., промацується циліндр, товщиною з великий палець, буркітливий, здатний змінювати свою консистенцію, яка змінюється під руками в значних діапазонах.* Соесім із потовщеними стінками, товщиною у 2 пальці: *S.-rotatum* із мізинцею.

7. П-ова, 26 років, жінка. Хворіє кілька місяців; закрепи, болі при сечовипусканні; сеча каламутна з білим осадом. Апетит хороший. Кашлю, серцебиття, диспепсичних явищ немає. Органи грудної клітки без відхилень. Нижня межа шлунка на півтора сантиметри вище від пупка. *Часом пальпується pylorus у вигляді горизонтального валика товщиною у 2 сантиметри на 5 сантиметрів вище від пупка.* Сеча — мутна, лужна, містить багато слизу, гнійних кульок, мало червоних кров'яних кульок (*cystitis*).

8. В-а, 38 років, жінка. Хворіє 6 місяців. Сильні болі під ложечкою після їди. Поганий апетит, сильний кашель; є печія, часто нудота без блювоти, закрепи. Народжувала 14 разів. Виснажена, у правій верхівці металеві хрипи. Нижня межа шлунка на 1 сантиметр вище від пупка. *На 6 сантиметрів вище від пупка приблизно по lin. med. промацується валик (pylorus), який змінює свою консистенцію. Часом у ньому промацуються нібито щільні грудки. Промасування цього валика є болісним.* На рівні пупка *transversum.* (*Tuberculosis. Uleus antri pylorici?*)

9. Б-а, 40 років. Хворіє 2 роки. Спочатку закрепи; останні 3-4 місяці закрепи змінюються проносами, з болями в задньому проході. Апетит поганий. Наявні печія та відрижка, без нудоти й блювоти. Народжувала 11 разів. Печінка опущена, видається на 1 сантиметр нижче від дуги по *lin. mamill.* Селезінка опущена. Нижня межа шлунку на 2 сантиметри нижче від пупка. Діастаз прямих м'язів. *Через діастаз промацується шнурок товщиною в 1 палець і довжиною 4 сантиметри, часом буркітливий, що змінює свою консистенцію. Шнурок цей знаходиться на 3 сантиметри вище від пупка.* У правій клубовій бурчання. *S.-rotatum* скорочений, щільний.

Із наведених коротких нотаток видно, що пілорична частина шлунка зазвичай пальпується у вигляді циліндра або горизонтального, або опосередковано спрямованого зверху вниз і справа наліво, на 2, 3, 5, 7 сантиметрів вище від пупка, частіше в ділянці правого *rectus*, товщиною

із вказівний або великий палець. Особливість цього циліндра полягає в тому, що він швидко змінює свою консистенцію, часом ущільнюючись до консистенції, що наближається до хрящової, і швидко розслаблюється до повного зникнення з-під пальців. *Ця перистальтична гра пілоричної частини шлунка однозначно перевершує за своєю різкістю перистальтичні рухи усіх інших доступних пальпації відділів шлунково-кишкового каналу.* Саме ущільнення або утворення циліндра відбувається протягом кількох (3-5) секунд, ущільнення тримається протягом 5-10 секунд, а потім циліндр починає ставати м'якшим, у ньому з'являється бурчання й, нарешті, він зовсім зникає з-під пальців. Через кілька секунд, через пів хвилини, іноді більше, повторюється та сама картина. Така перистальтична гра pylori спостерігається як після прийому їжі, так і натще.

Із наведених даних видно, що pylorus у цих випадках пальпувався у вигляді циліндра; але нерідко замість такого циліндра ми промацуємо більш-менш *круглий щільний вузол, завбільшки з лісовий горіх.* Така форма pylori нерідко трапляється при значному гастроптозі, причому зазвичай цей вузол знаходиться близько від пупка, власне на 1-2 сантиметри вище від пупка, у ділянці правого rectus, біля lin. mediana. Перистальтична гра цих вузлів така сама, як і в циліндрах, але в них спостерігається один феномен, який трапляється і при циліндричній формі, але при вузлуватій, мені здається, набагато різкіше. Йдеться про маленьке бурчання особливого роду, яке відчувається при пальпації ущільненого пілоричного вузла, який починає розслаблюватися. *Це найменше бурчання відчувається й під пальцями і прослуховується як акустичний феномен на відстані, у вигляді особливого писку, що нагадує писк мишей.* І в циліндричній формі можна спостерігати це явище, але там зазвичай це бурчання трохи сильніше, хоча іноді вислуховується й писк. Пояснюється він, імовірно, проштовхуванням газів із замкнутої при своєму скороченні пілоричної частини назад у шлунок. Таке дрібне бурчання, що іноді також схоже на писк, я нерідко чую й у власному шлунку після обіду, або ж вранці — ще лежачи в ліжку, причому цей писк локалізується в пілоричній частині шлунка. Можна передбачувати, що з пілоричної частини при її скороченні проштовхується в duodenum тільки chymus, гази же повертаються назад в порожнину шлунка. Можливо також, що і частина chymus'a у вигляді дрібних крапель проштовхується назад у шлунок і, завдяки прекрасним умовам резонансу в порожнині шлунка, викликає своєрідний шум. Припущення про непрохідність газів зі шлунка в duodenum, як буде показано нижче, ґрунтується на деяких клінічних спостереженнях.

Ми не можемо обійтися без короткої *диференціальної діагностики* воротаря, що промацується. За що можна прийняти скорочений pylorus? Так, звичайно, насамперед за *карциноматозний вузол* у вигляді або круглого щільного утворення, або у вигляді циліндричного валика. Я повинен сказати, що в деяких випадках при першому дослідженні хрящувата щільність скороченого воротаря дає багато спокуси визнати наявність тумору, але при більш-менш належному дослідженні в цих щільних вузлах або валиках вислуховується писк або бурчання, і вони зникають з-під пальців. З органів живота pylorus найлегше сплутати з transversum. Я вже зазначав, що в деяких випадках скорочується не одна пілорична частина шлунка, але разом із нею і деяка частина тіла шлунка, яка утворює разом із пілоричною частиною довший, ніж одна пілорична частина, циліндр, що нагадує transversum: бурчання при розслабленні скороченого transversi, хоча й у слабкому ступені, також іноді спостерігається. Положення циліндра вище від нижньої межі шлунка також не цілком гарантує від помилок, оскільки його в деяких випадках вдається віднайти не відразу. Але водночас цей момент має дуже велике значення, *якщо визначена нижня межа шлунка, то знаходження циліндра зверху цієї межі на 4-8 сантиметрів свідчить, як мені видається, майже безумовно про виключення transversi.* Принаймні за 15 років моїх пальпаторних досліджень шлунка й кишківника я не пам'ятаю винятків із цього правила. Але є ще одна диференціальна ознака для відмінності coli transversi від antrum pyloricum. Це перкуторний звук печінки в ділянці циліндра, що продовжується в правий бік. *При заходженні під печінку або в її ділянку transversi печінка видає притуплено-тимпанічний звук, при заходженні ж під печінку antri pilorici печінка видає абсолютно тупий звук.* Для мене ця ознака має вирішальне значення. Але цей факт — повна відсутність прояснення тупого звуку печінки при проходженні за її край duodeni, як мені видається, також слугує вказівкою про те, що разом із хімусом гази зі шлунка не переходять у duodenum.

Яке *клінічне значення* пальпації воротаря шлунка? При відповіді на це питання цікава думка *Bouveret*, висловлена ним у № 25 «Lyon medical» за 1901 рік, що це судомне стиснення pylori становить найчастішу причину шлункових болів. Немає сумніву, що серед наших випадків із пропальпованим, спастично скороченим pylorus більшість була із шлунковими болями. Але навряд чи ці болі можна поставити в безпосередню й постійну залежність із спазмом pylori. По-перше, якщо pylorus, як відмічено в одному з наших випадків, і репрезентував болючість при надавлюванні, то на самотійні болі при

цих скороченнях хворі зазвичай не скаржаться і спазму цього зазвичай зовсім не відчують. Крім того, серед наших випадків зі спастично скороченим pylorus є один, де між суб'єктивними скаргами взагалі відсутні нарікання на будь-які болі. Тож, оцінюючи клінічне значення згаданої знахідки, я не маю даних відносити її до будь-якого певного захворювання або певного суб'єктивного чи об'єктивного симптому. Не буду заперечувати, що, можливо, при тривалих спастичних скороченнях і можна спостерігати цю болючість, але таких випадків я не спостерігав, та й сам Bouveret говорить про воротарі, що вони при промацуванні зникають і знову з'являються, тобто те саме, що спостерігали й ми.

Тому ми схильні думати, що описані нами випадки спастичного скорочення pylori, імовірно, суть явища, що спостерігається в здоровій людини. Я вже згадував, що пілоричний писк я нерідко вислуховую у своєму власному шлунку. Можливо, що при збільшенні кислотності шлункового вмісту, а також при гастроптозі, де перешкоди для проштовхування шлункового вмісту в duodenum збільшуються, ці скорочення пілоричної частини відрізняються великою енергією і тривалістю, але до патологічних явищ самі по собі ці скорочення при цих умовах навряд чи можуть бути віднесені.

Але якщо описані форми воротаря при пальпації клінічної важливості не мають, то, однак, бувають дійсно випадки, де pylorus, що промацується, має виразно патологічне значення. Для ілюстрації цього я наведу історію хвороби хворого, якого я спостерігав улітку 1901 року.

30 травня 1901 року. Студент М., 21 рік, хворіє близько 3 місяців. Із перших чисел березня без будь-яких причин почав відчувати нудоту. Нудоті зазвичай передували виражені неприємні відчуття за грудниною, по ходу стравоходу, що нагадували спазми. Нудота спостерігалася зазвичай натще-серце або під час посиленних рухів і нерідко супроводжувалася відрижкою неприємного запаху. Такі напади нудоти були до 3 квітня, коли до них приєднався сильний біль у животі щоразу після їди і щоденна блювота, яка не була в прямій залежності від прийому їжі й часу дня. Блювотні маси були майже завжди шоколадного кольору та мали дуже різкий запах, що нагадував запах сирі риби. Крові в блювоті не помічав. Апетит був знижений. Намагаючись уникати болю, хворий став приймати тільки рідку їжу, але болі не припинялися. Стілець із початку захворювання твердий, чорного кольору, 1 раз на 2-4 дні. У дитинстві переніс кір та черевний тиф. У 1897 і на початку 1898 року був кашель і виходили частинки крові горлом, але з червня 1898 року жодного кашлю чи кровохаркання не було. Спадковість хороша. Втратив від початку захворювання 15 фунтів. Lues і abusus in Vascho заперечує. St. pr. Статура й харчування

значно нижче середнього. Язик сухуватий, вкритий білим нальотом. У зіві, на задній стінці, — почервоніння. Серце прикрите легеньми, тони чисті. У верхівці правої легені ослаблене везикулярне дихання без хрипів. При дослідженні в горизонтальному положенні: живіт не здутий. Часом із-під правої реберної дуги, у ділянці epigastrii, виходить помітний для ока tumor, що пальпується досить чітко й при промацуванні дає враження якогось хрускоту, що нагадує хрускіт снігу. Tumor цей має форму циліндра шириною близько 5 сантиметрів, напрямком його справа зверху й ззовні вліво, вниз і досередини; промацати його можна справа на 6 сантиметрів від lin. med. Tumor цей помірно рухливий, при пальпації болючий, причому при зісковзуванні з нього видно тінь від руху вгору curvaturae majoris шлунка. Рух цієї тині спостерігається у формі дуги, опуклістю, зверненою донизу, майже від краю правої дуги до краю лівої. Перкуторний звук над tumor'ом притуплено-тимпанічний, такої самої висоти й такого самого тембру, як над усім шлунком. Нижня межа шлунка дуже рухлива: вона то опускається, то піднімається. Ці коливання в положенні збігаються з появою та зниканням tumor'a; при появі tumor'a вона знаходиться на 5-6 сантиметрів вище від пупка, при зниканні сходиться до пупка на 1 сантиметр. Верхня межа шлунка — від основи мечоподібного відростка. Coesum пальпується у формі гладкого циліндра шириною в 3,5 сантиметри, дно coesum лежить на 2,5 сантиметри вище від рівня sp. oss. ilei ant. sup. Coesum помірно напружений, нечутливий; transversum не пальпується, s.-rotatum із мізицею завтовшки. Ділянка тонкого кишківника — тупо-тимпанічна. Права реберна дуга — тупа. Печінка за глибоких вдихів виходить на 1 сантиметр із підребер'я м'яким нечутливим краєм. Дослідження шлункового вмісту після пробного сніданку: загальна кислотність — 6, вільна й пов'язана соляна кислота відсутні (Henner-Mally-Braun). Незначна кількість масляної кислоти, є молочна кислота. Пептонів немає. Еритродекстрин відсутній; амідулін також. Цукор є. Сичужний фермент і пепсин відсутні. Мікроскопічно: незначна кількість saccharomycetes; короткі палички й коки в невеликій кількості; Fadenförmige бацили відсутні. Запах сирі риби.

25 вересня 1901 року. У червні й липні хворий натще щодня промивав собі шлунок. У червні близько 2 тижнів лежав у ліжку. Уже в липні нудота зникла, а блювоти не було жодного разу за весь час: на початку серпня зникли болі. З початку серпня відчуває себе дуже добре. Апетит прекрасний: в їжі тепер неперекірливий; легкі погрішності в дієті диспепсичних явищ не викликають. Стілець нормальний. Прибув у вазі на 19,5 фунтів.

St. pr. У горизонтальному положенні. Верхня межа шлунка — біля основи мечоподібного відростка, нижня — на 1,5 сантиметри вище від пупка. У ділянці колишнього тумору ніяких ущільнень; решта — у попередньому стані. Дослідження шлункового вмісту: загальна кислотність — 65. Вільна та зв'язана соляна кислота — 0,07%; запаху немає; молочної кислоти немає. Невелика кількість *saccharomycetes*, короткі бацили й коки — у незначній кількості.

Тут ми, звичайно, маємо справу вже з патологічним явищем у шлунку. Випадок цей викликає глибокий інтерес у багатьох відношеннях. Тут повна відсутність виділення нормальних шлункових ферментів і соляної кислоти. У шлунку відбувається низка якихось процесів, унаслідок яких продукуються тіла із запахом сирової риби — із ряду діамінів. Але найголовніше, що нас тут цікавить, це — одночасно з таким спотворенням секреторної і травної шлункової діяльності — утворення тумору на місці *pylori* й пілоричної частини шлунка. Як мені видається, справа вже не обмежувалась однією пілоричною частиною шлунка — в утворенні його брала участь і відома частина тіла шлунка. Але спастичного скорочення набували не тільки ці частини шлунка, — тонус підвищувався у всьому шлунку. Особливо вражаючим було коливання в положенні нижньої межі шлунка: звичай вона знаходилась на 1 сантиметр вище від пупка, а при утворенні тумору — на 5-6 сантиметрів вище від пупка. При кожному спазмі *antri pylorici* скорочення поширювалося на весь шлунок, і він зменшувався в об'ємі. Зменшуючись в об'ємі, він давав ясне підвищення шлункового тиску всередині, яке виражалось в тому, що при зісковзуванні з тумору, тобто при швидкому зсуванні його, разом із ним, тобто разом із *pylorus*, рухався весь шлунок, оскільки тіль або борозна, що утворювалася при русі *curvaturae majoris*, пробігала при цьому від одного підребер'я до іншого.

Чим у цьому випадку пояснити появу нижнього хрускоту при пальпації тумору? Припустити наявність часткового перитоніту у вигляді

перигастриту навряд чи можливо, оскільки хрускіт цей зникав разом із тумором. При вислуховуванні цей хрускіт спричиняв абсолютно чітке відчуття шуму тертя. Імовірно, його можна пояснити тим, що при сильному скороченні воротаревої частини *serosa* шлунка, збираючись у складки, містила на тій самій площі більшу від норми кількість серозної рідини або слизу, а з іншого боку складки представляли нерівну шорстку поверхню.

Я детально навів історію хвороби цього хворого ще й тому, що вона була дійсною картиною тумору шлунка, але *тумору удаваного*. Ні раку *pylori*, ні фіброзного його переродження, звичайно, тут не було; про це свідчило його зникнення при дослідженні й подальша доля хворого, який додав за літо 19 фунтів. Отже, ми мали тут справу з тумором удаваним, походження й властивості якого нам не здаються незрозумілими. *Тумор цей ніщо інше, як спастично скорочена воротарева частина шлунка, руховий невроз, що наявний разом із повним спотворенням секреторної здатності шлунка, — у неврастеніка.*

Не це ми бачимо в роботі *Einhorn'a*, надрукованій у № 43 «*Berlin. Klin. Wochenschrift*» (28 жовтня 1901 р.) про уявні тумори живота, де він говорить, що за останні 4 роки він спостерігав 42 випадки таких уявних пухлин у животі, очевидно, усі в ділянці *epigastrii*, які досягали величини невеликого курячого яйця. Уявними ці пухлини, за *Einhorn'u*, повинні бути названі тому, що в подальшому перебігу вони зникли. Про походження цих уявних пухлин автор розмірковує тільки здогадками, а власне, він каже, що вони могли бути внаслідок пролабованої лівої частки печінки, внаслідок місцевого ущільнення м'язів черевних стінок в *epigastrium*, або внаслідок аорти, яка промацується. Ми, зі свого боку, таких хибних туморів із таким патогенезом, як вказує *Einhorn*, навряд чи спостерігали. *Einhorn* спостерігав свої випадки зазвичай при гастроптозах. Відповідно можна зробити припущення, що, можливо, деяка частка таких удаваних туморів повинна припасти на скорочений воротар.

<https://medknyha.com.ua>

GO

І.П. Катеренчук

Клінічна оцінка, діагностичне та прогностичне значення результатів лабораторних досліджень.**Частина 1:
КАРДІОЛОГІЯ.**

У практичному посібнику наведено сучасні дані з використання лабораторних методів дослідження в кардіологічній практиці. Проведена клінічна оцінка лабораторних методів дослідження з точки зору їх діагностичного та прогностичного значення, а також їх важливості для оцінки кардіо-васкулярного ризику та ефективності лікування.

Крім традиційних лабораторних методів, які широко використовуються в клінічній практиці, у посібнику містяться дані щодо використання нових лабораторних показників, доцільність використання яких аргументується результатами багатоцентрових рандомізованих клінічних досліджень.

В.І. Кривенко, Ю.І. Корнієвський, М.Ю. Колесник [та ін.]
Фітотерапія в гастроентерології

Навчальний посібник

Структура посібника «Фітотерапія в гастроентерології» представлена розділами: Основні принципи фітотерапії. Біологічно активні сполуки рослин. Фармакогностична характеристика основних лікарських рослин, які використовуються при шлунково-кишкових захворюваннях. Виготовлення лікарських форм у домашніх умовах. Фітотерапія в гастроентерології. Література. Алфавітний покажчик українських наукових назв лікарських рослин. Алфавітний покажчик латинських назв лікарських рослин.



Посібник рекомендовано як додатковий матеріал для самостійної роботи або факультативного навчання до розділу програми «Немедикаментозні методи лікування», а також використання під час тематичного удосконалення лікарів загальної практики — сімейної медицини.

Нейростоматологія. Навчальний посібник для студентів стома-тологічних факультетів. За редакцією Гриб В.А.	NEW
АКРОМЕГАЛІЯ. Наставни з клінічної практики Ендокринологічного товариства (США), 2014; Консенсусний документ експертів (США), 2018.	NEW
Лабораторна діагностика, діагностичні тести в ендокринології. Власенко М.В., Біляєва К.С., Паламарчук А.В. та ін.	NEW
Практична психосоматика: депресія. За заг. ред. О.С. Чабана, О.О. Хаустової.	NEW
Довідник з клінічної ендокринології. За ред. Тронька М.Д., Большової О.В.	NEW
Основи діагностики та лікування захворювань суглобів. Журавльова Л.В., Олійник М.О., Сікало Ю.К., Федоров В.О.	NEW
Діагностика та лікування хворих із вузловою формою зоба. Власенко М.В., Паламарчук А.В., Прудіус П.Г.	NEW
Захворювання серцево-судинної системи і вагітність. Катеренчук І.П., Громова А.М.	NEW
Алгоритми діагностично-лікувальних навичок і вмій із внутрішніх хвороб для лікаря загальної (сімейної) практики: захворювання дихальної, імунної та серцево-судинної систем (книга 1).	NEW

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
 - «ТЕРАПЕВТИКА»
3. Вказати Ваше прізвище, ім'я та спеціальність.
4. Вказати Ваш контактний номер телефону.

**ПРАКТИКУЮЧИЙ
ЛІКАР**

Журнал
НЕВРОЛОГІЇ
ім. Б.М. Маньковського

Акушерство
Гінекологія
Генетика

Ендокринологія
ENDOKRYNOLOGIA

ТЕРАПЕВТИКА
ім. професора М.М. Боромейського



Українська
Асоціація
клінічних
ендокринологів

www.iem.net.ua
www.lavconsult.com.ua
www.facebook.com/EndoSchool
www.youtube.com/c/EndoTime

Науково-освітній Проект

Школа ендокринолога

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 НУОЗ ім. П.Л. Шупика

НАУКОВИЙ КЕРІВНИК «ШКОЛИ ЕНДОКРИНОЛОГА»:

Директор ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка
НАМН України» (м. Київ),
Президент Української Асоціації клінічних ендокринологів,
д.мед.н., Віце-президент НАМН України, академік **М.Д. Тронько**

ТЕХНІЧНИЙ ОРГАНІЗАЦІЙНИЙ ПАРТНЕР: ТОВ «ЛАВ КОНСАЛТ»

ФОРМАТ:

інтерактивні лекції, майстер-класи,
розбір клінічних випадків, дискусії

ФАХ УЧАСНИКІВ:

ендокринологи, терапевти, хірурги,
лікарі загальної практики

Календар*

ШКОЛИ ЕНДОКРИНОЛОГА-2022:

- 23-26 лютого м. Київ
- 13-16 квітня м. Ужгород
- 08-11 червня м. Трускавець
- 07-10 вересня м. Львів
- 26-29 жовтня м. Одеса

ДЕТАЛІ ЩОДО УЧАСТІ:

044 33 77 951
www.lavconsult.com.ua
www.fb.com/EndoSchool
www.endotime.com.ua
endoschool@ukr.net

* Наведено календар очного формату (з присутніми учасниками у залі).

Онлайн-формат (проведення на www.endotime.com.ua) - дати можуть бути відкореговані

Дати/локації можуть бути змінені з урахуванням епід.ситуації у країні

Заплановано також Школи ендокринології для сімейних лікарів





ШАНОВНІ КОЛЕГИ!!!


Компанія «МЕДІАМЕД» — організатор конференцій, виставок, форумів та конгресів — запрошує взяти участь у науково-практичних конференціях, що відбудуться весною 2022 року!


Науково-медичні конференції внесено до Реєстру з'їздів, конгресів, симпозіумів та науково-практичних конференцій, які проводитимуться у 2022 році.


Формат проведення: ONLINE

- 
17-18 березня
 м. Харків

Науково-практична конференція з міжнародною участю
«СУЧАСНИЙ ПОГЛЯД НА ПАТОГЕНЕЗ, ДІАГНОСТИКУ
ТА ЛІКУВАННЯ НЕВРОЛОГІЧНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ»
 ДУ «ІНСТИТУТ НЕВРОЛОГІЇ, ПСИХІАТРІЇ ТА НАРКОЛОГІЇ НАМН УКРАЇНИ»
- 
24 березня
 м. Київ

Науково-практична конференція з міжнародною участю
«ІНФЕКЦІЙНІ ХВОРОБИ В УКРАЇНІ І СВІТІ»
 НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ІМЕНІ О. О. БОГОМОЛЬЦЯ
- 
31 березня
 м. Київ

Науково-практична конференція з міжнародною участю
«ІНФЕКЦІЙНІ ЗАХВОРЮВАННЯ У ДІТЕЙ.
СУЧАСНИЙ ПОГЛЯД НА ДІАГНОСТИКУ, ЛІКУВАННЯ ТА ПРОФІЛАКТИКУ»
- 
15-16 квітня
 м. Київ

Міжнародна науково-практична конференція
«ПОСТКОВІДНИЙ СВІТ: ВИКЛИКИ ТА МОЖЛИВОСТІ»
- 
2-3 червня
 м. Київ

Науково-практична конференція з міжнародною участю
«КОГНІТИВНІ ПОРУШЕННЯ ПРИ ПСИХІЧНИХ ТА ПОВЕДІНКОВИХ
РОЗЛАДАХ (НОВІ МОЖЛИВОСТІ ДІАГНОСТИКИ, ЛІКУВАННЯ ТА РЕАБІЛІТАЦІЇ)»
 ДУ «ІНСТИТУТ НЕВРОЛОГІЇ ПСИХІАТРІЇ ТА НАРКОЛОГІЇ НАМН УКРАЇНИ»

УЧАСТЬ ДЛЯ ЛІКАРІВ БЕЗКОШТОВНА

Реєстрація для слухачів обов'язкова за посиланням – mediamed.com.ua

Для отримання сертифікату Ви маєте прослухати не менше 50% відсотків матеріалу.

Конференції компанії МЕДІАМЕД призначені тільки для фахівців сфери охорони здоров'я, осіб, які мають вищу або середню спеціальну медичну освіту.

МЕДІАМЕД

 +38 098 080-72-66 E-mail: info@mediamed.com.ua

www.mediamed.com.ua  @mediamedconferences

 mediamedconferences

Івано-Франківський національний медичний університет України
Видавничий дім Медкнига, м. Київ

Шановний лікарю!

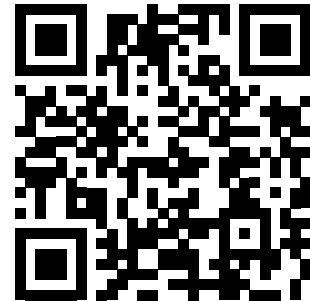
Запрошуємо Вас долучитися до читачів та авторів
нового квартального медичного науково-практичного часопису

ТЕРАПЕВТИКА

імені професора М.М. Бережницького

Щоб оформити безкоштовну передплату
на електронні номери видання:

- ✓ відскануйте QR-код своїм телефоном
- ✓ заповніть анкету
- ✓ очікуйте щоквартально на Ваш примірник журналу
- ✓ читайте із задоволенням та користю 😊



Кілька фактів про журнал

- Заснування журналу в 75-ті роковини Івано-Франківського Національного Медичного Університету присвячено світлій пам'яті визначного представника Прикарпатської медичної школи, засновника кафедри внутрішньої медицини стоматологічного факультету університету професора-інтерніста Мирослава Миколайовича Бережницького.
- Квартальник інформуватиме лікарів і науковців про перспективи, досягнення й досвід у царині діагностики, терапії й профілактики внутрішньої та стоматологічної патологій. Планується всебічне висвітлення актуальних проблем поєднання та взаємовпливу цих напрямків.
- Журнал публікуватиме результати оригінальних досліджень, практичні матеріали для фахівців, клінічні випадки закордонних колег, оглядові статті щодо актуальних проблем внутрішньої медицини й стоматології, рецензії, історичні розвідки тощо.
- Особливого значення надаватиметься публікаціям кращих науково-дослідних робіт, виконаних сподвижниками Студентських Наукових Товариств медичних вузів України.

Головний редактор журналу «Терапевтика» — Вірстюк Наталія Григорівна, д.м.н., завідувачка кафедри фармакології та внутрішньої медицини №3 імені професора М.М. Бережницького, ДВНЗ «Івано-Франківський національний медичний університет»

Видавець: Видавничий дім Медкнига, м. Київ

Передплатний індекс журналу «Терапевтика» у «Каталозі видань України» на 2021 рік — 76464.

ДО ЗУСТРІЧІ НА СТОРІНКАХ ВИДАННЯ!



www.terapevtyka.com.ua



www.medknyha.com.ua



<https://www.facebook.com/medknyha.kiev/>

5-7 ЖОВТНЯ 2022

МВЦ, Броварський пр-т, 15, Київ



**International
Dental
Forum**

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



ВСЕ ДЛЯ СТОМАТОЛОГА



Виставка новітніх технологій
стоматологічної індустрії



TOP спікери



Понад 100 лідерів ринку (виробники,
імпортери матеріалів та обладнання)



Актуальні питання в стоматології:
ток-шоу, дискусійні клуби



Гарячі новинки та акційні пропозиції
продукції від учасників



Non-stop
майстер-класи

ОРГАНІЗАТОРИ / ORGANISERS:

PREMIER
www.pe.com.ua

ВА ІВСП
www.imdp.in.ua

ПРОХОДИТЬ ОДНОЧАСНО:
31-а Міжнародна медична виставка
PUBLIC HEALTH

Тел: +38 (044) 496-86-45
e-mail: dentalforum@pe.com.ua
www.dentalforum.com.ua

Запрошення на сайті виставки **dentalforum.com.ua**
з промокодом **MEDB** безкоштовно



LABEXPO

Міжнародна виставка лабораторного та аналітичного обладнання, інноваційних технологій та рішень

5-7

ЖОВТНЯ 2022

Київ, Україна, Міжнародний виставковий центр, Ⓜ Лівобережна



Загальнолабораторне обладнання



Лабораторні прилади та інструменти



Медична лабораторія



Експрес-діагностика



Вимірювальне обладнання



Лабораторний посуд



Реактиви, тест-системи



Лабораторні меблі



Автоматизація та програмне забезпечення



SMART Лабораторія



Очистка та фільтрація

PREMIER
EXPO

Організатор: ДП «Прем'єр Експо»

Тел.: +38 (044) 496-86-45

E-mail: ph@pe.com.ua

Безкоштовний квиток на сайті www.publichealth.com.ua

Ваш промокод MEDB

31-а Міжнародна медична виставка
Public Health
ОХОРОНА ЗДОРОВ'Я



НАЙБІЛЬША МЕДИЧНА ПОДІЯ ОСЕНІ!

5-7 ЖОВТНЯ 2022

Київ, Міжнародний Виставковий Центр (M) Лівобережна



Міжнародна виставка та конференція медичного туризму



Міжнародна виставка лабораторного та аналітичного обладнання, інноваційних технологій та рішень



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

Організатор виставки:

PREMIER EXPO
Тел: +38 (044) 496 86 45
E-mail: ph@pe.com.ua

Безкоштовний квиток на сайті www.publichealth.com.ua

Ваш промокод MEDB

ПРОТЕФЛАЗІД®



ПРЯМА ПРОТИВІРУСНА ДІЯ НА ЗБУДНИКИ ГОСТРИХ РЕСПІРАТОРНИХ ВІРУСНИХ ІНФЕКЦІЙ (в т.ч. на коронавірус SARS-CoV2^{1,2})



Витяг з інструкції для медичного застосування препарату ПРОТЕФЛАЗІД® (краплі) (зі змінами, внесеними згідно з Наказом МОЗ України №1680 від 06.08.21р.)

Склад: 1 мл крапель містить 1 мл рідкого екстракту Протефлазід (вміст флавоноїдів не менше 0,32 мг/мл у перерахунку на рутин, вміст карбонових кислот не менше 0,30 мг/мл у перерахунку на яблучну кислоту) із трави Щучки дернистої (*Herba Deschampsia caespitosa* L.) та трави Віяника наземного (*Herba Calamagrostis epigeios* L.) (1:1). Розчинник екстракції: етанол 96%. **Фармакотерапевтична група.** Протівірусні засоби прямої дії. Код АТХ J05A X. **Фармакологічні властивості.** Флавоноїди, які входять до складу препарату, пригнічують реплікацію ДНК- та РНК-вірусів як *in vitro*, так і *in vivo*. При проведенні доклінічних та клінічних досліджень виявлена та доведена протівірусна дія препарату щодо вірусів герпесу, гепатитів, папіломавірусів, ВІЛ-інфекції, грипу та гострих респіраторних інфекцій. Доведено, що механізм прямої протівірусної дії полягає в інгібуванні вірусоспецифічних ферментів – ДНК- та РНК-полімераз, тимідинкінази, зворотної транскриптази, 3СL протеази та нейрамінідази. Протефлазід пригнічує активність 3СL-протеази коронавірусу SARS-CoV2, що підтверджено методом молекулярного докіну та при використанні набору для аналізу, який містить 3СL-протеазу з міткою МВР (мальтозо-зв'язуючий білок коронавірусу SARS-CoV2). Методом подвійного аналізу гена-репортера люциферази Renilla (відтворює реплікацію сезонного коронавірусу CoV-229E) показано, що препарат її блокує. В доклінічних дослідженнях *in vitro* на культурах клітин маєві (Vero E6) та людини (A549/ACE2) показана протівірусна активність препарату проти пандемічного коронавірусу людини SARS-CoV2 – зі значним пригніченням реплікації вірусу. **Показання. Лікування та профілактика грипу та інших ГРВІ,** в тому числі пандемічних штамів грипу. Лікування захворювань та профілактика рецидивів, спричинених: вірусами простого герпесу (*Herpes simplex*) 1-го та 2-го типів; вірусами опірювального герпесу та вітряної віспи (*Herpes Zoster*, 3-й тип); вірусами герпесу 4-го типу (вірус Епштейна-Барр), гострої та хронічної активної форми; вірусами герпесу 5-го типу (цитомегаловірус). У складі комплексного лікування гепатитів В та С; вірусно, бактеріальних, грибкових інфекцій, їх асоціацій (хламідії, мікоплазми, уреплазми тощо). Етіотропна терапія легких та середніх форм дисплатії шийки матки (CIN1 та CIN2), спричиненої папіломавірусною інфекцією, в тому числі онкогенними штамми. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до компонентів препарату. Виразка шлунку або дванадцятипалої кишки. **Спосіб застосування та дози.** Схема прийому препарату Протефлазід®, краплі, в залежності від віку: від народження до 1 року 1 крапля на добу; 1–2 роки 1 крапля 2 рази на добу; 2–4 роки 2 краплі 2 рази на добу; 4–6 років 4 краплі 2 рази на добу; 6–9 років 9 крапель 2 рази на добу; 9–12 років 10 крапель 2 рази на добу; діти віком від 12 років та дорослі 12–15 крапель 2 рази на добу. Тривалість застосування препарату Протефлазід® залежить від показань та перебігу. **Побічні реакції.** В осіб із підвищеною чутливістю, можуть мати місце реакції гіперчутливості. Рідко – еритематозні висипання, свербіж. Спостерігаються поодинокі випадки шлунково-кишкових розладів – біль в епігастральній ділянці, нудота, блювання, діарея. У пацієнтів з хронічним гастроудовідним можливе загострення гастроудовідного рефлюксу. У поодиноких випадках можливий головний біль, загальна слабкість, транзиторне підвищення температури тіла до 38 °С на 3-10-й день терапії препаратом та ін. **Категорія відпуску.** За рецептом. **Виробник.** ТОВ «НВК «Екофарм». **Заявник.** ТОВ «НВК «Екофарм».

Перед призначенням, будь ласка, ознайомтеся з інструкцією для медичного застосування лікарського засобу Протефлазід® (краплі).

Література: 1. Інформаційний лист пронововедення в сфері охорони здоров'я. Напряму впровадження: віруси та вірусні інфекції. Антивірусна активність флавоноїдного препарату Протефлазід® // Укрмедпатентінформ, №80-2021.- 4 стор.
2. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу ПРОТЕФЛАЗІД® (краплі).



ТОВ «Науково-виробничою компанія «Екофарм».

Україна, 04210, м. Київ, вул. Оболонська набережна, буд. 19, корпус 1.
Тел/факс: (044) 594-05-99 office@ecopharm.ua www.ecopharm.ua

Вересень 2021. Інформація про лікарський засіб для використання у професійній діяльності працівниками медичної та фармацевтичної галузей та розповсюдження на спеціалізованих семінарах, конференціях, симпозиумах з медичної тематики. Реєстраційне посвідчення №П/А/4220/01/01. Термін дії необмежений. Наказ МОЗ України №1680 від 06.08.2021.