

НОВИНИ МЕДИЦИНИ ТА ФАРМАЦІЇ у світі

50 000 прим.

№ 12 (733) • 2020

Індексується: Google Scholar, Science Index

БЕЗКОШТОВНА ПЕРЕДПЛАТА
на електронні видання

Сторінка
18¹⁹
у світі

Олег Юдин

Частная
медицинская
практика

Юридические советы
по построению
и защите бизнеса



Берліприл® еналаприлу малеат

- Лікування артеріальної гіпертензії^{1,2}
- Лікування серцевої недостатності з наявними симптомами^{1,2}
- Профілактика симптоматичної серцевої недостатності у хворих із безсимптомною дисфункцією лівого шлуночка (фракція викиду $\leq 35\%$)^{1,2}

Скорочена ІНСТРУКЦІЯ для медичного застосування лікарського засобу БЕРЛІПРИЛ®

Склад. 1 таблетка містить еналаприлу малеату 5 мг, 10 мг, 20 мг.
Фармакотерапевтична група.
Інгібітори ангіотензинперетворюючого ферменту, монокомпонентні. Код АТХ C09A A02.

Показання.

- Лікування артеріальної гіпертензії.
- Лікування серцевої недостатності з наявними симптомами.
- Профілактика симптоматичної серцевої недостатності у хворих із безсимптомною дисфункцією лівого шлуночка (фракція викиду $\leq 35\%$).

Протипоказання.

- Підвищена чутливість до еналаприлу малеату, до одного з інших компонентів препарату або інших інгібіторів ангіотензинперетворюючого ферменту (ІАПФ).
 - Наявність в анамнезі ангіоневротичного набряку, який розвинувся внаслідок призначення терапії інгібіторами АПФ.
 - Спадковий або ідіопатичний ангіоневроз.
 - Протипоказано вагітним та жінкам, що планують завагітніти (див. розділ «Застосування у період вагітності або годування груддю»).
- Протипоказано призначати Берліприл одночасно з препаратами, що містять аліскірен, пацієнтам з цукровим діабетом та порушенням функції нирок (ШКФ < 60 мл/хв/1,73 м²).

Спосіб застосування та дози.

Прийом їжі не впливає на процес всмоктування Берліприлу®. При артеріальній гіпертензії легкого ступеня рекомендована початкова доза препарату становить 5-10 мг.

Побічні реакції. Кашель, анемія, ортостатична гіпотензія, нудота, діарея, біль у животі та інші.



**Еналаприл – єдиний ІАПФ в списку життєво необхідних препаратів
для лікування артеріальної гіпертензії та серцевої недостатності^{3,*}**

¹Інструкція для медичного застосування лікарського засобу Берліприл® 5, Наказ № 2283 від 14.11.2019. ²Інструкція для медичного застосування лікарського засобу Берліприл® 10, Берліприл® 20, Наказ № 1186 від 28.05.2019.

³WHO Model List of Essential Medicines 21th List (2019). <http://www.who.int/medicines/publications/essentialmedicines/en/> * Як монопрепарат.

Виробник. Берлін-Хемі АГ. Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності. Глінкер Бер 125, 12489 Берлін, Німеччина.

Адреса Представництва «Берлін-Хемі/А. Менаріні Україна ГмбХ». Київ, вул. Березняківська, 29. Тел.: (044) 494-33-88, факс: (044) 494-33-89

Інформація про рецептурний лікарський засіб для спеціалістів у галузі охорони здоров'я. За додатковою інформацією звертайтеся до інструкції для медичного застосування препарату Берліприл®, Р.П. МОЗ України № UA/7553/01/01, № UA/7553/01/02. Наказ № 1186 від 28.05.2019; № UA/7553/01/03. Наказ № 2283 від 14.11.2019.

UA_Ber-01-2020_V1_press. Затверджено до друку 30.01.2020.



**BERLIN-CHEMIE
MENARINI**



Галич Світлана Родіонівна — доктор медичних наук, професор, головний лікар з акушерства і гінекології медичної компанії Into-Sana. Автор понад 160 наукових і науково-публіцистичних статей, двох монографій.

Лейтмотив цієї книги — любов і вдячність. Любов автора до своєї професії акушера. І вдячність колегам-анестезіологам за нелегкі спільні будні, віддані надзвичайно важливій місії — порятунку життя матері й дитини. Автор книги — практикуючий лікар із понад тридцятирічним стажем роботи, а впродовж 25 років — викладач акушерства і гінекології в медичному виші. Тому в книзі і товариський погляд лікаря-акушера на лікаря-анестезіолога, і розповіді про спільні будні, про перемоги й поразки, про непрості, але важливі комунікації. У книзі ви знайдете спогади про анестезіологічних учителів, добрі й розумні книги, про гідні вчинки. Автор ділиться своїм баченням медицини взагалі й спеціальностей анестезіолога й акушера зокрема. Аналізує формування вітчизняної акушерської анестезіології. Знайомить нас із робочими буднями лікарів, їх проблемами й навіть курйозами. Реальні події переплітаються із казковими алегоріями, в основі яких — служіння медицині й пацієнтам.

АНЕСТЕЗИОЛОГИ ГЛАЗАМИ АКУШЕРА

Спеціальність анестезіолога вимагає максимально глибокої теоретичної і практичної підготовки, надзвичайно важливі вони і в акушерській практиці, де не тільки від знань, але й від людських якостей лікаря залежать життя матері й дитини. Книга занурює читача в нелегкі будні лікарів акушерів й анестезіологів, знайомить із складними клінічними ситуаціями, наслідок яких напругу залежить від злагодженої роботи команди медиків. Але в першу чергу це розповідь про відданих своїй справі людей, із якими автору пощастило працювати, про мудрих наставників, про честь і гідність у професії й у житті.

Залучення автора до описуваних подій, жива й емоційна манера викладу роблять книгу цікавою не тільки для професіоналів, а й для широкого кола читачів.

Замовити книгу можна на сайті www.bookvamed.com.ua

Тел.: +38(044) 223 27 42, +38(099) 095 24 94, +38(067) 325 10 26

ЗМІСТ

ПРАКТИЧНІ
РЕКОМЕНДАЦІЇ

Глобальні практичні рекомендації
з гіпертензії
Міжнародного товариства гіпертензії
2020 року 3



НОВИНИ

FDA публікує список необхідних лікарств
і медичних контрмер 7
Комітет ЕМА дал добро
на 10 нових препаратів 7
Представители Гослестслужбы приняли участие
в IX заседании представителей стран —
членов ВОЗ по вопросам некондиционных
и фальсифицированных лекарств 7
Предварительные данные клинических
исследований вакцины Pfizer/Biontech
показывают эффективность
на уровне более 90 % 7
В США выдали одобрение на экстренное
применение препарата Eli Lilly при COVID-19 7
FDA предупредило об опасности
применения НПВС при беременности 7
FDA присвоило новому антителу статус орфанного
препарата для лечения трех типов рака 10
FDA одобрило ремдесивир в качестве
первого препарата для терапии COVID-19 10
Лекарство Regeneron
стало первым утвержденным препаратом
от лихорадки Эбола 10
Схема из двух вакцин обеспечивает
лучшую защиту от вируса Эбола 10
Новое поколение лекарств демонстрирует
эффективность при резистентном туберкулезе 10
Экспериментальный препарат
от бокового амиотрофического склероза
впечатлил неврологов 10
ВОЗ готова закрыть глаза на патенты
ради победы над коронавирусом 10
Диагностика и лечение тиреотоксикоза,
вызванного амиодароном: результаты между-
народного опроса членов
Европейской тиреоидной ассоциации 11
Терапия карбимазолом позднего
тиреотоксикоза после прекращения
приема амиодарона 11

НАУКОВІ
ДОСЛІДЖЕННЯ

Важливість рецептури тепличних форм диклофенаку
для черезшкірного проникнення:
не всі лікарські форми диклофенаку
для місцевого застосування є однаковими 8



ДАЙДЖЕСТ

Дайджест 12

ПОГЛЯД
НА ПРОБЛЕМУ

В чем ошибка в стратегии медицины? 13

АКТУАЛЬНА
ТЕМА

У вирусів єсть свідомість?
Что известно науке об их удивительном
поведении 14

ВІД ПЕРШОЇ
ОСОБИ

Письма с заграничной больницы койки
Письмо 49. Дороги, которые мы выбираем 16



ПЕРЕДПЛАТА

Передплата — 2021 18

УЛЮБЛЕНА
СТОРІНКА

Памяти Михаила Жванецкого 20

ГЛОБАЛЬНІ ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ З ГІПЕРТЕНЗІЇ МІЖНАРОДНОГО ТОВАРИСТВА ГІПЕРТЕНЗІЇ 2020 РОКУ*

Thomas Unger^a, Claudio Borghi^b, Fadi Charchar^{c, d, e}, Nadia A. Khan^{f, g}, Neil R. Poulter^h,
Dorairaj Prabhakaran^{i, j, k}, Agustin Ramirez^l, Markus Schlaich^{m, n}, George S. Stergiou^o,
Maciej Tomaszewski^{p, q}, Richard D. Wainford^{r, s, t}, Bryan Williams^u, Aletta E. Schutte^{v, w}

^aCARIM — School for Cardiovascular Diseases, Maastricht University, Maastricht, The Netherlands
^bDepartment of Medical and Surgical Sciences, University of Bologna, Bologna, Italy
^cFederation University Australia, School of Health and Life Sciences, Ballarat
^dDepartment of Physiology, University of Melbourne, Melbourne, Australia
^eDepartment of Cardiovascular Sciences, University of Leicester, Leicester, UK
^fUniversity of British Columbia
^gCenter for Health Evaluation and Outcomes Sciences, Vancouver, Canada
^hImperial Clinical Trials Unit, Imperial College London, UK
ⁱPublic Health Foundation of India
^jCentre for Chronic Disease Control, New Delhi, India
^kLondon School of Hygiene and Tropical Medicine, UK

^lHypertension and Metabolic Unit, University Hospital, Favaloro Foundation, Buenos Aires, Argentina
^mDobney Hypertension Centre, School of Medicine, Royal Perth Hospital Unit, University of Western Australia, Perth
ⁿNeurovascular Hypertension & Kidney Disease Laboratory, Baker Heart and Diabetes Institute, Melbourne, Victoria, Australia
^oHypertension Center STRIDE-7, School of Medicine, Third Department of Medicine, Sotiria Hospital, National and Kapodistrian University of Athens, Athens, Greece
^pDivision of Cardiovascular Sciences, Faculty of Medicine, Biology and Health, University of Manchester
^qDivision of Medicine and Manchester Academic Health Science Centre, Manchester University NHS Foundation Trust Manchester, Manchester, UK

^rDepartment of Pharmacology and Experimental Therapeutics, Boston University School of Medicine, Boston
^sThe Whitaker Cardiovascular Institute, Boston University
^tDepartment of Health Sciences, Boston University Sargent College, Boston, Massachusetts, USA
^uUniversity College London, NHR University College London, Hospitals Biomedical Research Centre, London, UK
^vFaculty of Medicine, University of New South Wales, The George Institute for Global Health, Sydney, Australia
^wHypertension in Africa Research Team, South African MRC Unit for Hypertension and Cardiovascular Disease, North-West University, Potchefstroom, South Africa

Закінчення. Початок у № 10, 2020

10.2. Вторинні гіпертензії [121]

Передумови

Специфічні причини вторинних гіпертензій можна виявити в 5–10 % хворих на артеріальну гіпертензію (табл. 11). Рання діагностика вторинної гіпертензії і встановлення відповідного цільового лікування мають можливість вилікувати АГ у деяких пацієнтів або покращити контроль АТ/зменшити кількість призначених антигіпертензивних препаратів. Найпоширенішими видами вторинних гіпертензій у дорослих є захворювання паренхіми нирок, реноваскулярна гіпертензія, первинний гіперальдостеронізм, синдром обструктивного апное сну (СОАС) та АГ, індукована речовиною/препаратами.

Рекомендації

Базові заходи

Доцільно розглянути обстеження (скринінг) на вторинну гіпертензію у (1) пацієнтів з ранньою гіпертензією (у віці < 30 років), зокрема, за відсутності факторів ризику АГ (ожиріння, метаболічний синдром, сімейний анамнез тощо), (2) з резистентною гіпертензією, (3) пацієнтів з раптовим погіршенням контролю АТ, (4) при екстрених і невідкладних станах, обумовлених АГ, (5) у пацієнтів із високою ймовірністю вторинної гіпертензії на основі клінічних даних.

У пацієнтів із резистентною гіпертензією в пошуках вторинної гіпертензії необхідно виключити псевдорезистентну гіпертензію і гіпертензію, індуковану лікарськими засобами/речовинами.

Базовий скринінг на вторинну гіпертензію повинен включати ретельну оцінку анамнезу, фізикальне обстеження (див. клінічні симптоми), біохімічне дослідження крові (включно з натрієм, калієм, ШКФ, ТТГ) і загальний аналіз сечі.

Оптимальні заходи

Подальші дослідження вторинної гіпертензії (додаткове біохімічне дослідження крові/візуалізація/інші)

повинні бути ретельно підібрані на основі даних анамнезу, фізикального обстеження й основних клінічних досліджень.

Розглянути питання про подальше дослідження на виявлення й лікування вторинних гіпертензій у спеціалізованому центрі з доступом до відповідних експертів і ресурсів.

10.3. Гіпертензія вагітних [122–126]

Гіпертензія під час вагітності — це стан, що виникає в 5–10 % вагітностей у всьому світі. Материнські ризики включають відшарування плаценти, інсульт, поліорганну недостатність (печінку, нирки), дисеміновану судинну коагуляцію. Ризики для плода включають внутрішньоутробну затримку росту, передчасні пологи, внутрішньоутробну смерть. Гіпертензія при вагітності включає такі стани:

➔ **передіснуюча гіпертензія:** починається до вагітності або < 20 тижнів вагітності і триває > 6 тижнів після пологів з протеїнурією;

➔ **гестаційна гіпертензія:** починається > 20 тижнів вагітності і триває < 6 тижнів після пологів;

➔ **існуюча гіпертензія плюс накладена гестаційна гіпертензія** з протеїнурією;

➔ **пreeклампсія:** гіпертензія з протеїнурією (> 300 мг/24 год або співвідношення альбуміну/креатиніну > 30 мг/ммоль [265 мг/г]). Сприятливими факторами є наявна гіпертензія, АГ під час попередньої вагітності, цукровий діабет, захворювання нирок, перша або багатоплідна вагітність, автоімунні захворювання. Ризики затримки росту плода, передчасні пологи;

➔ **еклампсія:** артеріальна гіпертензія при вагітності із судомами, сильні головні болі, порушення зору, біль у животі, нудота й блювання, мала ексресція сечі: потрібна негайна госпіталізація і лікування;

➔ **синдром HELLP (гемоліз, підвищені ферменти печінки, низький вміст тромбоцитів):** потрібні негайна госпіталізація і лікування.

Вимірювання АТ під час вагітності

Базові заходи

Вимірювання АТ проводиться відповідно до загальних рекомендацій. Зробіть вимірювання АТ за допомогою ручного аускультативного пристрою або автоматизованого пристрою із манжетом для руки, який було спеціально валідовано для використання під час вагітності й пreeклампсії (перелік валідованих пристроїв на веб-сайті www.stridebp.org)

Оптимальні заходи

Амбулаторний або домашній моніторинг АТ за допомогою приладів, валідованих для використання під час вагітності й пreeклампсії, для оцінки гіпертензії білого халата, ЦД, нефропатії.

Дослідження при артеріальній гіпертензії під час вагітності

Базові заходи

Аналіз сечі, загальний аналіз крові, ферменти печінки, гематокрит, креатинін сироватки крові та ССК. Тест на протеїнурію в першій половині вагітності (попереднє захворювання нирок) і другій половині вагітності (пreeклампсія). При результаті смужкового тесту сечі > 1+ слід зробити аналіз сечі на співвідношення альбуміну/креатиніну в одній порції сечі; співвідношення альбуміну/креатиніну сечі < 30 мг/ммоль виключає протеїнурію.

Оптимальні заходи

УЗД нирок і надниркових залоз, визначення метанефринів плазми (якщо є клінічні ознаки феохромоцитом); доплерографічне ультразвукове дослідження маткових артерій (після 20 тижнів вагітності корисне для виявлення осіб, які мають високий ризик гестаційної гіпертензії, пreeклампсії і внутрішньоутробної затримки росту).

Профілактика прееклампсії

Жінки з високим ризиком (АГ при попередній вагітності, ХХН, аутоімунні захворювання, цукровий діабет, постійна АГ) або середнім ризиком (перша вагітність у жінки > 40 років, інтервал між вагітностями > 10 років, ІМТ > 35 кг/м², спадковий анамнез прееклампсії, багатоплідна вагітність): 75–162 мг аспірину на 12–36-му тижні вагітності. Пероральний прийом кальцію 1,5–2 г/добу рекомендується жінкам із низьким його рівнем у раціоні (< 600 мг/добу).

Лікування артеріальної гіпертензії при вагітності

➔ **М’яка гіпертензія:** медикаментозне лікування — при стійкому підвищенні АТ > 150/95 мм рт.ст. у всіх жінок. Медикаментозне лікування при стійкому підвищенні АТ > 140/90 мм рт.ст. при гестаційній гіпертензії, при наявній гіпертензії із накладеною гестаційною гіпертензією; гіпертензія із субклінічним ураженням органів-мішеней у будь-який термін вагітності. Препарати першого вибору: метилдопа, бета-блокатори (лабеталол) і дигідропіридинові блокатори кальцієвих каналів (ніфедипін (не в капсулах), нікардипін). Протипоказані: блокатори РААС (інгібітори АПФ, БРА, прямі блокатори реніну) через побічні ефекти для плода й новонароджених.

➔ **Тяжка гіпертензія:** при систолічному АТ > 170 і/або діастолічному АТ > 110 мм рт.ст.: показана негайна госпіталізація (екстрена). Лікування внутрішньовенним лабеталолом (альтернативно — внутрішньовенним введенням нікардипіну, есмололу, гідралазину, урапідилу), пероральною метилдопою або дигідропіридиновими блокаторами кальцієвих каналів (ніфедипін (не в капсулах), нікардипін). Додайте магній (гіпертензивний криз для запобігання еклампсії). При набряку легень: внутрішньовенна інфузія нітрогліцерину. Нітропрусиду натрію слід уникати через небезпеку отруєння плода ціанідом при тривалому лікуванні.

➔ **Пологи при гестаційній гіпертензії або прееклампсії:** на 37-му тижні в безсимптомних жінок. Прискорені пологи в жінок із порушеннями зору, гемостатичними розладами.

➔ **Післяпологовий рівень артеріального тиску:** якщо гіпертензія зберігається, будь-який із рекомендованих препаратів, крім метилдопи (післяпологова депресія).

➔ **Грудне вигодовування:** усі антигіпертензивні препарати виводяться із грудним молоком у низьких концентраціях. Уникайте атенололу, пропранололу, ніфедипіну (висока концентрація в молоці). Віддавайте перевагу БКК тривалої дії. Зверніться до інструкції.

➔ **Довгострокові наслідки гестаційної гіпертензії:** підвищений ризик розвитку АГ і ССЗ (інсульт, ішемічна хвороба серця) в подальшому житті.

Базові заходи

Зміни способу життя.

Оптимальні заходи

Зміни способу життя та щорічний контроль (АТ, метаболічних факторів).

10.4. Гострі гіпертензивні стани

Визначення гострих гіпертензивних станів і їх клінічна характеристика

Гострі гіпертензивні стани — це асоціація значно підвищеного рівня АТ із гострим ураженням органів-мішеней. До органів-мішеней належать сітківка, мозок, серце, великі артерії і нирки [127]. Ця ситуація потребує швидко-

Таблиця 11. Особливості вторинних гіпертензій

Вторинні гіпертензії	Анамнез і фізикальне обстеження	Основні біохімічні аналізи та аналіз сечі	Інші діагностичні тести
Захворювання паренхіми нирок	— Анамнез і сімейний анамнез ХХН	— Протеїнурія, гематурія, лейкоцитурія в смужковому аналізі сечі — Зниження розрахункової ШКФ	— УЗД нирок
Первинний альдостеронізм	— Симптоми гіпокаліємії (м’язова слабкість, м’язові судоми, тетанія)	— Спонтанна гіпокаліємія або діуретик-індукована гіпокаліємія в біохімічному аналізі крові (50–60 % пацієнтів мають нормокаліємію) — Підвищений рівень ренін-альдостеронового співвідношення плазми крові	— Підтверджувальні тести (наприклад, внутрішньовенне введення фізіологічного розчину) — Візуалізація надниркових залоз (комп’ютерна томографія надниркових залоз) — Забір крові з надниркової вени
Стеноз ниркових артерій	— Шум у черевній порожнині — Шум над іншими артеріями (наприклад, сонними й стегновими) — Зниження ШКФ > 30 % після вживання інгібіторів АПФ/БРА — При підозрі на атеросклеротичний стеноз ниркових артерій, анамнез набряку легень або атеросклеротичної хвороби або наявність серцево-судинних факторів ризику — При підозрі на фібромускулярну дисплазію в молодих жінок < 30 років з АГ	— Зниження розрахункової ШКФ (GFR)	— Візуалізація ниркових артерій (ультразвукова доплерографія, КТ або МРТ черевної порожнини залежно від можливостей (рівень функції нирок))
Феохромоцитома	— Головний біль — Серцебиття — Підвищене потовиділення — Блідість — Анамнез лабільної гіпертензії	— Підвищений рівень метанефринів плазми крові — Підвищення екскреції метанефринів і катехоламінів у 24-годинній сечі	— КТ або МРТ черевної/тазової порожнини
Синдром і хвороба Кушинга	— Центральне ожиріння — Фіолетові стрії — Рум’яне обличчя — Ознаки атрофії шкіри — Легкі синці — Спинні, надключичні жирові відкладення — Проксимальна м’язова слабкість	— Гіпокаліємія — Підвищення пізнього нічного рівня кортизолу в слині	— Супресивний тест із дексаметазоном [118] — Вільний кортизол у добовій сечі — Візуалізація черевної порожнини/гіпофіза
Коарктація аорти	— АТ на верхніх кінцівках вищий за АТ на нижніх кінцівках — Затримка або відсутність пульсу на стегновій артерії		— ЕхоКГ — КТ-ангіографія — МРТ-ангіографія
Синдром обструктивного апное сну	— Підвищений ІМТ — Хропіння — Денна сонливість — Задишка або задишка вночі — Свідки апное під час сну — Ніктурія		— Тестування апное в домашніх умовах (наприклад, 3-й рівень досліджень нічного апное) — Полісомнографія
Захворювання щитоподібної залози	— Симптоми гіпертиреозу: непереносимість тепла, втрата ваги, тремор, серцебиття — Симптоми гіпотиреозу: непереносимість холоду, збільшення ваги, сухе ламке волосся	ТТГ, вільний Т ₄	

го діагностичного обстеження й негайного зниження АТ для уникнення прогресуючої недостатності органів. Зазвичай необхідна внутрішньовенна терапія. Вибір антигіпертензивного лікування переважно визначається типом ураження органів-мішеней. Конкретні клінічні ситуації екстрених випадків з артеріальною гіпертензією включають такі:

➔ **зловяксна гіпертензія:** значне підвищення рівня АТ (зазвичай > 200/120 мм рт.ст.), пов’язане з розвиненою двосторонньою ретинопатією (крововиливи, «ватні плями», папілоедема);

➔ **гіпертензивна енцефалопатія:** значне підвищення рівня АТ, що супроводжується млявістю, судомами, кірковою сліпотою і комою за відсутності інших пояснень;

➔ **гіпертензивна тромботична мікроангіопатія:** значне підвищення рівня АТ, пов’язане із гемолізом і тромбоцитопенією, за відсутності інших причин і покращання на антигіпертензивній терапії;

➔ інші ситуації гострих гіпертензивних станів включають значне підвищення рівня АТ, пов’язане з крововиливом у головний мозок, гострим інсультом, гострим коронарним синдромом, кардіогенним набряком легень, аневризмою/розшаруванням аорти та тяжкою прееклампсією і еклампсією.

Пацієнти зі значно підвищеним АТ, але без гострого ураження органів-мішеней не належать до пацієнтів із гострими гіпертензивними станами і зазвичай можуть лікуватися пероральною антигіпертензивною терапією [128].

Клінічна характеристика й діагностика

Клінічна характеристика гострого гіпертензивного стану може змінюватись і визначається в основному ураженням органів-мішеней. Немає конкретного порогу АТ, що викликає гострий гіпертензивний стан. Симптоми включають головний біль, порушення зору, біль у грудях, задишку, неврологічні симптоми, запаморочення та інші неспецифічні симптоми.

Історія хвороби: наявна артеріальна гіпертензія, виникнення й тривалість симптомів, потенційні причини (погана прихильність до антигіпертензивного лікування, зміна способу життя, супутнє вживання ліків, що можуть підвищувати рівень АТ (НПЗЗ, стероїдні гормони, імуносупресори, симпатоміметики, кокаїн, антиангіогенна терапія)).

Базові заходи

Ретельний фізикальний огляд: серцево-судинна й неврологічна оцінка. Лабораторні аналізи: гемоглобін, тромбоцити, калій, натрій, лактатдегідрогеназа, гаптоглобін, аналіз сечі на білок, осадку сечі. Дослідження: фундоскопія, ЕКГ.

Оптимальні заходи

Можуть знадобитися додаткові методи дослідження й обстеження залежно від результатів клінічного і лабораторного обстеження: тропоніни (біль у грудях), рентгенографія грудної клітки (перевантаження ОЦК), трансторакальна ехокардіограма (структура серця й функція), КТ/МРТ головного мозку (мозкові крововиливи/інсульт), КТ-ангіографія грудної клітки/живота (гостре захворювання аорти/тяжкі вади аортального клапана/гостре розшарування аорти?). Вторинні причини артеріальної гіпертензії можуть бути виявлені у 20–40 % пацієнтів зі злоякісною артеріальною гіпертензією [118], і призначається відповідне діагностичне обстеження для підтвердження або виключення вторинної АГ.

Діагностичні тести й лікування гострих/невідкладних станів

Загальна терапевтична мета в пацієнтів з екстремними станами, обумовленими підвищенням АТ, у гострому періоді — це контрольоване зниження АТ до безпечніших рівнів для запобігання або обмеження подальшого ураження органів-мішеней з уникненням гіпотензії і супутніх ускладнень. Бракує даних, отриманих у рандомізованих контрольованих дослідженнях, які б указали чіткі рівні досягнення цільового АТ і час, протягом якого вони повинні бути досягнуті.

Таблиця 12. Екстремні стани, що вимагають негайного зниження АТ

Клінічна ситуація	Швидкість зниження АТ і цільовий рівень АТ	Першочергове лікування (препарати першої лінії)	Альтернативне лікування
Злоякісна гіпертензія з/без ТМА або гостра ниркова недостатність	Декілька годин, зниження сАТ на 20–25 %	Лабеталол Нікардипін	Нітропрусид Урапідил
Гіпертензивна енцефалопатія	Негайно, зниження сАТ на 20–25 %	Лабеталол Нікардипін	Нітропрусид
Гострий ішемічний інсульт і САТ > 220 мм рт.ст. або ДАТ > 120 мм рт.ст.	1 год, зниження сАТ на 15 %	Лабеталол Нікардипін	Нітропрусид
Гострий ішемічний інсульт із показанням для тромболітичної терапії і САТ > 185 мм рт.ст. або ДАТ > 110 мм рт.ст.	1 год, зниження сАТ на 15 %	Лабеталол Нікардипін	Нітропрусид
Гострий геморагічний інсульт і САТ > 180 мм рт.ст.	Негайно, зниження до 130 < САТ < 180 мм рт.ст.	Лабеталол Нікардипін	Урапідил
Гостра коронарна подія	Негайно, зниження до САТ < 140 мм рт.ст.	Нітрогліцерин Лабеталол	Урапідил
Гострий кардіогенний набряк легень	Негайно, зниження до САТ < 140 мм рт.ст.	Нітропрусид або нітрогліцерин (з петльовим діуретиком)	Урапідил (з петльовим діуретиком)
Гостра аортальна хвороба/тяжкі вади аортального клапана (гостре розшарування аорти?)	Негайно, зниження до САТ < 120 мм рт.ст. і ЧСС < 60 уд/хв	Есмолол і нітропрусид або нітрогліцерин, або нікардипін	Лабеталол або метопролол
Еклампсія і тяжка пре-еклампсія/синдром HELLP	Негайно, зниження до САТ < 160 мм рт.ст., ДАТ < 105 мм рт.ст.	Лабеталол або нікардипін і сульфат магнезії	

Примітка: адаптовано з van den Born et al. [127].

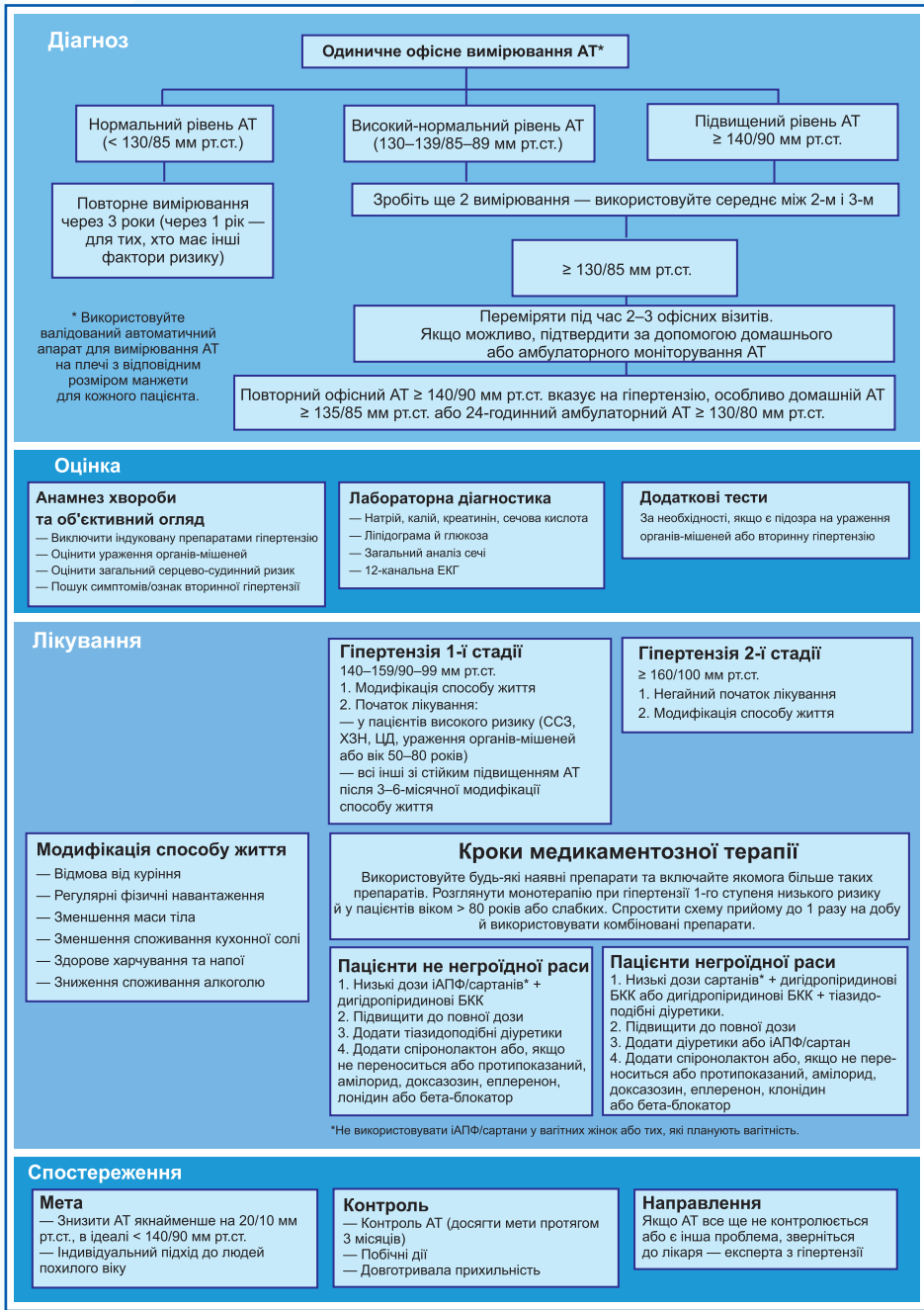


Рисунок 5. ISH 2020: базові рекомендації

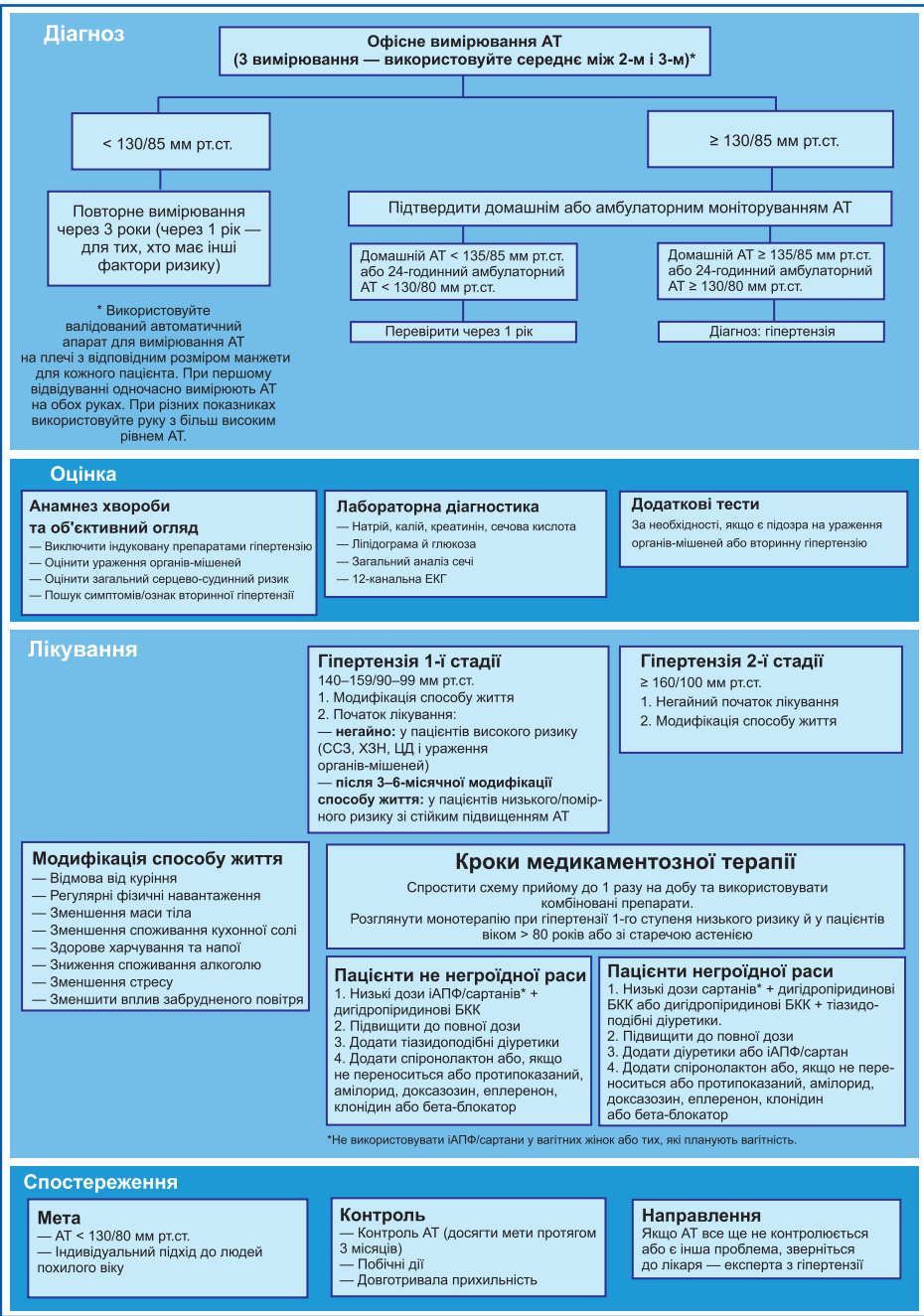


Рисунок 6. ISH 2020: оптимальні рекомендації

Більшість рекомендацій ґрунтуються на експертному консенсусі. Тип гострого/тяжкого ураження органа-мішені, обумовленого АГ, є основним визначальним фактором вибору кращого лікування. Швидкість зниження АТ і цільові рівні зниження АТ значною мірою залежать від клінічного випадку. Наприклад, гострий набряк легень і розшарування аорти потребують швидкого зниження АТ, тоді як при гострому ішемічному інсульті якщо рівень АТ не досягає 220/120 мм рт.ст., то добре переноситься протягом певного періоду. У табл. 12 подано загальний огляд швидкості зниження АТ до цільових рівнів і найбільш оптимальні антигіпертензивні препарати щодо вибору клінічної невідкладної ситуації. Наявність лікарських засобів і місцевий досвід застосування окремих препаратів, ймовірно, впливатимуть на вибір конкретного засобу. Загалом, як правило, лабеталол і нікардипін безпечні при використанні в усіх екстрених станах, обумовлених підвищенням АТ, у гострому періоді, і вони повинні бути доступними в будь-яких таких екстрених випадках. Нітрогліцерин і нітропрусид використовуються в особливих екстрених станах, обумовлених підвищенням АТ, із захворюванням серця й аорти.

Особливі ситуації

Симпатична гіперреактивність:

якщо інтоксикація амфетамінами, симпатоміметиками або кокаїном є причиною екстреного стану, обумовленого підвищенням АТ, у гострому стані слід розглянути використання бензодіазепінів до специфічного антигіпертензивного лікування. Фентоламін — конкурентний засіб, що блокує альфа-рецептори; клонідин — центральний симпатолітичний засіб із додатковими седативними властивостями, корисний, якщо потрібна додаткова терапія для зниження АТ. Нікардипін і нітропрусид є придатними альтернативними препаратами.

Феохромоцитома: надмірний адренергічний викид, пов'язаний з феохромоцитомою, добре реагує на введення фентоламіну. Бета-блокатори слід застосовувати лише після введення альфа-блокаторів, щоб уникнути підвищення АТ. Урапідил і нітропрусид — додаткові альтернативні препарати.

Преєклампсія/еклампсія: див. розділ 10.3 «Гіпертензія під час вагітності».

Послідовне виконання

Пацієнти, які перенесли екстрений стан, обумовлений підвищенням АТ у гострому періоді, мають підвищений ризик серцево-судинних і ниркових захворювань [129, 130]. Ретельне дослідження можливих причин та оцінка УОМОГ є обов'язковими для уникнення повторних гіпертензивних екстрених станів. Аналогічно коригування й спрощення антигіпертензивної терапії в поєднанні із порадами щодо модифікації способу життя допоможе покращити прихильність і довготривалий контроль АТ. Рекомендовано регулярне й більш часте спостереження (щомісяця) в ідеалі до досягнення цільового рівня АТ і регресу УОМОГ.

10.5. Етнічна приналежність, раса та гіпертензія

Поширеність АГ, рівень і контроль лікування АГ істотно різняться залежно від етнічної приналежності. Така різниця в основному пояснюється генетичними відмінностями, але зміни способу життя й соціально-економічного статусу можуть впливати на здорову поведінку, наприклад дотримання дієти, яка, як видається, є головним фактором.

Населення африканського походження

У популяціях чорного населення, які проживають в Африці, Карибському

басейні, США чи Європі, АГ та ураження органів-мішеней, обумовлених АГ, розвивається в більш молодому віці, має місце більш висока частота резистентної і нічної гіпертензії і більш високий ризик захворювання нирок [131], інсульту, СН, смертності [132], ніж в інших етнічних групах.

Цей підвищений серцево-судинний ризик може бути пов'язаний із фізіологічними відмінностями, які включають знижену активність РААС [133, 134], порушення виведення натрію нирками [135], підвищену серцево-судинну реактивність [136] і раннє старіння судин (висока жорсткість артерій) [137].

Лікування:

по можливості, рекомендований щорічний скринінг на АГ дорослих віком від 18 років і старше;

модифікація способу життя повинна зосередити увагу на обмеженні солі, збільшенні споживання овочів і

фруктів (споживання калію), управління масою тіла й зменшенні споживання алкоголю;

рекомендуються препарати першої лінії у вигляді фіксованої комбінації в одній таблетці, що включає тіазидоподібний діуретик плюс БКК або БКК плюс БРА (див. розділи 8 і 12) [71, 138];

серед блокаторів РААС молекули БРА, можливо, кращі, оскільки серед чорних пацієнтів ангіоневротичний набряк на інгібіторі іАПФ зустрічається приблизно в 3 рази частіше [139].

Населення з Азії

Для населення Східної Азії також визначені етнічні особливості захворювання. Хворі на АГ мають ймовірно більшу чутливість до солі, що супроводжується легким ожирінням. В осіб східно-азійського походження порівняно з населенням західного походження спостерігається більша поширеність інсульту

(особливо геморагічного інсульту) та СН неішемічного генезу [1].

Ранкова й нічна гіпертензія [140] також частіше зустрічається в Азії порівняно з населенням Європи.

Населення Південної Азії, що походить з індійського субконтиненту, має особливо високий ризик виникнення серцево-судинних і метаболічних захворювань, включно з атеросклеротичним ураженням коронарних артерій і цукровим діабетом 2-го типу. Населення, Індії та Китаю, яке страждає від АГ, потребує проведення клінічних досліджень у цих популяціях, щоб можна було проінформувати, чи є сучасні підходи до лікування ідеальними для них [141, 142].

Лікування гіпертензії:

Південно-Східна Азія: рекомендується стандартне лікування, як зазначено в цих рекомендаціях, доки не виявиться більше доказів.

Розділ 11. РЕСУРСИ

2018 European Society of Cardiology/European Society of Hypertension Guidelines [Williams B., Mancia G., Spiering W. et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension. J. Hypertens. 2018. 36(10). 1953-2041.]: These comprehensive and evidence-based guidelines form a complete detailed resource.

2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/AphA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guidelines [Whelton P.K., Carey R.M., Aronow W.S. et al. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/AphA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High blood pressure in Adults: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. Hypertension. 2017. 71(6). e13-e115.]: The Guidelines from the United States of America, which attracted much comment on redefining hypertension, is very comprehensive and evidence-based, and largely in agreement with the 2018 European guidelines.

Weber M.A., Poulter N.R., Schutte A.E. et al. Is it time to reappraise blood pressure thresholds and targets? Statement from the International Society of Hypertension — a global perspective. Hypertension. 2016. 68. 266-268.

Clinical Practice Guidelines for the Management of Hypertension in the Community A Statement by the American Society of Hypertension and the International Society of Hypertension. [Weber M.A., Schiffrin E.L., White W.B. et al. The Journal of Clinical Hypertension. 2014. 16(1). 14-26].

NICE Guideline: Hypertension in adults: diagnosis and management. Published: 28 August 2019 www.nice.org.uk/guidance/ng136.

The Japanese Society of Hypertension Guidelines for the Management of Hypertension (JSH 2019). Hypertens. Res. 2019. 42. 1235-1481. <https://doi.org/10.1038/s41440-019-0284-9>.

2018 Chinese Guidelines for Prevention and Treatment of Hypertension — A report of the Revision Committee of Chinese Guidelines for Prevention and Treatment of Hypertension. [Liu L.S., Wu Z.S., Wang J.G., Wang W. J. Geriatr. Cardiol. 2019. 16. 182-241].

Guidelines on the management of arterial hypertension and related comorbidities in Latin America. Task Force of the Latin American Society of Hypertension. J. Hypertens. 2017. 35. 1529-1545.

2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. [Mach F., Baigent C., Catapano A.L. et al. Eur. Heart J. 2020. 41. 111-188. doi:10.1093/eurheartj/ehz455].

2019 ESC Guidelines on diabetes, prediabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD: The Task Force for diabetes, prediabetes, and cardiovascular diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). [Cosentino F., Peter J., Grant P.J., Aboyans V. et al. Eur. Heart J. 2020. 41. 255-323. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz486>].

The HOPE Asia Network contributes largely to evidence for this region.: [Kario K. et al. HOPE Asia (Hypertension Cardio-

vascular Outcome Prevention and Evidence in Asia) Network. The HOPE Asia Network for «zero» cardiovascular events in Asia. J. Clin. Hypertens. 2018. 20. 212-214].

World Health Organization, HEARTS Technical Package [https://www.who.int/cardiovascular_diseases/hearts/en/]: The HEARTS package contains free modules (in English, French, Spanish, and Russian) on, for example, healthy-lifestyle counseling; Risk based charts, but particularly for Team-based care which is particularly relevant in low resource settings where task sharing is highly relevant: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/260424/WHO-NMH-NVI-18.4-eng.pdf;jsessionid=7AC6EC215FEB390C BD93 898B69C4705C?sequence=1>.

Cardiovascular Risk Scores: Several scoring systems are available. Some are based only on European populations, for example, SCORE.

a. SCORE: http://www.heartscore.org/en_GB/access The following scores also take ethnicity into account

b. QRISK2: <https://qrisk.org/2017/index.php>

c. ASCVD: https://tools.acc.org/ldl/ascvd_risk_estimator/index.html#!/calculate/estimator/

World Heart Federation Roadmap to the Management and Control of Raised Blood Pressure provides guidance on achieving the target of a relative reduction of the prevalence of raised blood pressure by 25 % by 2025: <https://www.world-heart-federation.org/cvd-roadmaps/whf-global-roadmaps/hypertension/> — Based on this Roadmap, an Africa-specific roadmap was also developed: [Dzudie A., Rayner B., Ojii D., Schutte A.E. et al. Roadmap to achieve 25 % hypertension control in Africa by 2025. Global Heart. 2018. 13. 45-59].

Списки перевічених електронних пристроїв для вимірювання артеріального тиску, що незалежно оцінювались на точність:

STRIDE BP: <https://stridebp.org/>

British and Irish Hypertension Society: <https://bihsoc.org/bp-monitors/>

German Hypertension Society: <https://www.hochdruckliga.de/messgeraete-mit-pruefsiegel.html>

Hypertension Canada: <https://hypertension.ca/hypertension-and-you/managing-hypertension/measuring-blood-pressure/devices/>

Japanese Society of Hypertension: http://www.jpnsh.jp/com_ac_wgl.html.

Лікування АГ у дітей в популяції:

Flynn J.T., Kaelber D.C., Baker-Smith C.M. et al. Clinical practice guideline for screening and management of high blood pressure in children and adolescents. Pediatrics. 2017. 140. e20171904.

Lurbe E., Agabiti-Rosei E., Cruickshank J.K. et al. 2016 European Society of Hypertension guidelines for the management of high blood pressure in children and adolescents. J. Hypertens. 2016. 34. 1887-1920.

Xi B., Zong X., Kelishadi R., Hong Y.M. et al. Establishing international blood pressure references among nonoverweight children and adolescents aged 6 to 17 years. Circulation. 2016. 133. 398-408.

Dong Y., Ma J., Song Y., Dong B. et al. National blood pressure reference for Chinese Han children and adolescents aged 7 to 17 years. Hypertension. 2017. 70. 897-890.

Список літератури доступний за посиланням <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.15026> та у цьому матеріалі на сайті www.mif-ua.com



FDA ПУБЛИКУЕТ СПИСОК НЕОБХОДИМЫХ ЛЕКАРСТВ И МЕДИЦИНСКИХ КОНТРМЕР

Американский регулятор составил список необходимых лекарств, медицинских контрмер и критически важных материалов в соответствии с указом Трампа, выпущенным еще в августе.

В списке указаны необходимые, с медицинской точки зрения, продукты в соответствующих лекарственных формах, которые должны быть доступны в любое время в количестве, достаточном для удовлетворения потребностей пациентов.

Основная цель списка — обеспечить защиту американской общественности от вспышек новых инфекционных заболеваний, а также от химических, биологических, радиологических и ядерных угроз. В список вошли 223 лекарствен-

ных средства и медицинские контрмеры (как фармакотерапевтические, так и биологические), а также 96 устройств, оборот которых регулируется агентством.

Среди прочего, в перечне лекарственных средств указаны базовые антибиотики, нестероидные противовоспалительные средства, антисептики, противовирусные препараты, антикоагулянты и т.д. В число медицинских устройств вошли наборы для диагностической проверки и расходные материалы для быстрой обработки тестов, средства индивидуальной защиты, устройства для контроля жизненно важных функций, устройства для доставки вакцин, аппараты для лечения острых состояний (например, аппараты искусственной вентиляции легких). ■

КОМИТЕТ ЕМА ДАЛ ДОБРО НА 10 НОВЫХ ПРЕПАРАТОВ

Комитет по лекарственным средствам для человека (CHMP) Европейского агентства по лекарственным средствам (EMA) на своем последнем заседании рекомендовал для утверждения десять новых препаратов. В частности, CHMP предложил предоставить условное маркетинговое разрешение препарату клеточной терапии (Gilead Sciences, Inc.), предназначенному для лечения взрослых пациентов с редким раком крови — лимфомой из клеток мантии.

CHMP также рекомендовал предоставить разрешение на продажу препарату клеточной терапии Libmeldy (Orchard Therapeutics), разработанному для лечения метакроматической лейкодистрофии — редкого наследственного заболевания из группы лизосомных болезней, протекающего с нарушением обмена веществ.

Было предложено предоставить маркетинговое разрешение Oxlumo (люма-

сиран) производства компании Alnylam Netherlands, показанному для лечения первичной гипероксалурии типа 1.

Также CHMP рекомендовал разрешить использование двух антиретровирусных препаратов — Rekambys (рилпивирин) и Vocabria (каботегравир) для лечения ВИЧ-инфекции 1-го типа. По данным EMA, эти два продукта являются первыми антиретровирусными препаратами длительного действия, выпускаемыми в форме инъекций.

Кроме указанных лекарств, добро от CHMP получили противоэпилептический препарат Fintepla (фенфлурамин), показанный при синдроме Драве; Leqvio (инклисиран) — средство для лечения первичной гиперхолестеринемии; Palforzia — продукт, снижающий риск аллергии на арахис; триплет от астмы Trixeo Aerosphere; дженерик онкопрепарата леналидомид от Mylan и новая форма пегилированного интерферона Pegridy. ■

ПРЕДСТАВИТЕЛИ ГОСЛЕКСЛУЖБЫ ПРИНЯЛИ УЧАСТИЕ В IX ЗАСЕДАНИИ ПРЕДСТАВИТЕЛЕЙ СТРАН — ЧЛЕНОВ ВОЗ ПО ВОПРОСАМ НЕКОНДИЦИОННЫХ И ФАЛЬСИФИЦИРОВАННЫХ ЛЕКАРСТВ

Заседание проходило 28 и 29 октября 2020 года в онлайн-режиме. В мероприятии участвовали более 200 делегатов от стран — членов ВОЗ, в том числе представители Гослекслужбы Украины.

Во время заседания уполномоченные лица секретариата ВОЗ проинформировали участников собрания об успехах организации в сфере предотвращения распространения некачественных и фальсифицированных лекарственных средств и по проекту бюджета на внедрение программ ВОЗ по данному направлению на ближайшие годы.

Также были представлены особенности и результаты функционирования глобальной системы надзора и мониторинга выявления некачественных и фальсифицированных лекарственных средств (WHO Global Surveillance and Monitoring System for substandard and falsified medical products (WHO GSMS)).

Участники имели возможность присоединиться к обсуждению обновленных рекомендаций ВОЗ по рыночному надзору за медицинскими изделиями, а также системы оповещения и информирования национального регулятора и WHO GSMS специалистами сферы здравоохранения о выявлении некачественных и фальсифицированных лекарственных средств.

В частности, представители стран — членов ВОЗ обменялись опытом, который касается особенностей работы регуляторных органов в условиях пандемии, вызванной COVID-19.

По итогам работы онлайн-конференции участникам были представлены рекомендации ВОЗ по вопросам укрепления способности регулирующих органов в части предотвращения и реагирования на факты выявления некачественных и фальсифицированных лекарственных средств. ■

ПРЕДВАРИТЕЛЬНЫЕ ДАННЫЕ КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ ВАКЦИНЫ PFIZER/BIONTECH ПОКАЗЫВАЮТ ЭФФЕКТИВНОСТЬ НА УРОВНЕ БОЛЕЕ 90 %

Предварительные данные клинических испытаний III фазы вакцины, разрабатываемой американским фармгигантом «Pfizer» совместно с немецкой «BioNTech» опубликовали одновременно несколько ведущих западных изданий, таких как «The Guardian», «Bloomberg» и «Reuters».

Из опубликованных данных стало известно, что вакцина под кодовым названием BNT162b2 показала рекордную эффективность на уровне более 90 %. Эти выводы основаны лишь на предварительном анализе данных клинических исследований (КИ). На сегодня известно, что лишь 94 волонтера из 43 538 участников испытаний заразились коронавирусом. По дизайну испытаний все добровольцы были поделены на две группы, одна из которых получала вакцину, а вторая — плацебо. Представленные цифры дают представление об общем уровне эффективности препарата, считают специалисты.

Успех компании прокомментировал старший вице-президент «Pfizer» по клиническим исследованиям и разработкам вакцин Уильям Грубер, который заявил, что результаты испытаний превзошли самые смелые предположения и прогнозы компании.

Генеральный директор «BioNTech» Угур Сахин, в свою очередь, отметил, что эффективность выше 90 % — это выдающийся результат, с учетом ранних оценок, указывающих на эффективность первых вакцин в районе от 60 до 70 %. В данный момент продолжается сбор и обработка данных клинических испытаний, компания планирует закончить этот этап к концу ноября. Тогда же представят финальный отчет, который передадут FDA для утверждения препарата.

Стоит отметить, что каких-либо серьезных побочных реакций на препарат отмечено не было, окончательно об этом можно будет судить только по завершении анализа всего массива данных. ■

В США ВЫДАЛИ ОДОБРЕНИЕ НА ЭКСТРЕННОЕ ПРИМЕНЕНИЕ ПРЕПАРАТА ELI LILLY ПРИ COVID-19

Американский регулятор одобрил разрешение на экстренное применение экспериментального лечения моноклональными антителами Bamlanivimab при коронавирусной инфекции легкой и средней степени тяжести у взрослых и детей. Применение Bamlanivimab разрешается у больных от 12 лет и старше с положительным тестом на COVID-19, весом более 40 кг, у которых имеется высокая степень риска тяжелой формы коронавирусной инфекции и/или госпитализации. В данную группу входят и лица пожилого возраста (от 65 лет и старше), а также с некоторыми хроническими болезнями.

В настоящее время продолжается изучение безопасности и эффективности данной терапии, но в клинических исследованиях было показано, что Bamlanivimab позволяет снизить число госпитализаций по поводу COVID-19 по сравнению с плацебо.

В FDA отмечают, что Bamlanivimab нельзя применять у больных, которые госпитализированы с тяжелой формой коронавируса или нуждаются в кислородной поддержке.

Моноклональные антитела могут негативно отразиться на состоянии пациентов, которым нужен кислород или подключение к аппарату искусственной вентиляции легких.

Фармацевтическая компания Eli Lilly заявила, что лекарственное средство нужно вводить как можно скорее после получения позитивного результата теста на COVID-19 и в течение 10 дней с момента возникновения симптомов. Введение Bamlanivimab осуществляется путем однократной внутривенной инфузии.

В США правительство приобрело 300 000 доз препарата и обязуется предоставить его гражданам бесплатно.

Чтобы обеспечить своим новым препаратом весь мир, Eli Lilly вложила средства в его широкомасштабное производство еще на этапе испытания Bamlanivimab. Фармкомпания хочет выпустить до 1 млн доз (700 мг) к концу 2020 года. С первого квартала 2021 года поставки ЛС возрастут по причине использования дополнительных производственных площадок в течение года. ■

FDA ПРЕДУПРЕДИЛО ОБ ОПАСНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ НПВС ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ

Согласно недавнему заявлению FDA, женщинам следует с предельной осторожностью относиться к использованию нестероидных противовоспалительных средств (НПВС) на поздних сроках беременности. Если применения НПВС на поздних сроках беременности избежать не удастся, необходимо использовать минимальную дозу этих лекарств и наименее продолжительный курс применения. Также в качестве альтернативы агентство указывает ацетаминофен. Согласно заявлению регулятора, использование НПВС начиная приблизительно с 20-й недели беременности и позже может спровоцировать дисфункцию почек у плода. Поскольку на таких сроках беременности метаболизм околоплодных вод почти полностью контролируется поч-

ками самого плода, нарушение их функции чревато критическим снижением количества амниотической жидкости, что крайне опасно, поскольку амниотическая жидкость отвечает за важнейшие функции, необходимые для нормального роста и развития плода.

Другими словами, использование НПВС влечет за собой риск развития маловодия. Маловодие, в свою очередь, может привести к ряду осложнений, таких как преждевременные роды, деформации, замедление роста и даже гибель плода. Данные нарушения развиваются в среднем через несколько дней или недель после применения НПВС, однако при условии прекращения их использования это состояние часто обратимо. ■

ВАЖЛИВІСТЬ РЕЦЕПТУРИ ТОПІЧНИХ ФОРМ ДИКЛОФЕНАКУ ДЛЯ ЧЕРЕЗШКІРНОГО ПРОНИКНЕННЯ: НЕ ВСІ ЛІКАРСЬКІ ФОРМИ ДИКЛОФЕНАКУ ДЛЯ МІСЦЕВОГО ЗАСТОСУВАННЯ Є ОДНАКОВИМИ

Julie Pradal, Coralie M. Vallet, Guillaume Frappin, Frederique Bariguiان, Maria Stella Lombardi
Department of New Product Development, R&D, GSK Consumer Healthcare S.A, Nyon, Switzerland

ВСТУП

Нестероїдні протизапальні засоби (НПЗЗ) зазвичай використовуються для лікування гострого і хронічного болю [1, 2], але їх тривале застосування може бути обмежене системними побічними ефектами, такими як негативний вплив на шлунково-кишковий тракт, потенційні серцево-судинні й цереброваскулярні ускладнення [2–6]. НПЗЗ для місцевого застосування мають таку ж клінічну ефективність, як і пероральні НПЗЗ, але меншу кількість системних побічних явищ і низький ризик взаємодії з іншими лікарськими засобами [7–10]. НПЗЗ диклофенак продемонстрував ефективність у лікуванні різних видів гострого і хронічного болю [2, 11]. Диклофенак — це хороший вибір серед НПЗЗ для місцевого застосування на основі показника NNT (number needed to treat, кількість пацієнтів, яких необхідно пролікувати певним методом протягом певного часу, щоб отримати певний позитивний результат або запобігти негативному результату), який, за даними недавнього кокрівського мета-аналізу, становить 1,8 у разі гострого болю [12] і 9,8 — у разі хронічного болю [13]. Диклофенак для місцевого застосування доступний у декількох різних формах, включаючи гель, спрей, емульгель*, водний розчин, крем і трансдермальний пластрин [2, 10].

Хоча можна припустити, що проникнення препарату через шкіру буде прямо пропорційним концентрації препарату, згідно із законом Фіка, на проникнення препарату можуть впливати й інші фізико-хімічні показники лікарського засобу. За даними O'Connor і співавт., диклофенак натрію має більшу швидкість доставки, ніж диклофенак діетиламін (DEA), що пов'язано з більшою розчинністю диклофенаку натрію [14]. Склад лікарської форми препарату, у тому числі вибір способу його доставки в організм (розчини, гелі [15], емульсії, мікроемульсії [16, 17], частинки [18], ліпосоми [19, 20] і трансферосоми [21]), застосування підсилювачів проникнення й такі характеристики, як розчинність у воді й кислотність, можуть впливати на здатність засобу для місцевого застосування проникати в шкіру й глибші тканини [10]. Щоб продемонструвати важливість параметрів рецептури та складу, незалежно від концентрації активної речовини, *in vitro* було проведено дослідження здатності проникнення через шкіру й порівняння ступеня абсорбції двох препаратів для місцевого застосування: диклофенаку діетиламіну (DEA) 1,16% емульгель (GlaxoSmithKline, Мюнхен, Німеччина), що відповідає 1% диклофенаку натрію (Na), і диклофенаку Na 5% гель (Sandoz, Holzkirchen, Німеччина). Також оцінювали якісний склад і фізичні характеристики диклофенаку DEA 1,16% емульгелю і диклофенаку Na 5% гелю з метою подальшого розуміння й пояснення встановлених відмінностей у проникненні цих препаратів через шкіру.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Оцінка проникності

У дослідженні *in vitro* використовували дифузійні камери Franz [22] для порівняння проникності емульгелю 1,16% диклофенаку DEA та 5% гелю диклофенаку Na *ex vivo* через шкіру людини, отриману

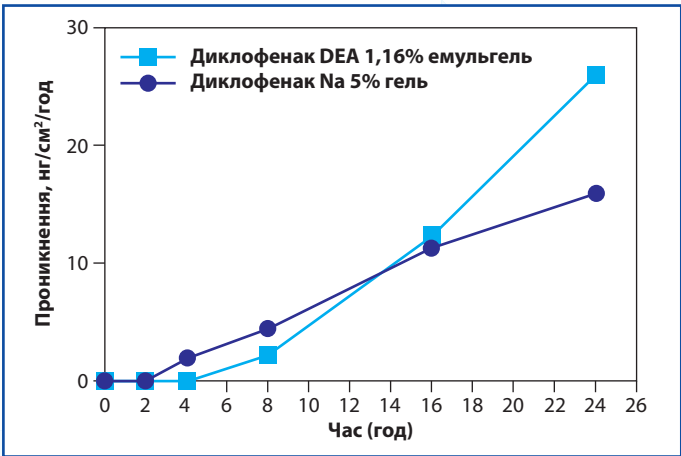


Рисунок 1.
Середній потік диклофенаку протягом 24 годин

з абдомінальної ділянки 5 пацієнтів під час пластичної операції. Виконання забору шкіри було схвалено двома етичними комітетами (Комітет з етики дослідницького комітету Лотіана, Единбург, Велика Британія, і Служба етичних досліджень Західної Шотландії, Глазго, Велика Британія). Письмова інформована згода була отримана від усіх донорів після пояснення мети забору шкіри. Після забору зразки шкіри заморожували при -20°C до їх використання для дослідження черезшкірного проникнення препаратів. У день експерименту зразки шкіри розморожували та дерматомізували товщиною ~ 400 пм, починаючи з рогового шару. Бар'єрна цілісність кожного зразка шкіри була підтверджена перед застосуванням кожного препарату методом електричного опору, і в дослідження були включені зразки шкіри, що мали електричний опір $> 10,9$ кД. Одноразову, фіксовану дозу 10 мг/см^2 (що відповідає одноразовій дозі препаратів для місцевого застосування, рекомендованій в інструкціях щодо застосування, написаних для пацієнта) кожного препарату диклофенаку наносили на ділянку $0,64\text{ см}^2$ поверхні рогового шару зразків шкіри, температуру яких підтримували на рівні $32 \pm 1^{\circ}\text{C}$ і які були розташовані в статичних дифузійних камерах. Кожен препарат застосовували на 15 зразках шкіри (тобто для кожного донора проводили 3 повторення нанесення препарату; загальною 30 зразків). Формального обчислення обсягу вибірки не проводилось, і обсяг вибірки був обраний для дослідницьких цілей. Зразки рецепторної рідини (PBS з 5% мас/об бичачого сироваткового альбуміну) збирали через 0, 2, 4, 8, 16 і 24 години

після нанесення й аналізували за допомогою рідинної хроматографії/тандемної мас-спектрометрії для кількісної оцінки проникнення диклофенаку (нижня межа кількісної оцінки 1 нг/мл).

Дані та статистичний аналіз

Оскільки було показано, що дані про проникність препаратів через шкіру розподіляються логарифмічно [23], логарифмічно трансформоване середнє кумулятивне поглинання диклофенаку через 24 години порівнювалося *post hoc* між двома препаратами з використанням моделі змішаних ефектів на основі оцінки з максимальною вірогідністю, з препаратом — як фіксований ефект і донором — як випадковий ефект. 95% ДІ (довірчий інтервал — прим. редакції) для середньгеометричних співвідношень на вихідній шкалі був отриманий шляхом зворотного перетворення ДІ для відмінностей між препаратами на логарифмічно трансформованій шкалі. Частку застосованої дози розраховували таким чином: $\text{CA}_{24\text{год}} / (Q \times P/A)$, де $\text{CA}_{24\text{год}}$ — сукупне поглинання за 24 години (нг/см^2), Q — кількість місцевого препарату, нанесеного на зразок шкіри (мг), P — відсотковий вміст диклофенаку в нанесеному препараті для місцевого застосування, а A — площа поверхні зразка шкіри (см^2). Потік диклофенаку розраховували в кожній точці часу:

$$F_t = \text{CA}_t/t.$$

Фізична характеристика

Фізичні характеристики диклофенаку DEA 1,16% емульгелю і диклофенаку Na 5% гелю оцінювали за допомогою мікроскопічного спостереження й реологічних вимірювань.

Таблиця 1. Якісний склад диклофенаку DEA 1,16% емульгелю і диклофенаку Na 5% гелю

Складові	Диклофенак DEA 1,16% емульгель	Диклофенак Na 5% гель
Гелеутворюючий агент	Карбомер	Гіпромелоза
Емульгатор	Макрогільний цетостеариловий ефір	Макрогільний гліцерилловий кокоат
Пом'якшувач(и)	Рідкий парафін, кокоїл-каприлокапрат	Макрогільний гліцерилловий кокоат
Підсилювач проникнення	Пропіленгліколь	—
Регулятор pH	DEA	—
Розчинник/корозинник	Очищена вода, ізопропіловий спирт	Очищена вода, ізопропіловий спирт
Ароматизатор	Парфумований крем 45	—

Таблиця 2. Скорегована* середня геометрична кумулятивна абсорбція за 24 год для кожного препарату

Препарат	Геометричне середнє значення (95% ДІ), нг/см²	Диклофенак DEA 1,16% емульгель проти диклофенаку Na 5% гелю: співвідношення геометричних середніх значень (95% ДІ)
Диклофенак DEA 1,16% емульгель	554 (265–1158)	1,54 (1,14–2,07)**
Диклофенак Na 5% гель	361 (172–754)	

Примітки: * — з аналізу змішаної моделі з препаратом як фіксований ефект і донором — як випадковий ефект; ** — двостороннє значення $P = 0,0067$ для тесту на перевагу нульової гіпотези про те, що середнє геометричне відношення дорівнює 1.

* Зареєстрована в Україні назва лікарської форми.

Мікроскопічне спостереження

Кілька мікролітрів кожного препарату для місцевого застосування перевіряли візуально за допомогою мікроскопа Nikon Ni-U (Nikon Instruments, Inc, Melville, NY, USA).

Реологічні характеристики

Реологічні вимірювання кожного продукту проводили на реометрі MCR 302 (Anton Paar GmbH, Ostfildern, Німеччина) при 25°C , використовуючи конусоподібний пристрій (CP60-2, діаметр 60 мм, кут $1,995^{\circ}$, усікання $252\text{ }\mu\text{м}$). Зразки знаходились у спокої протягом 2 хв перед вимірюванням. Властивості потоку отримували, реєструючи швидкість зсуву (с^{-1}) і значення в'язкості η ($\text{Па} \cdot \text{с}$) при зсуві зразка при зростанні швидкості зсуву в діапазоні від $1,10^{-3}$ до 2800 с^{-1} (логарифмічна рампа) протягом 280 с.

РЕЗУЛЬТАТИ

Оцінка проникності

Диклофенак DEA 1,16% емульгель продемонстрував статистично вірогідно вищу абсорбцію через шкіру людини, ніж диклофенак Na 5% гель (середня геометрична сукупна абсорбція 554 проти 361 нг/см^2 ; співвідношення скорегованих геометричних середніх значень $1,54$ [95% ДІ, $1,14\text{--}2,07$]; табл. 2). При вираженні у відсотках від застосованої дози, що проникає через шкіру людини протягом 24 годин, спостерігалася 7-кратна різниця між диклофенаком Na 5% гелем і диклофенаком DEA 1,16% емульгелем ($0,077\%$ проти $0,54\%$ відповідно). На рис. 1 наведено, що потік диклофенаку Na 5% гелю був дещо швидшим, ніж диклофенаку DEA 1,16% емульгелю, у проміжку часу до 8 годин після того, як у проміжку часу до 24 годин тенденція змінилася.

Фізична характеристика

Мікроскопічне спостереження

Диклофенак Na 5% гель представлений у вигляді монофазного гелю без крапельок, тоді як диклофенак DEA 1,16% емульгель у вигляді масляних крапельок у водній фазі, з вузьким розподілом розміру крапель (переважно $< 10\text{ }\mu\text{м}$).

Реологічні характеристики

В'язкість обох препаратів отримували, застосовуючи контрольовану швидкість зсуву від $1,10^{-3}$ до 2800 с^{-1} . Через 10 с^{-1} диклофенак Na 5% гель мав вищу в'язкість ($24,82\text{ Па} \cdot \text{с}$), ніж диклофенак DEA 1,16% емульгель ($10,29\text{ Па} \cdot \text{с}$). При

більш високих показників зсуву ця тенденція підтвердилася.

ОБГОВОРЕННЯ

Це дослідження *in vitro* проникнення диклофенаку через шкіру людини, яке імітувало використання однієї дози препарату для місцевого застосування, що зазвичай призначається в клінічній практиці, продемонструвало вірогідно більшу абсорбцію диклофенаку DEA 1,16% емульгелю через шкіру порівняно з препаратом з вищою концентрацією активної речовини, диклофенаку Na 5% гелем, протягом 24 год. Ці результати свідчать про те, що на абсорбцію диклофенаку для місцевого застосування можуть, крім концентрації активного лікарського засобу, впливати інші параметри, і, отже, на відміну від того, що можна було очікувати, більша концентрація препарату не завжди може призвести до більшої абсорбції через шкіру.

На проникнення через шкіру людини впливають, можливо, фізико-хімічні характеристики препарату (наприклад, різновид солі активної речовини, молекулярна маса препарату [24, 25] і рKa [26, 27]), склад продукту (наприклад, допоміжні речовини) і фармацевтична форма (наприклад, гель, емульгель). Два засоби, що досліджувалися, містять різні солі (диклофенак DEA і диклофенак Na). Отже, можна очікувати відмінності між ними у фізико-хімічних властивостях, розчинності, швидкості розчинення й мембранному транспорті. Незважаючи на те, що диклофенак натрію має вищу швидкість транспорту, ніж диклофенак DEA, що пов'язано з більшою розчинністю диклофенаку натрію [14], отримані дані показали протилежне. Імовірно, інші параметри можуть бути відповідальними за ці несподівані результати.

Допоміжні речовини в місцевих НПЗЗ, імовірно, впливають на розчинність препарату [28], дифузію лікарської форми [29], вивільнення активної речовини [30], проникнення в роговий шар [31, 32] і проникнення через глибші шари шкіри [33], тим самим впливаючи на абсорбцію препарату через шкіру. Наприклад, відомо, що органічні розчинники, такі як ізопропіловий спирт та етанол, підвищують розчинність лікарського засобу та вивільнення активної речовини [32, 33]. Однак розчинник не може бути єдиним впливовим параметром, оскільки він міститься в обох препаратах, а концентрація допоміжних речовин невідома. Застосування підсилювачів проникнення, таких як пропіленгліколь (що міститься лише в диклофенаку DEA 1,16% емульгелю; табл. 1), у поєднанні з іншими допоміжними речовинами може привести до збільшення проникнення препарату через шкіру. Наявність пом'якшувальних речовин, таких як кокоіл-каприлокапрат і парафін, які обидва містяться в диклофенаку DEA 1,16% емульгелю, також може покращити рівень гідратації шкіри шляхом оклюзії, що сприяє абсорбції лікарських засобів [34].

Фізичну характеристику обох продуктів диклофенаку давали для того, щоб отримати уявлення про спостереження щодо більшої проникності через шкіру 1,16% емульгелю диклофенаку DEA. Хоча обидва препарати є напівтвердими, вони мають фізичні відмінності, що потенційно можуть вплинути на всмоктування активної речовини.

Реологічні вимірювання продемонстрували, що препарати, які містять різні гелеутворюючі речовини (карбомер у диклофенаку DEA 1,16% емульгелі і гіпромелоза в диклофенаку Na 5% гелі), поведуться по-різному. Диклофенак Na 5% гель має на 10 с⁻¹ вищу в'язкість порівняно з 1,16% емульгелем диклофенаку DEA. Полімерна мережа, створена в гелевих препаратах, що описується деякими параметрами, такими як молекулярна маса полімеру, концентрація полімеру та в'язкість, може по-різному утримувати активну лікарську речовину і здатна впливати на її вивільнення [35]. Цікаво, що гіпромелоза створює більш щіль-

ну полімерну мережу в препараті, що може обмежити вивільнення препарату. Крім того, гелеутворюючий агент і фармацевтична лікарська форма (емульгель проти гелю) впливають на вивільнення активного лікарського засобу з різних препаратів [29].

Фармацевтична лікарська форма може також впливати на доставку ліків і кінетику [29, 36, 37]. Зазвичай лікарський засіб, що знаходиться у двофазній формі (емульгель, крем і мазь), має відділятися з внутрішньої фази через зовнішню фазу, перш ніж досягати поверхні шкіри. Це спостереження було підтверджено Stahl та співавт., які помітили більш швидке вивільнення лікарського засобу з гелю порівняно з двофазною фармацевтичною формою (наприклад, кремом). Наші дані про потік свідчать, що це може бути ймовірним. Що стосується доставки активної речовини через шкіру через 24 години, то в цьому

дослідженні емульгель сприяла більшій проникності лікарського засобу, ніж гель. Одним з пояснень може бути щільна полімерна сітка, створена гіпромелозою в гелевому продукті.

Потенційний вплив фізико-хімічних властивостей, фізичних властивостей і складу продукту (наприклад, допоміжних речовин) на абсорбцію лікарських засобів обговорювався вище. Однак також слід враховувати взаємодію кількох інгредієнтів і фізіологічні параметри, оскільки вони разом впливатимуть на всмоктування препарату.

ВИСНОВКИ

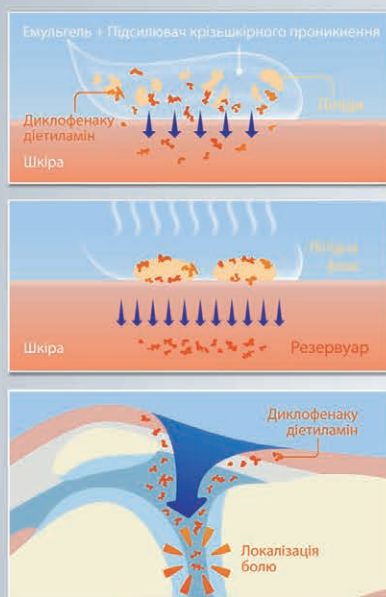
Ми спостерігали, що препарат з більш високою концентрацією диклофенаку не обов'язково більшою мірою всмоктується через шкіру, ніж препарат з меншою

концентрацією активного інгредієнта, але з іншими характеристиками.

Хоча наше дослідження було специфічним щодо диклофенаку для місцевого застосування, висновки про вплив рецептури можуть бути застосовані до інших препаратів. Отже, ці дані підтверджують результати попередніх досліджень, які передбачають, що при розробці місцевого знеболювального препарату слід враховувати не тільки концентрацію лікарського засобу, але й інші параметри, такі як склад препарату. Як зазначено, ці критичні параметри можуть впливати на здатність даного НПЗЗ ефективно проникати спочатку через роговий шар шкіри, а потім і через її нижчі шари, щоб реалізувати свою місцеву дію на рівні м'яких тканин і/або суглобів.

Список літератури
знаходиться в редакції ■

Полегшення хронічного болю на цілий день^{1,2}



Форма випуску: емульгель для зовнішнього застосування

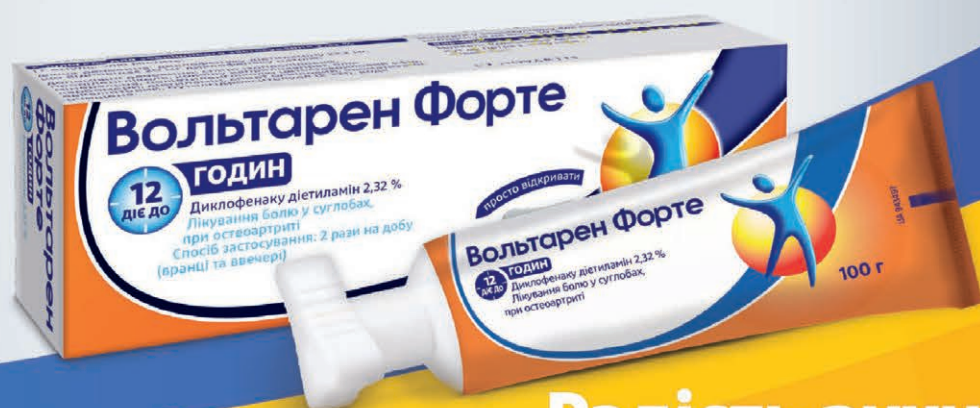
- Комбінація емульсії та гелю сприяє швидкому поглинанню засобу шкірою^{3,4}

Містить підсилювач крізьшкірного проникнення

- Допомогає збільшити швидкість проникнення діючої речовини крізь шкіру⁵⁻⁸

Допомогає полегшити навіть сильний біль на тривалий час

- Вольтарен Форте діє прямо на суглоб та зменшує біль до 12 годин саме там, де потрібно^{2,9}



Радість руху

Інформація для медичних та фармацевтичних працівників, а також для розповсюдження в рамках спеціалізованих заходів з медичної тематики.

Посилання:

1. Med. Sci. Sports Exerc. Predel et al. 2012. 2. Біль у суглобах при остеоартриті. Реклама лікарського засобу. Перед застосуванням необхідно проконсультуватися з лікарем та обов'язково ознайомитися з інструкцією для медичного застосування лікарського засобу Вольтарен® Форте, емульгель для зовнішнього застосування 2,32 %. Р.П. № UA/1811/01/02 від 22.02.2019. 3. Alazuddin AA, et al. J Control Release 2013;171:122–32. 4. Zacher J, et al. Curr Med Res Opin 2008;24:925–50. 5. Novartis. Voltaren Emulgel 2% with Various Oleyl Alcohol Content (0.5, 0.75 and 1.0%) and Voltaren Emulgel 1% – Comparison of In Vitro Human Skin Permeation, 2012. 6. Novartis. Didofenac: Voltaren Emulgel Extra Strength 2% and Voltaren Emulgel 1% – Comparison of In Vitro Human Skin Permeation, 2011. 7. Irish Health Products Regulatory Authority. Public Assessment Report for Voltaren Emulgel Extra Strength 2%. 2016. Available at: https://www.hpra.ie/img/uploaded/swedocuments/LicenseSPC_PAD030-045-003_12022016125054.pdf. 8. Ministry of Healthcare of the Russian Federation. Voltaren® Emulgel® Prescribing Information. 9. Bruine K. Curr Med Res Opin 2007;23:2985–95. Вольтарен® Форте, емульгель для зовнішнього застосування 2,32 %. Р.П. № UA/1811/01/02 від 22.02.2019. Імпортер та уповноважена організація в Україні: ТОВ «ГласкоСмітКлайн Хелскер Юкрейн Т.О.В.», Україна. Адреса: 02152, м. Київ, проспект Павла Тичини, 1-Б. Тел. (044) 585-51-85, e-mail: oax70065@gsk.com. Торгові марки належать або використовуються за ліцензіїєю групою компаній GSK. ©2018 група компаній GSK або їх ліцензіар. Інформаційний матеріал № CHUKR/CHVOLT/0026/18. Дата виготовлення матеріалу: 05.2020 р.

FDA ПРИСВОИЛО НОВОМУ АНТИТЕЛУ СТАТУС ОРФАННОГО ПРЕПАРАТА ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ТРЕХ ТИПОВ РАКА

FDA присвоило новому кандидату производства компании Apexigen APX005M статус орфанного препарата, показанного для лечения трех типов опухолей, локализация которых ограничивается желудочно-кишечным трактом. Согласно данным Apexigen, статус орфанного препарата распространяется на применение APX005M при раке пищевода, пищеводно-желудочного перехода и поджелудочной железы.

APX005M представляет собой гуманизированное моноклональное антитело, нацеленное на рецепторный белок CD40. В настоящее время этот агент оценивается в испытаниях в сочетании с химиотерапией, лучевой терапией, иммунотерапией и противораковой вакциной при нескольких злокачественных новообразованиях,

включая рак пищевода, пищеводно-желудочного перехода и поджелудочной железы, а также меланому, немелкоклеточный рак легкого, рак прямой кишки.

«Мы оцениваем APX005M в широкой клинической программе, которая включает более 10 клинических исследований по различным показаниям и терапевтическим комбинациям. APX005M может оказать существенное влияние на стандарты лечения при множественных типах солидных опухолей», — заявил в пресс-релизе CEO Apexigen Сяодун Янг.

Apexigen — биофармацевтическая компания из Калифорнии, специализирующаяся на первичной разработке моноклональных антител с упором на иммуноонкологию. APX005M — пока что ее единственный кандидат, вошедший в фазу испытаний с участием людей. ■

FDA ОДОБРИЛО РЕМДЕСИВИР В КАЧЕСТВЕ ПЕРВОГО ПРЕПАРАТА ДЛЯ ТЕРАПИИ COVID-19

Американский регулятор одобрил применение ремдесивира для лечения коронавирусной болезни, несмотря на результаты клинических исследований ВОЗ, которые не подтвердили эффективность препарата.

Американский регулятор впервые зарегистрировал лекарство для терапии коронавирусной инфекции. Им стал ремдесивир (торговое название — Veklury). Такую информацию передает пресс-служба FDA.

В Соединенных Штатах использование ремдесивира было разрешено в экстренных случаях с весны 2020 года, а сейчас препарат стал первым лекарственным средством (ЛС), которое получило полное разрешение от регулятора для применения при лечении COVID-19. Фармконцерн Gilead заявил, что ранее препарат был в дефиците, но сейчас ЛС широкодоступно в медучреждениях по всей стране. Этого удалось добиться благодаря оперативному расширению производственных мощностей компании. ■

ЛЕКАРСТВО REGENERON СТАЛО ПЕРВЫМ УТВЕРЖДЕННЫМ ПРЕПАРАТОМ ОТ ЛИХОРАДКИ ЭБОЛА

Как сообщил американский регулятор, Intmazed, препарат для внутривенного введения, был одобрен для использования у взрослых и детей с лихорадкой Эбола после того, как прошел проверку в плацебо-контролируемом клиническом исследовании с участием 382 добровольцев с подтвержденной эболавирусной инфекцией (штамм Заир). Из 154 пациентов, получавших коктейль из антител, умерло 33,8 %, в контрольной группе — более половины, 51 %.

Regeneron будет в течение шести лет поставлять Intmazed Управлению биомеди-

цинских перспективных исследований и разработок США (BARDA). В 2021 году компания должна получить за препарат 10 млн долларов США, а до 2026 года Regeneron планирует получить приблизительно 67 млн долларов США.

Производитель также сообщил, что ведет переговоры с FDA о разрешении на экстренное использование своего экспериментального коктейля из двух антител при COVID-19. Этот же препарат получил президент США Дональд Трамп в рамках режима лечения инфекции. ■

СХЕМА ИЗ ДВУХ ВАКЦИН ОБЕСПЕЧИВАЕТ ЛУЧШУЮ ЗАЩИТУ ОТ ВИРУСА ЭБОЛА

Голландские исследователи, оценивавшие безопасность и иммуногенность различных схем вакцинации (с различными дозировками, последовательностями и интервалами введения) против вируса лихорадки Эбола, пришли к выводу, что определенная схема с двумя вакцинами дает оптимальный иммунный ответ, выраженный в более интенсивной выработке антител.

Режим защиты, предлагаемый авторами, включает моновалентную вакцину на основе аденовирусного вектора Ad26.ZEBOV (Janssen), гликопротеин вируса Эбола, а также усиливающий препарат производства Bavarian Nordic MVA-BN-Filo, созданный на основе модифицированного вируса оспы Анкара (MVA) и кодирующий гликопротеины заирского и суданского штаммов вируса Эбола, а также нуклео-

протеин эболавируса Тайского леса (TAFV) и гликопротеин вируса Марбург. Схема предполагает последовательное введение праймера и бустера. Вначале используется Ad26.ZEBOV, обеспечивающая первичную сенсибилизацию иммунной системы, затем — стимулирующий первичный ответ MVA-BN-Filo.

Авторы сообщают, что все проверенные схемы использования вышеупомянутых вакцин продемонстрировали приемлемый профиль безопасности, отсутствие летальных исходов, серьезных нежелательных явлений или нежелательных явлений, приводящих к прекращению применения. Наиболее распространенными побочными эффектами были боль в месте инъекции, а также головная боль, усталость и миалгия. ■

НОВОЕ ПОКОЛЕНИЕ ЛЕКАРСТВ ДЕМОНСТРИРУЕТ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРИ РЕЗИСТЕНТНОМ ТУБЕРКУЛЕЗЕ

В начале 2010-х регулирующие органы одобрили первые за 50 лет новые противотуберкулезные препараты — бедаквилин и деламанид, обеспечивавшие более эффективное и менее токсичное лечение туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью. Тем не менее до сих пор определенные группы пациентов, прежде всего с ВИЧ-инфекцией, гепатитом С или сахарным диабетом, не достигают удовлетворительных результатов терапии по сравнению с пациентами без этих состояний, поскольку к ним применяется исторический стандарт терапии более старыми противотуберкулезными препаратами. Кроме того, сопутствующие заболевания — фактор исключения таких пациентов из клинических исследований новых противотуберкулезных препаратов.

Результаты, основанные на данных наблюдений за различными группами пациентов из 17 стран, зачисленных в исследование в период с апреля 2015 года по март 2018-го, подчеркивают необходимость расширения доступа к бедаквилину и деламаниду.

Согласно результатам нового международного исследования, новые схемы

лечения туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью продемонстрировали эффективность у 85 % пациентов в выборке, включавшей множество участников с серьезными сопутствующими состояниями. Напротив, исторический стандарт лечения, который все еще используется в большинстве стран мира, обеспечивал примерно 60 % эффективность терапии.

У пациентов с тяжелой формой туберкулеза в начале лечения клинический исход был хуже, чем у пациентов с менее тяжелым основным заболеванием: положительно отреагировали на новый режим только 68 % пациентов с тяжелым туберкулезом по сравнению с 89 % участников с менее тяжелыми формами туберкулеза. Также среди пациентов с коинфекцией ВИЧ ранний ответ на терапию продемонстрировали 73 % по сравнению с 84 % пациентов без ВИЧ. В остальном же исследование показало, что при новых режимах терапии ответ на лечение был одинаков как среди пациентов без серьезных сопутствующих заболеваний или других осложняющих факторов, так и среди пациентов с сахарным диабетом, гепатитом С и тяжелой лекарственной устойчивостью. ■

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЙ ПРЕПАРАТ ОТ БОКОВОГО АМИОТРОФИЧЕСКОГО СКЛЕРОЗА ВПЕЧАТЛИЛ НЕВРОЛОГОВ

Сегодня у пациентов с боковым амиотрофическим склерозом (БАС), изнурительным и смертельным неврологическим заболеванием, есть несколько вариантов лечения, но все они далеки даже от удовлетворительных стандартов. Поэтому признаки повышения выживаемости в исследованиях ранней стадии, которые продемонстрировал экспериментальный препарат AMX0035, привлекли пристальное внимание экспертов, утверждающих, что в данном случае «иметь возможность изменить выживаемость на несколько месяцев — фантастическое достижение».

Биотехнологическая компания из Кембриджа Amylyx Pharmaceuticals провела небольшое исследование, которое показало, что использование AMX0035 замедляет функциональное снижение у людей с быстро прогрессирующим боковым амиотрофическим склерозом. Анализ данных

испытания показал, что с момента начала исследования пациенты, которые изначально получали AMX0035, жили в среднем на шесть с половиной месяцев дольше, чем пациенты из контрольной группы, — 25 месяцев против 18,5 месяца соответственно.

Соучредители Amylyx Pharmaceuticals Джош Коэн и Джастин Клее ранее сообщили, что они ведут переговоры относительно утверждения этого кандидата с регулирующими органами США, Европы и Канады.

Хотя препарат Amylyx Pharmaceuticals и вызвал ажиотаж в среде неврологов, исследователи признают, что это не панацея: пациенты, которые его принимали, по-прежнему демонстрировали функциональное снижение. Исследование также ограничивалось только определенным типом пациентов с БАС, так что компании придется провести более масштабные и длительные исследования с более широкой выборкой пациентов. ■

ВОЗ ГОТОВА ЗАКРЫТЬ ГЛАЗА НА ПАТЕНТЫ РАДИ ПОБЕДЫ НАД КОРОНАВИРУСОМ

Данную инициативу изначально выдвинули Индия и Южная Африка. Предложение по упрощению договоров об интеллектуальной собственности в рамках ВТО нашло поддержку и у ВОЗ. Такие меры помогут в расширении доступа к вакцинам против коронавирусной инфекции. Об этом проинформировал глава ВОЗ Тедрос Адханом Гебрейесус в соцсети Twitter в субботу, 17 октября. Он отметил, что организация поддерживает инициативу ЮАР и Индии по вопросу упрощения соглашений в сфере интеллектуальной собственности.

Данное заявление имеет ключевое значение, ведь мировые фармкомпании, которые участвуют в создании препаратов от коронавируса, не стремятся отказываться от патентов на продукцию.

За ослабление патентного законодательства также выступают организации «Инициатива по созданию препаратов против забытых болезней» (DNDi), UnitAid, «Врачи без границ». Они предложили другим странам поддержать данную инициативу, чтобы вак-

цины, средства диагностики и препараты от коронавирусной инфекции были доступны для всех, кому они необходимы.

Согласно разделам 3 и 4 IX статьи Марракешского соглашения о создании ВТО, есть возможность для стран в исключительных случаях отказаться от определенных обязательств по договорам ВТО, таких как TRIPS (Соглашение по торговым аспектам прав интеллектуальной собственности). В соответствии с данными положениями TRIPS, для расширения доступа к вакцинам или препаратам страны могут потребовать выполнения условий обязательного лицензирования.

Индия и ЮАР отметили, что послабления должны работать до того, как большая часть людей в мире будет иметь доступ к эффективным вакцинам и получит иммунитет к вирусу. Планируется, что это произойдет в течение 2 лет.

Представители индийского фармбизнеса, а также некоторые лоббистские группы активно поддерживают предложение властей страны. ■

ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ ТИРЕОТОКСИКОЗА, ВЫЗВАННОГО АМИОДАРОНОМ: РЕЗУЛЬТАТЫ МЕЖДУНАРОДНОГО ОПРОСА ЧЛЕНОВ ЕВРОПЕЙСКОЙ ТИРЕОИДНОЙ АССОЦИАЦИИ

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15473883/>
<https://www.rmj.ru/articles/endokrinologiya/>

Амиодарон является высокоэффективным антиаритмическим йодсодержащим препаратом, который может вызывать дисфункцию щитовидной железы (ЩЖ) в 15–20 % случаев. Гипотиреоз, вызванный амиодароном, не представляет особой проблемы, в отличие от тиреотоксикоза, индуцированного амиодароном (АИТ), который является серьезной диагностической и терапевтической проблемой.

Существует две основные формы АИТ. АИТ 1-го типа — это форма йодиндуцированного гипертиреоза, обусловленная чрезмерным, неконтролируемым синтезом тиреоидных гормонов автономно функционирующей ЩЖ в ответ на йодную нагрузку, которая обычно развивается при исходном наличии узлов ЩЖ или латентной болезни Грейвса. АИТ 2-го типа — это деструктивный тиреоидит, который развивается при нормальной ЩЖ. Смешанная/недифференцированная форма диагностируется, когда у пациента присутствуют оба типа АИТ. АИТ 2-го типа преобладает в йоддефицитных областях, и это наиболее часто встречающаяся форма АИТ. Диагноз АИТ обычно предусматривает повышение сывороточных уровней свободного тироксина (свТ4) и свободного трийодтиронина (свТ3) и снижение уровня сывороточного тиреотропного гормона (ТТГ). Антииреотидные антитела, так же как и антитела к антииреотидной тиреопероксидазе, обычно положительные при АИТ-1 и отрицательные при АИТ-2, хотя их наличие необязательно для установления диагноза АИТ.

С помощью УЗИ можно быстро оценить объем ЩЖ, узловые образования, паренхиматозные эхогенные структуры и васкуляризацию. В целом большинство данных показывают, что стандартное УЗИ ЩЖ имеет низкое диагностическое значение. УЗИ с эффектом Доплера представляет собой неинвазивную оценку васкуляризации ЩЖ в реальном времени, является хорошей помощью в диагностике деструктивной формы АИТ-2 (отсутствие гиперваскуляризации вместе с высокими уровнями гормонов ЩЖ).

Цель проведенного опроса — определить, как профессиональные европейские тиреотоксикологи оценивают и лечат амиодарониндуцированный тиреотоксикоз. Членам Европейской тиреотоксической ассоциации (ЕТА), интересующимся клинической практикой, было предложено ответить на вопросник по диагностике и лечению АИТ. Всего было получено 124 ответа: 116 из Европы, 7 из США и 1 из Бразилии. После исключения ответов, полученных из того же центра, был проанализирован 101 ответ из 24 европейских стран, что составляет примерно 65 % клинически активных европейских членов ЕТА.

Большинство респондентов (68 %) сталкиваются с 1–10 новыми случаями АИТ в год, и АИТ, по-видимому, встречается чаще, чем гипотиреоз, вызванный амиодароном, в Европе, где во многих случаях потребление йода является пограничным или умеренно недостаточным. В большинстве центров налажено хорошее сотрудничество с кардиологами, и пациенты, получающие длительное лечение амиодароном, чаще всего проверяются на функцию ЩЖ каждые 4–6 месяцев.

При подозрении на АИТ выявляется диффузный или узловой зоб, или при от-

сутствии явных аномалий ЩЖ свТ4, свТ3 и ТТГ выявляются почти в 90 % случаев. Наиболее часто используемые диагностические процедуры включают УЗИ ЩЖ, в частности доплеровскую сонографию, и в меньшей степени — сканирование поглощения радиоактивного йода ЩЖ. Если ЩЖ в норме, большая часть респондентов считает измерение поглощения радиоактивного йода полезным для установления деструктивного характера процесса. Дифференциальная диагностика АИТ 1-го и 2-го типа затруднена и, возможно, неверна. 27 % респондентов считают, что смешанные (или неопределенные) формы, вероятно, встречаются чаще, чем считалось ранее. Приблизительно 10–20 % не считают отмену амиодарона необходимой в терапевтической стратегии при АИТ, особенно если щитовидная железа явно в норме. Большинство респондентов (82 %) лечат АИТ 1-го типа антииреотидными препаратами (карбимазол, метимазол или пропилтиоурацил), в то время как предпочтительное лечение АИТ 2-го типа представлено глюкокортикоидами (46 %). Некоторые респонденты ввиду диагностических трудностей сначала лечат все случаи АИТ комбинацией антииреотидных препаратов и глюкокортикоидов. После восстановления эутиреоза абляцию терапию рекомендуют 34 % пациентов с АИТ 1-го и только 8 % пациентов с АИТ 2-го типа. Если необходимо возобновить терапию амиодароном, профилактическая абляция ЩЖ рекомендуется 65 % пациентов с АИТ 1-го типа, тогда как выжидательная стратегия применяется в 70 % случаев у пациентов с АИТ 2-го типа.

АИТ может быть опасным состоянием, так как способен обострять имеющуюся кардиальную патологию. АИТ ассоциирован с повышением уровня заболеваемости и смертности, особенно среди пожилых пациентов с нарушенной функцией левого желудочка. Таким образом, в большинстве случаев, а именно у пожилых пациентов, требуется срочное восстановление и поддержание эутиреоза. Пациентам с АИТ должно проводиться срочное лечение из-за повышенных рисков заболеваемости и смертности, в частности у пожилых и/или при наличии дисфункции левого желудочка. Тотальная тиреоидэктомия должна быть выполнена без промедления у пациентов с АИТ с ухудшением функции сердца и у тех пациентов, у которых тиреотоксикоз не поддается терапии. Это заключение может быть сделано мультидисциплинарной бригадой в составе эндокринолога, кардиолога, анестезиолога и хирурга с большим опытом. Не существует ни единого мнения, ни достоверных данных касательно решения продолжать или прекращать терапию амиодароном у пациентов с АИТ. Это решение должно быть индивидуальным, с учетом стратификации рисков.

Если состояние сердца нетяжелое и стабильное, амиодарон можно осторожно отменять, если необходимо, то возможно возобновить после восстановления эутиреоза. Проблема более сложная при АИТ-1 и смешанных/недифференцированных случаях АИТ. Многие эндокринологи предпочитают отменять амиодарон, если это возможно с кардиологической точки зрения. Таким образом, решение, стоит ли продолжать применять амиодарон или отменять,

должно приниматься с учетом потенциальной пользы амиодарона при жизнеугрожающих аритмиях, угрозе длительного воздействия избытка гормонов и типа АИТ.

Таким образом, среди европейских тиреотоксикологов есть области уверенности и неопределенности в отношении АИТ как с диагностической, так и с терапевтической точки зрения. Для улучшения терапевтического результата необходимо уточнять диагностические критерии. В то время как амиодарониндуцированный гипотиреоз лечится легко, АИТ

представляет собой диагностическую и терапевтическую сложность. Большинство пациентов с АИТ-2 успешно лечатся глюкокортикоидами, им может не понадобиться отмена амиодарона. Лечение АИТ-1 (и смешанных/недифференцированных форм) — намного более сложная задача из-за устойчивости йодонасыщенной железы к антииреотидным препаратам. С учетом сложности диагностической дифференциации между АИТ-1 и смешанными/недифференцированными формами часто используется комбинированное лечение. ■

ТЕРАПИЯ КАРБИМАЗОЛОМ ПОЗДНЕГО ТИРЕОТОКСИКОЗА ПОСЛЕ ПРЕКРАЩЕНИЯ ПРИЕМА АМИОДАРОНА

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32745519/>

Последствия приема препарата амиодарон на поздних стадиях у пациентов с фибрилляцией предсердий (ФП) недостаточно хорошо изучены. В проспективном исследовании, проведенном группой австралийских ученых из Центра нарушений сердечного ритма университета Аделаиды (Melissa E. Middeldorp et al., 2020), рассматривались случаи позднего тиреотоксикоза, развившегося после прекращения приема амиодарона. В период с 2006 по 2018 год у 8 пациентов был выявлен тиреотоксикоз, индуцированный амиодароном. Амиодарон был назначен по поводу ФП у 7 пациентов и желудочковой тахикардии — у 1 пациента. Средняя продолжительность терапии составила 329 (42–1092) дней, средняя доза — 200,0 ± 103,5 мг/день. Использование амиодарона было краткосрочным (< 140 дней) в 4 из 8 случаев, в одном случае

лечение длилось 42 дня. У пациентов наблюдались такие симптомы, как потеря веса, тремор, учащенное сердцебиение, ФП, потливость, свидетельствующие об АИТ, в среднем через 347 (60–967) дней после прекращения приема препарата. Тестирование функции щитовидной железы подтвердило подавление функции тиреотропного гормона и повышение уровня тестостерона у всех пациентов. Ядерная томография щитовидной железы во всех случаях показала низкое поглощение йода, что свидетельствует об АИТ 2-го типа. Все пациенты выздоровели после фармацевтического лечения карбимазолом и преднизолоном.

Результаты исследования подтвердили необходимость высокого индекса клинического подозрения на АИТ независимо от продолжительности лечения или времени после прекращения приема амиодарона. ■

Еспа-карб®

КАРБИМАЗОЛ

Европейське лікування гіпертиреозу за доступною ціною

Інформація для медичних та фармацевтичних професій. Реєстр. № UA/2191/01/01, UA/2191/01/02. Склад: 1 таблетка містить карбимазолу 5 мг або 10 мг. Лікарська форма: Таблетки. Застосування: Еспарма Табл. Інструкція. Виробник: Тіафарм ТОВ, Київ. Код: 82, 40721. Тіафарм, Київ. Фармацевтична група: Антигіпертиреозні засоби. Спрямований на лікування. Показання для застосування: Підвищення функції щитовидної залози, пов'язані з гіпертиреозом (гіпертиреоз). Протипоказання: Підвищення функції щитовидної залози при гіпертиреозі. Термін до 1 тижня лікування радіоактивним йодом. Протипоказання. Підвищення індивідуальної чутливості до карбимазолу або до інших компонентів препарату. Також, внаслідок порушення з боку системи крові, також печінкова недостатність. Повна інформація про лікарський засіб міститься в інструкції для медичного застосування.

В ДАНИИ РЕШИЛИ УНИЧТОЖИТЬ 17 МИЛЛИОНОВ НОРОК

Власти Дании решили уничтожить всех норок на фермах после того, как у этих животных нашли мутацию коронавируса SARS-CoV-2, которая может распространяться среди людей. Об этом, как сообщает Reuters, 4 ноября объявила премьер-министр Дании Метте Фредериксен: «Мы несем большую ответственность перед нашим собственным населением, но с найденной мутацией мы несем еще большую ответственность и перед всем остальным миром».

У людей и норок обнаружили штамм вируса, который снижает способность организма вырабатывать антитела к SARS-CoV-2, что потенциально снижает эффективность будущих вакцин.

Премьер-министр Дании сообщила о 12 людях, которые заразились новой версией коронавируса, передающейся от норок. Во Всемирной организации здравоохранения сказали Reuters, что получили от власти Дании информацию

о заражении некоторых людей версией коронавируса с «некоторыми генетическими изменениями».

Дания считается крупнейшим в мире производителем меха норки. В стране насчитывается от 15 до 17 миллионов особей норок, которые живут на 1139 фермах. Власти Дании начали уничтожать норок в октябре. На 67 фермах животных уже убили. Премьер объявила о решении уничтожить всех норок после того, как число инфицированных ферм выросло до 207.

На уничтожение всех норок планируют выделить пять миллиардов датских крон (785 миллионов долларов).

В Испании ранее уничтожили 100 тысяч норок, а в Нидерландах — 10 тысяч, после того как у животных обнаружили коронавирус, сообщает BBC News. Ученые проводят исследования, чтобы выяснить, как норки смогли заразиться и распространить инфекцию. ■

ВАКЦИНА ОТ ГРИППА ЗАЩИЩАЕТ ОТ ОСЛОЖНЕНИЙ COVID

Пациенты, которые не делали прививку от гриппа, чаще попадают в больницу с коронавирусом COVID-19, чем привитые. К такому выводу в ходе ретроспективного исследования пришли ученые из университета Флориды, передает «Journal of the American Board of Family Medicine».

Специалисты изучили данные более двух тысяч совершеннолетних пациентов, зараженных коронавирусом, с учетом возраста, пола, расы, сопутствующих заболеваний и наличия прививки от гриппа. Результаты показали, что непривитых в течение года инфицированных в

2,44 раза чаще госпитализировали. Более того, они в 3,29 раза чаще попадали в реанимацию. «Наши данные убедительно свидетельствуют о том, что пациенты с COVID-19, которые не прошли вакцинацию против гриппа, имеют более высокие шансы быть госпитализированными», — сообщили ученые.

Медики считают, что либо вакцина от гриппа активирует лимфоциты-киллеры, активность которых снижает агрессивность коронавируса, либо вещество — усилитель иммунного ответа в вакцине против гриппа формирует иммунитет и против COVID. ■

НОВАЯ ВАКЦИНА ПРОТИВ КОРОНАВИРУСА ПРОХОДИТ ИСПЫТАНИЯ В ИЗРАИЛЕ

Израиль начал клинические испытания вакцины против COVID-19, известной как «BriLife», передает «Xinhua». Вакцину создал Израильский институт биологических исследований. В этом месяце около 80 добровольцев будут привиты в двух больницах. Половина из них получит реальную вакцину, а остальные — плацебо.

Далее в течение трех недель ученые наблюдают за тем, выработаются ли антитела к коронавирусу у привитых добровольцев. На декабрь запланирована вторая фаза испытаний, которая будет включать тесты на безопасность вакцины. В этой фазе примут участие 960 добровольцев. Наконец, в рамках третьей, и финальной, фазы (пройдет в пределах ближайших 6 месяцев) эффективность вакцины проверят на группе, включающей до 30 000 человек.

Специалисты подчеркивают: самая надежная защита от коронавируса бу-

дет наблюдаться у тех, кто одновременно переболел инфекцией и сделал прививку. Врач иммунолог-аллерголог Владимир Болибон комментирует: «Даже те люди, которые переболели COVID-19 и у которых есть антитела, для них вакцина будет служить ревакцинацией. Они получают антиген, на него организм среагирует, и у них титр антител поднимется еще выше, чем после перенесенного заболевания. Они получат больше защиты».

Как мы знаем, не у всех переболевших высокие титры антител. Есть люди, которые перенесли коронавирус в скрытой форме, у них титр антител слабенький. Но и у тех, кто переболел в тяжелой форме и получал высокие дозы стероидных гормонов, титр тоже слабенький. Конечно, если им ввести вакцину, то у них титр поднимется, они будут лучше защищены в дальнейшем». ■

УЧЕНЫЕ НАШЛИ НОВЫЙ СИМПТОМ КОРОНАВИРУСА

Специалисты обнаружили новый симптом коронавируса. Выяснилось, что у многих пациентов с COVID-19 наблюдается заложенность ушей, и это не такой уж редкий признак коронавируса.

Турецкие ученые провели исследование, которое показало, что от заложенности ушей при COVID-19 страдают 18 % пациентов. Этот симптом отмечали около 12 % граждан, которые перенесли коронавирус в легкой форме.

Однако эксперты подчеркивают, что закладывать уши может и при ОРВИ. Но если симптом продолжает тревожить на протяжении нескольких дней, а ухо начинает болеть, необходимо срочно обратиться к оториноларингологу.

Ранее специалисты уже называли нетипичные симптомы коронавируса. В частности, эксперты зафиксировали раздражение на пальцах ног, которое может сохраняться у пациентов до нескольких месяцев. ■

COVID-19 ВЫЗЫВАЕТ УМСТВЕННЫЕ ОТКЛОНЕНИЯ И ДЕЛИРИЙ

Как передает ТАСС, американские специалисты из Мичиганского университета зафиксировали примерно у 24 % пациентов с тяжелой формой COVID-19 приступы делирия (помрачения сознания) и умственные отклонения. Порой такие аномалии сохранялись на протяжении нескольких месяцев после выздоровления (есть данные о сохранении симптомов через 2 месяца после выписки из больницы).

В рамках исследования ученые наблюдали за здоровьем 150 пациентов с очень тяжелыми формами коронавирусной инфекции. Так, около 70 % пациентов, будучи в реанимации, перенесли несколько приступов делирия (помрачалось сознание, ухудшалось внимание, восприятие и мышление). В трети случа-

ев медикам не удалось улучшить или стабилизировать это состояние до полного выздоровления от COVID-19.

Помимо делирия, у многих страдала память и снижались когнитивные способности. И проблемы сохранялись даже после того, как организм избавлялся от вируса. Примерно 23 % пациентов демонстрировали нарушения умственной активности, а в 24 % случаев были вторичные приступы делирия.

Причину эксперты видят в том, что вирус нарушает работу сосудов мозга. Также известно, что у многих жертв коронавируса пропадает обоняние. Причина в следующем: вирус проникает в мозг и распространяется по нервной системе через обонятельные рецепторы в слизистой оболочке носа. ■

ДОСТАТОЧНО ОДНОГО УКОЛА: СОЗДАН ПРЕПАРАТ ДЛЯ ПОХУДЕНИЯ

Ученым удалось создать препарат, который поможет бороться с лишним весом. Причем достаточно одного укола, а эффект будет длиться целых 60 дней. Речь идет об антителе, которое поможет ускорить метаболизм и снизить ваш вес. Об этом говорится в научном журнале «Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America».

Антитело получило название BFKB8488A, и оно, по словам авторов статьи, имитирует действие определенного гормона. Последний в нашем организме отвечает за обмен веществ, расход энергии, пищевое поведение.

В эксперименте было задействовано 60 человек, которые имеют лишний вес или ожирение.

Группу поделили на две. Первая часть получала плацебо, а вторая — настоящий препарат.

Как оказалось, однократная инъекция этого антитела дала эффект продолжительностью в 60 дней. Исследователи зафиксировали у испытуемых, которые получали настоящий препарат, снижение веса на 1,2 килограмма в сравнении с 0,28 кг в группе плацебо.

При этом они принимали калорийно сбалансированную пищу. Участники эксперимента заметили, что у них появи-

лось отторжение сладкой пищи. И через неделю после введения антитела снизилось потребление углеводов.

Клинические испытания антитела далее продолжатся, однако уже сейчас ученые отмечают его способность бороться с метаболической дисфункцией у людей с ожирением, а также корректировать их пищевое поведение.

Напомним, специалисты из Наньянского технологического университета в Сингапуре разработали способ потерять до 30 % веса без физических упражнений. Ученые создали особый пластырь с многочисленными микроиглами, каждая из которых тоньше человеческого волоса.



В иглах содержится препарат, превращающий энергосберегающий белый жир в энергосжигающий бурый. Испытания на мышцах показали, что потеря веса начинается на пятый день ношения пластыря. ■

ГЕНЕТИКИ ОПИСАЛИ НОВЫЙ СМЕРТОНОСНЫЙ СИНДРОМ, ДИАГНОСТИРУЕМЫЙ ТОЛЬКО У МУЖЧИН

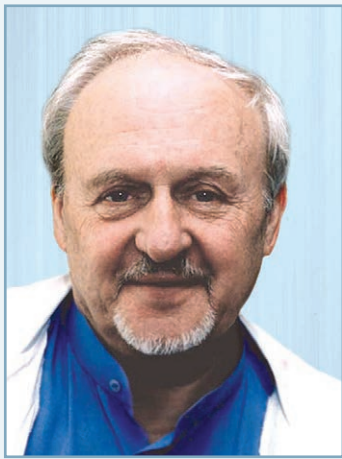
Медики, сообщает NBC News, выявили редкое смертельно опасное воспалительное заболевание — синдром VEXAS. Речь идет об аутоиммунном отклонении, которое проявляется лихорадкой неизвестной причины, образованием тромбов, воспалением хрящевой ткани, тканей легких и сосудов. При этом на фоне тяжелого состояния жертвы синдрома не реагируют на терапию, начиная со стероидных средств, заканчивая химиотерапией.

По мнению экспертов, источник синдрома нужно искать в генах. Они проанализировали более 800 генов, связанных с воспалением, а затем сопоставили эту информацию примерно с 2500 пациентами со странными расстройствами. Оказалось, что у всех пациентов была мутация в гене UBA1.

Вакуоли — это полые структуры, похожие на пузырьки. У лиц с синдромом VEXAS они обнаруживаются в миелоидных клетках крови. Заболевание проявляется не с рождения, а в какой-то момент жизни. Как правило, синдром не проявляется до зрелого возраста и обнаруживается только у мужчин.

Одна из причин этого может заключаться в том, что мутация связана с X-хромосомой. У мужчин только одна X-хромосома, а у женщин — две. Исследователи предполагают, что дополнительная X-хромосома помогает каким-то образом создавать защитный эффект. В теории лечение синдрома может включать трансплантацию костного мозга или редактирование генома. ■

В ЧЕМ ОШИБКА В СТРАТЕГИИ МЕДИЦИНЫ?



АПАНАСЕНКО Г.А., д.м.н., профессор

Национальная медицинская академия последипломного образования имени П.А. Шупика, г. Киев, Украина

Если, несмотря на мои усилия, мне не досталось счастье просветить своих современников относительно их собственных интересов, то я внутренне удовлетворен тем, что я исполнил свой долг в отношении общества.
Франц Антон Месмер

В XXI веке происходят перемены, временами радикально меняя жизнь человечества. Единственное, что остается неизменным, — люди болеют и, в конце концов, умирают. При этом никто не видит парадоксов в борьбе с неотвратимостью болезней и смерти. Однако они существуют. Первый из них заключается в том, что, ставя своей задачей достижение здоровья, медицина занимается борьбой с болезнями. В основе этого парадокса лежат ошибочные, но прочно укоренившиеся представления о том, что здоровье — это отсутствие болезни. Между тем здоровье и болезнь имеют в своей основе разные механизмы и различные технологии воздействия на них.

Второй парадокс еще более поразителен: борьба с болезнями происходит вопреки здравому смыслу, т.е. вопреки хорошо известным законам природы.

О чем идет речь?

Ничто в мире не происходит без затрат энергии. Энергия управляет всем, что происходит в мире. Ее законы определяют существование Вселенной, нашей планеты, всего живого и неживого. Ну и, конечно, человека. Учитываем ли мы в должной мере тот факт, что человек представляет собой открытую термодинамическую систему, функционирующую за счет солнечной энергии, а его состояние во многом определяется законами термодинамики? Многовековой опыт практического здравоохранения дает отрицательный ответ на этот вопрос.

Итак, источник жизни — солнечная энергия. На рис. 1 представлена упрощенная последовательность трансформации солнечной энергии в энергию, накапливающуюся в митохондриях (аккумуляторах клетки) в виде богатых энергией химических соединений (макроэргов). Именно макроэрги митохондрий обеспечивают механизмы самоорганизации живой системы (гомеостаз, адаптацию, реактивность, резистентность, регенерацию, репарацию, терморегуляцию, компенсацию, онтогенез и многое другое). Это и есть механизмы здоровья, повреждение любого из которых приводит к развитию болезни.

Никто из водителей не будет искать непосредственную причину сбоев в работе автомобиля, если разряжен аккумулятор. А медицина до сих пор ищет скрытые причины болезни, за которые принимает те или иные звенья патогенеза. Хотя вот они — лежат на поверхности: митохондрии, т.е. внутриклеточные аккумуляторы, разряжены. Но медицинская наука не рассматривает энергетический потенциал биосистемы как основу здорового существования, а все свои силы (и средства!) отдает борьбе с последствиями дефицита энергии, обеспечивающей процесс жизнедеятельности.

На рис. 2 представлено взаимоотношение механизмов здоровья и болезни. Левый треугольник — это все указанные выше механизмы самоорганизации живой системы, которые обеспечиваются энергией митохондрий. Этот треугольник медицину не интересует, она его не исследует. То есть состояние механизмов здоровья остается за пределами внимания врачей. А вот правый треугольник, который символизирует расстройства механизмов самоорганизации биосистемы, приводящие к развитию пато-

логии, представляет собой цель усилий здравоохранения. При этом, методически все глубже погружаясь в клетку в поисках «поломки», медицинская наука пока еще не решила проблему своевременного вмешательства в процессы нормализации жизнедеятельности (закрашенная часть треугольника). Уже совсем скоро мы доберемся в своих диагностических изысканиях до молекулярного уровня, но решим ли проблему здоровья, идя проторенным путем, маловероятно. И вот почему.



Рисунок 1. Трансформация энергии солнца в энергию митохондрий

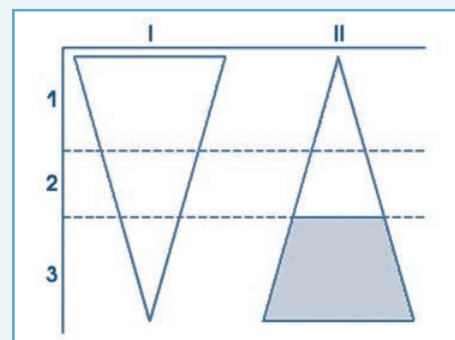


Рисунок 2. Взаимоотношения процессов здоровья (I) и болезни (II), а также состояния (1–3), определяемые этими взаимоотношениями:
1 — здоровье,
2 — предболезнь,
3 — болезнь
(закрашены часть процессов и состояния, диагностируемые ортодоксальными методами)



Рисунок 3. Алгоритм жизни абстрактной клетки

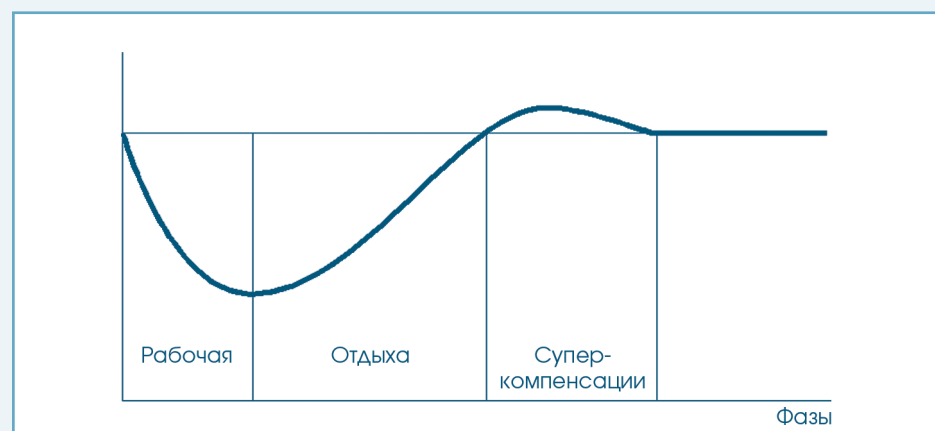


Рисунок 4. Фаза суперкомпенсации после физической нагрузки

На рис. 3 представлен алгоритм жизни абстрактной клетки. На входе в нее — подготовленный для окисления пищевой субстрат, окислитель (кислород) и вода (все реакции в организме проходят между растворами, а не твердыми субстанциями). В результате окисления субстрата в митохондриях накапливаются макроэрги. На выходе — отработанные продукты метаболизма. Регулирует процесс жизни треугольник в виде нервной, эндокринной и иммунной систем. Казалось бы, при благополучном поступлении в клетку необходимых для энергообразования компонентов и добротной регуляции организму ничто не угрожает. Но это ошибочное заключение: есть одно обстоятельство, радикально влияющее на всю жизнедеятельность организма. Закон атрофии от неупотребления — один из основных законов природы. Что это означает в нашей ситуации? А это значит, что без существенных затрат энергии потенциал жизнедеятельности клетки снижается. Одних энергозатрат на метаболизм явно недостаточно, необходима физическая нагрузка, способная сформировать эффект гиперкомпенсации, возникающий после существенных энергозатрат (рис. 4). С этой точки зрения позитивную для здоровья человека роль организованной двигательной активности трудно переоценить. Мало того, нами установлено, что существует такой уровень энергетического потенциала организма, выше которого не регистрируются ни соматические заболевания, ни эндогенные факторы риска их развития («безопасный» уровень здоровья, см. ниже).

Однако медицинской науке это неизвестно, и в результате за рубежом появляются научные статьи, в которых выражается недоумение, отчего сила рукопожатия тесно взаимосвязана с риском развития сердечно-сосудистой патологии, почему способность осуществить физическую нагрузку в виде 40 отжиманий от пола является надежным признаком здоровья сердечно-сосудистой системы и т.п. В то же время нужно отдать должное исследователям: современная научная литература заполнена доказательствами позитивного влияния физической нагрузки на состояние функций при самых различных заболеваниях — от болезни Альцгеймера и депрессии до сердечно-сосудистой патологии. Однако изменить взгляд на физическую нагрузку только как на важный фактор здорового образа жизни научная общественность пока не в состоянии.

Отвечая на вопрос, заключенный в заглавии раздела, можем сделать вывод о том, что стратегия здравоохранения неверна. Как минимум она нуждается в смещении акцента борьбы с болезнью на мониторинг и укрепление здоровья человека. Важность и необходимость подобного радикального изменения стратегии обусловлены еще одним очень печальным обстоятельством: на человечество надвигается эволюционная катастрофа в виде биологической деградации. Причина всех описанных явлений одна — снижение устойчивости открытой термодинамической системы, каковой является человеческий организм, вследствие недостатка энергии в митохондриях. Очевидно, настала пора задуматься над формированием вдобавок к «индустрии болезни» (учреждения МЗ) индустрии здоровья, направленной на восстановление энергетического потенциала организма. Индустрия здоровья — это и есть фитнес во всех его проявлениях. Но для решения проблемы управления здоровьем нужно хорошо себе представлять, что такое здоровье и как им управлять.

Из книги «Валеология или медицина 4Р?
Как избежать инфаркта,
инсульта и диабета»
(Киев: Издательский дом «Медкнига», 2020) ■

У ВИРУСОВ ЕСТЬ СОЗНАНИЕ? ЧТО ИЗВЕСТНО НАУКЕ ОБ ИХ УДИВИТЕЛЬНОМ ПОВЕДЕНИИ

Вирус нельзя убить. Он не питается, не дышит, не умеет самостоятельно передвигаться и размножаться. Он не живет. И поэтому не может умереть. Его можно только сломать или разрушить, как вещь. Биологически вирус не существо, а, скорее, вещество. Но вещество вряд ли может общаться. А вирусы могут.

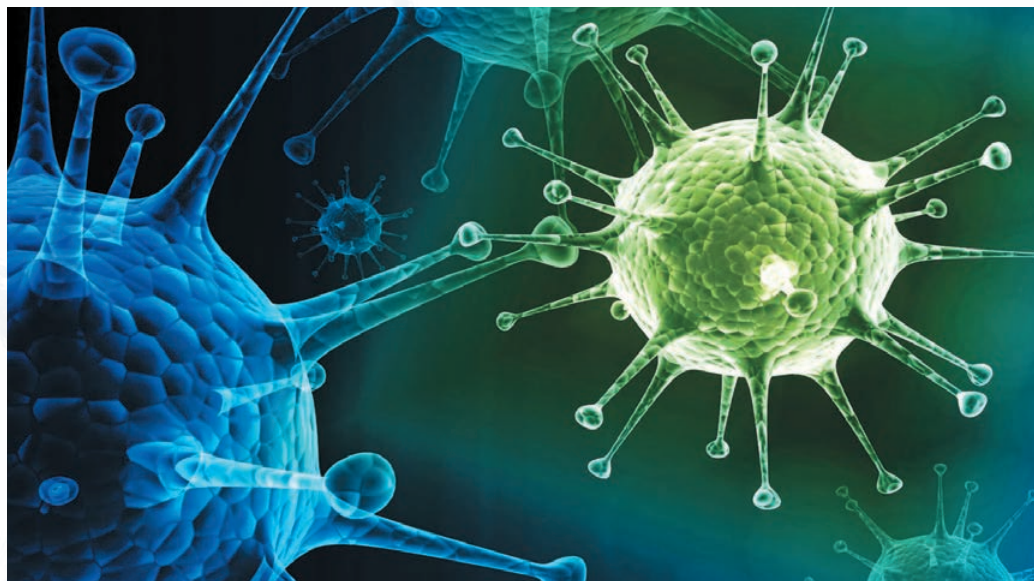
СОЦИАЛЬНАЯ ЖИЗНЬ ВИРУСОВ

Ученые открыли это всего три года назад. Как часто бывает, случайно. Цель исследования заключалась в том, чтобы проверить, могут ли бактерии сенной палочки предупреждать друг друга об атаке бактериофагов — особого класса вирусов, избирательно поражающих бактерии. После добавления бактериофагов в пробирки с сенной палочкой исследователи зафиксировали сигналы на неизвестном молекулярном языке. Но «переговоры» на нем вели совсем не бактерии, а вирусы.

Оказалось, что после проникновения в бактерии вирусы заставляли их синтезировать и рассылать по соседним клеткам специальные пептиды. Эти короткие белковые молекулы сигнализировали остальным вирусам об очередном удачном захвате. Когда число сигнальных пептидов (а значит, и захваченных клеток) достигло критического уровня, все вирусы, как по команде, прекратили активное деление и притаялись. Если бы не этот обманный маневр, бактерии могли бы организовать коллективный отпор или полностью погибнуть, лишив вирусы возможности паразитировать на них дальше. Вирусы явно решили усыпить бдительность своих жертв и дать им время для восстановления. Пептид, который помог им это сделать, назвали «арбитражем» («решение»).

Дальнейшие исследования показали, что вирусы способны принимать и более сложные решения. Они могут жертвовать собой во время атаки на иммунную защиту клетки, чтобы обеспечить успех второй или третьей волны наступления. Они способны скоординированно передвигаться от клетки к клетке в транспортных пузырьках (везикулах), обмениваться генным материалом, помогать друг другу маскироваться от иммунитета, кооперироваться с другими штаммами, чтобы пользоваться их эволюционными преимуществами.

Велика вероятность, что даже эти удивительные примеры — лишь вершина айсберга, считает Ланьинь Цзэн, биофизик из Техасского университета. Изучить скрытую социальную жизнь вирусов должна новая наука — социовирусология. Речь не идет о том, что вирусы обладают сознанием, оговаривает один из ее создателей микробиолог Сэм Диас-Муньос. Но социальные свя-



зи, язык коммуникации, коллективные решения, координация действий, взаимопомощь и планирование — это признаки разумной жизни.

РАЗУМНЫ ЛИ ВИРУСЫ?

Может ли обладать разумом или сознанием то, что даже не является живым организмом? Есть математическая модель, которая допускает такую возможность. Это теория интегрированной информации, разработанная итальянским нейробиологом Джулио Тонони. Он рассматривает сознание как соотношение количества и качества информации, которое определяется специальной единицей измерения — ϕ (фи). Идея в том, что между совершенно бессознательной материей (0 ϕ) и сознательным человеческим мозгом (максимум ϕ) протянулся восходящий ряд переходных состояний. Минимальный уровень ϕ есть у любого объекта, способного принимать, обрабатывать и генерировать информацию. В том числе у таких, безусловно, неживых, как термометр или светодиод. Раз они умеют преобразовывать температуру и свет в данные, значит, «информационность» для них такое же фундаментальное свойство, как масса и заряд для элементарной частицы. В этом смысле вирус явно превосходит многие неживые объекты, поскольку сам является носителем (генетической) информации.

Сознание — более высокий уровень переработки информации. Тонони называет это интеграцией. Интегрированная информация — нечто, качественно превосходящее простую сумму собранных данных: не набор отдельных характеристик предмета типа желтого цвета, округлой формы и теплоты, а составленный из них образ горящей лампы.

Принято считать, что на такую интеграцию способны только биологические организмы. Чтобы проверить, могут ли

адаптироваться и набираться опыта неживые объекты, Тонони вместе с группой нейробиологов разработал компьютерную модель, напоминающую аркадную игру для ретроконсоли. Роль подопытных выполняли 300 аниматов — 12-битные юниты с базовым искусственным интеллектом, симуляцией органов чувств и двигательного аппарата. Каждому задали произвольно сгенерированные инструкции работы частей тела и запустили всех в виртуальный лабиринт. Раз за разом исследователи отбирали и копировали аниматов, которые демонстрировали лучшую координацию. Следующее поколение наследовало от «родителей» тот же код. Его размер не менялся, но в него вносились случайные цифровые «мутации», которые могли укрепить, ослабить или дополнить связи между «мозгом» и «конечностями». В результате такого естественного отбора через 60 тысяч поколений эффективность прохождения лабиринта у аниматов возросла с 6 до 95 %.

У аниматов одно преимущество перед вирусами: они умеют самостоятельно передвигаться. Вирусам приходится перемещаться от носителя к носителю на пассажирских местах в слюне и других физиологических выделениях. Но шансов повысить уровень ϕ у них больше. Хотя бы потому, что вирусные поколения сменяются быстрее. Оказавшись в живой клетке, вирус заставляет ее штамповать до 10 тысяч своих генетических копий в час. Правда, есть еще одно условие: чтобы интегрировать информацию до уровня сознания, нужна сложная система.

❗ Насколько сложной системой можно назвать вирус?

Посмотрим на примере нового коронавируса SARS-CoV-2 — виновника нынешней пандемии. По форме он похож на рогатую морскую мину. Снаружи — сферическая оболочка из липидов. Это жиры

и жироподобные вещества, которые должны защищать его от механических, физических и химических повреждений; именно они разрушаются от мыла или санитайзера. На оболочке — давшая ему название корона, то есть шиповидные отростки из S-белков, с помощью которых вирус проникает в клетку. Под оболочкой — молекула РНК: короткая цепочка с 29 903 нуклеотидами. (Для сравнения: в нашей ДНК их больше трех миллиардов.) Довольно простая конструкция. Но вирусу и не нужно быть сложным. Главное — стать ключевым компонентом сложной системы.

Научный блогер Филипп Бушар сравнивает вирусы с сомалийскими пиратами, захватывающими на крошечной лодке огромный танкер. Но, по сути, вирус ближе к легковесной компьютерной программе, сжатой архиватором. Вирусу не требуется весь алгоритм управления захваченной клеткой. Достаточно короткого кода, который заставляет работать на него всю операционную систему клетки. Для этой задачи его код идеально оптимизирован в процессе эволюции. Можно предположить, что внутри клетки вирус «оживает» ровно настолько, насколько позволяют ресурсы системы. В простой системе он способен делиться и контролировать обменные процессы. В сложной (как наш организм) — может задействовать дополнительные опции, например, достичь такого уровня обработки информации, который, по модели Тонони, граничит с разумной жизнью.

ЧЕГО ХОТЯТ ВИРУСЫ?

Но зачем вообще вирусам это надо: жертвовать собой, помогать друг другу, совершенствовать процесс коммуникации? Какова их цель, если они не живые существа?

Как ни странно, ответ имеет прямое отношение к нам. По большому счету вирус — это ген. Первостепенная задача любого гена — максимально копировать себя, чтобы распространиться в пространстве и времени. Но в этом смысле вирус мало чем отличается от наших генов, которые тоже озабочены прежде всего сохранением и тиражированием записанной в них информации. На самом деле сходство даже больше. Мы сами немного вирусы. Примерно на 8 %. Столько вирусных генов в составе нашего генома.

❗ Откуда они там взялись?

Есть вирусы, для которых внедрение в ДНК клетки-носителя является необходимой частью «жизненного цикла». Это ретровирусы, к которым относится, например, ВИЧ. Генетическая информация у ретровируса зашифрована в молекуле РНК. Внутри клетки вирус запускает процесс создания ДНК-копии этой молекулы, а затем встраивает ее в наш геном, превращая его в конвейер по сборке своих РНК на основе этого шаблона. Но бывает так, что клет-

ка подавляет синтез вирусных РНК. И вирус, встроившись в ее ДНК, теряет способность делиться. В таком случае вирусный геном может стать генетическим балластом, передающимся новым клеткам. Возраст самых старых ретровирусов, чьи «ископаемые останки» сохранились в нашем геноме, — от 10 до 50 миллионов лет. За годы эволюции мы накопили около 98 тысяч ретровирусных элементов, которыми когда-то заражались наши предки. Сейчас они составляют 30–50 семейств, которые подразделяются почти на двести групп и подгрупп. По подсчетам генетиков, последний ретровирус, сумевший стать частью нашей ДНК, инфицировал человеческую популяцию около 150 тысяч лет назад. Тогда наши предки пережили пандемию.

❗ Что реликтовые вирусы делают сейчас?

Одни никак себя не проявляют. Или нам так кажется. Другие работают: защищают человеческий эмбрион от инфекций; стимулируют синтез антител в ответ на появление в организме чужеродных молекул. Но в общем миссия вирусов гораздо значительнее.

КАК ВИРУСЫ ОБЩАЮТСЯ С НАМИ

С появлением новых научных данных о влиянии микробиома на наше здоровье мы стали осознавать, что бактерии не только вредны, но и полезны, а во многих случаях жизненно необходимы.

Следующим шагом, пишет в «Истории инфекций» Джошуа Ледерберг, должен стать отказ от привычки демонизировать вирусы. Они действительно часто несут нам болезнь и смерть, но цель их существования — не уничтожение жизни, а эволюция.

Как в примере с бактериофагами, гибель всех клеток организма-носителя обычно означает для вируса поражение. Гиперагрессивные штаммы, которые слишком быстро убивают или лишают подвижности своих хозяев, теряют возможность свободно распространяться и становятся тупиковыми ветвями эволюции. Вместо них шанс размножить свои гены получают более «дружелюбные» штаммы. «По мере развития в новой среде вирусы, как правило, перестают вызывать тяжелые осложнения. Это хорошо и для организма носителя, и для самого вируса», — говорит нью-йоркский эпидемиолог Джонатан Эпштейн.

Новый коронавирус так агрессивен, потому что он лишь недавно преодолел межвидовой барьер. По словам иммунобиолога Акико Ивасаки из Йельского университета, «когда вирусы впервые попадают в человеческий организм, они не понимают, что происходит». Они как аниматы первого поколения в виртуальном лабиринте. Но и мы не лучше. При столкновении с неизвестным вирусом наша иммунная система тоже может выйти из-под контроля и ответить на угрозу «цитокиновым штормом» — неоправданно мощным воспалением, разрушающим собственные ткани организма. (Именно в такой гиперреакции иммунитета при-

чина многих смертей во время пандемии испанского гриппа 1918 года.) Чтобы жить в любви и согласии с четырьмя человеческими коронавирусами, вызывающими у нас безобидную «простуду» (OC43, HKU1, NL63 и HCoV-229E), нам пришлось адаптироваться к ним, а им — к нам.

Мы оказываем друг на друга эволюционное влияние не просто как факторы среды. Наши клетки непосредственно участвуют в сборке и модификации вирусных РНК. А вирусы напрямую контактируют с генами своих носителей, внедряя свой генетический код в их клетки. Вирус — это один из способов общения наших генов с миром. Иногда этот диалог дает неожиданные результаты.

Появление плаценты — структуры, соединяющей плод с материнским организмом, — стало ключевым моментом в эволюции млекопитающих. Трудно представить, что необходимый для ее формирования белок синтицин кодируется геном, представляющим собой не что иное, как «одомашненный» ретровирус. В древности синтицин использовался вирусом для уничтожения клеток живых организмов.

История нашей жизни с вирусами рисуется бесконечной войной или гонкой вооружений, пишет антрополог Шарлотта Биве. Этот эпос строится по одной схеме: зарождение инфекции, ее распространение через глобальную сеть контактов и в итоге ее сдерживание или искоренение. Все его сюжеты связаны со смертями, страданиями и страхами. Но есть и другая история.

Например, история о том, как у нас появился нейронный ген *Arc*. Он необходим для синаптической пластичности — способности нервных клеток формировать и закреплять новые нервные связи. Мышь, у которой отключен этот ген, не способна к обучению и формированию долговременной памяти: отыскав сыр в лабиринте, она уже на следующий день забудет к нему дорогу.

Чтобы изучить происхождение этого гена, ученые выделили белки, которые он производит. Оказалось, что их молекулы самопроизвольно собираются в структуры, напоминающие вирусные капсиды ВИЧ: белковые оболочки, защищающие РНК вируса. Затем выделяются из нейрона в транспортных мембранных пузырьках, сливаются с другим нейроном и выпускают свое содержимое. Воспоминания передаются как вирусная инфекция.

➔ 350–400 миллионов лет назад в организм млекопитающего попал ретровирус, контакт с которым привел к формированию *Arc*. А теперь этот вирусоподобный ген помогает нашим нейронам осуществлять высшие мыслительные функции. Может, вирусы и не обретают сознание благодаря контакту с нашими клетками. Но в обратную сторону это работает. По крайней мере, сработало один раз.

Сергей Панков

<https://reminder.media/post/virusnoe-soznanie> ■

Ліцензія МЗС України, серія АІ, № 599054 від 21.11.2011 р.

А.Л. СИДЕЛКОВСКИЙ

ВРАЧЕБНЫЕ ОШИБКИ И ВРАЧЕБНЫЕ ДЕВИАЦИИ

НАДВОРЖАННА МЕДИЧНА АКАДЕМІЯ
ПЕДАГОГІЧНОЇ ОСВІТИ ІМЕНІ Д.А. ШЕПІКА
КАФЕДРА НЕВРОЛОГІЇ №1

КРОКУЮЧИ СТОЛІТТЯМИ
ЮВІЛЕЙНИЙ АЛЬБОМ

Клінічна сучасної неврології «АКСІМЕД»

А. Сиделковский

ПРИКЛАДНА НЕВРОЛОГИЯ

Клінічна сучасної неврології «АКСІМЕД»

ETUDES OF CLASSICAL NEUROLOGY HISTORY

НЕВРОЛОГИЯ
АТЛАС-СПРАВОЧНИК

АКСІМЕД

НАУКОВИЙ ПОТЕНЦІАЛ,
ВТІЛЕНИЙ В УСПІШНУ
ПРАКТИЧНУ ДІЯЛЬНІСТЬ

АКСІМЕД
КЛІНІКА СУЧАСНОЇ НЕВРОЛОГІЇ



Письма с заграничной больничной койки

Борис ПУХЛИК, профессор

Винницкий национальный медицинский университет имени Н.И. Пирогова, г. Винница, Украина

Продолжение. Начало в № 11(544), 2015

ПИСЬМО 49.

Дороги, которые мы выбираем

Происходит сотня выборов, и не бывают они хорошими или плохими. Просто каждый из выборов создает другую жизнь, другой неповторимый мир. Но каждая жизнь заслуживает того, чтобы ее прожить, каждая тропа — того, чтобы быть пройденной.
Автор неизвестен

Сию в Израиле в съемной квартире на карантине и думаю обо всем сразу. Будет ли жизнь после ковида? Или человечество изменится радикально? Однако чаще мыслями я возвращаюсь к вопросу, правильно ли я выбрал свой путь или можно было бы прожить жизнь иначе. Еще в школе, начиная примерно с 6-го класса, я уже хотел стать врачом. В медучилище школа меня не пустила — поставили четверку по поведению (во-первых, заслужил, во-вторых, я представлял школу и в самостоятельности, и в спорте). После окончания школы я поехал с одноклассницей в Кишинев, но там быстро понял, что меня не примут. Поехал в Винницу, куда меня приглашали как спортсмена, и легко поступил. Учился без троек, но мы с женой (женился на последнем курсе на выпускнице пединститута) по распределению попали в село, в санаторную школу-интернат для детей с малыми и затихающими формами туберкулеза. Пошел и в участковую больницу, чтобы стать врачом. Не исключено, что это были лучшие годы нашей жизни. Потом — облздравотдел, кафедра туберкулеза с курсом клинической аллергологии и иммунологии (приставки добился я), и в итоге — профессор, заведующий. 20 диссертантов, 20 книг, свыше 40 изобретений, обучил около 200 тыс. студентов и врачей, проконсультировал около 400 тыс. больных (ездил в экспедиции и пр.), дважды был главным аллергологом Министерства здравоохранения, 12 лет — президентом Ассоциации аллергологов Украины. Неплохо и немало? Но в 2013 году, когда я тяжело заболел, я понял себе цену. Помогать моя страна мне и не собиралась, оплатить нужные мне препараты я финансово не смог, поэтому пришлось ехать за спасением в Израиль, где меня лечат бесплатно. То есть Израиль, которому я ничего не дал, спасибо ему, лечит меня, а Украина, у которой, как я надеялся, что-то заслужил, полностью меня проигнорировала. Так правильно ли я жил, правильно ли выбрал свой жизненный путь, по-

скольку, по большому счету, в итоге для себя ничего не добился? Но ведь страну, в которой родился, выбрать нельзя! И ведь так произошло не только со мной: я пришел к тупику уже пенсионером, а сотни тысяч более молодых врачей покинули страну из-за невозможности жить в Украине. И ныне то ли врачами, то ли разнорабочими добывают себе и своей семье кусок хлеба на чужбине. Почему наша страна, 30 лет тому назад экономически сравнимая с Францией, потеряла свой экономический потенциал и сейчас стала хуже Габона, а 80 % ее жителей живут за пределами бедности? Почему мораль в нашей стране упала так низко, что она легко расстается с неординарными людьми, отдававшими в жизни ей все, что имели, почему те, кого она выучила и кто должен был работать на нее, оказались ненужными?

Вот об этом я и думаю, сидя в Израиле в чужой квартире и прикидывая, как жить дальше. Если бы я 10 лет тому назад, отправляя дочерей в Израиль (младшая тяжело переболела), уехал с ними, то сегодня был бы здесь небедным человеком, успел бы поработать и заработать и, думаю, был бы лидером в аллергологии, как и в Украине. Но где там: я был популярен в Украине, при деле, здоров, и мысль эмигрировать ко мне не поступалась. Думал, так будет и дальше.

Три моих друга, врачи, хотя и приехали в Израиль уже после 40 лет, все же успели здесь устроиться, заработать и квартиры, и машины, и пенсию, поездить по миру, устроить детей и т.д. Так что, всем нам надо было бежать из страны, когда еще были время и силы? Не помню, чтобы в Украину перебежал хоть один врач из другой страны. Да и вообще, нигде не читал, чтобы врачи меняли страну, исключая ситуации, когда они переезжают, чтобы улучшить свои позиции.

Как-то ранее я писал, что 6 лауреатов Нобелевской премии, которые были выходцами из Украины, получили эту премию в странах, куда эмигрировали. Хорошо известна история И.И. Мечникова, и его имя широко известно в Украине. О З.А. Ваксмане я ранее писал и кое-что сделал для того, чтобы его помнили: приезжал его сын в Винницу, мы поставили памятную стелу, провели конференцию, я добился, чтобы в Виннице появилась улица его имени. Вот и все. Никто никогда не публиковал его трудов в Украине, хотя даже Россия это сделала. А его стрептомицин Украина (тогда в составе СССР) хорошо покупала, хотя,

не исключено, относилась она иначе к своим людям, могла бы и продавать. То есть на слуху в большинстве своем те, кого со временем забудут, те, кому в Украине ставят памятники, называют их именами улицы, учреждения, но только не те, кто был далек от политики, не имел власти и не боролся за нее не всегда чисто плотными методами, а хорошо делал свое профессиональное дело. Как упоминалось выше, среди выехавших из Украины, кроме 2 вышеупомянутых, и ставших знаменитыми за рубежом (что, увы, типично) лауреатами Нобелевской премии стали: Шмуэль Иосеф Агнон (1966) — в области литературы, Семен Кузнецов (Кузнец) (1971) — экономики, Роальд Гофман (1981) — в области химии и Георгий Шарпак (1992) — физики. Все они, евреи, также эмигрировали в США. Безусловно, нельзя исключить, что в какой-то мере именно пребывание в этой стране сделало для них Нобелевскую премию более доступной, однако сама необходимость выезда за рубеж для того, чтобы совершенствоваться в науке, искусстве, к большому сожалению, является типичной для бывшей царской России, потом — для СССР и теперь — для Украины.

Отмечу: ученые из Украины стремились уехать если не в дальнее, то хотя бы в ближнее зарубежье или хотя бы в Москву. Приведу имена известных ученых, которые так и не «зігріли» себе место в родной стране. Например, Сергей Виноградский (1856–1953), родившийся в Киеве, возглавлял Институт экспериментальной медицины в Петрограде, в последние годы жизни руководил агробактериологическим отделом Пастеровского института во Франции, был избран членом академий наук многих стран за важные открытия (новых бактерий, явлений хемосинтеза, биологической природы нитрификации) и новые методы исследований в области микробиологии. Его ученик Василий Омелянский (1867–1928), уроженец Полтавы, возглавлял Институт экспериментальной медицины после своего учителя. Он первым выделил анаэробы, которым было присвоено его имя, издал учебник «Основы микробиологии», выдержавший десять изданий.

С Институтом экспериментальной медицины в Петербурге связано имя и Андрея Алимова (1893–1965), уроженца села Боромля Ахтырского района Харьковской губернии. В результате исследований в Иране он определил роль клещей в передаче

возбудителя персидского возвратного тифа, начал изучение клещевых риккетсиозов в СССР, впервые описал марсельскую лихорадку в Крыму. Ряд опытов с опасной инфекцией поставил на себе. Он возглавлял кафедры эпидемиологии Военно-морской медицинской академии и военно-медицинского факультета Центрального института усовершенствования врачей в Москве, в годы войны был главным эпидемиологом Военно-морского флота и армии.

В Институте экспериментальной медицины в Петербурге работал еще один выходец из Украины — Николай Гамалея (1859–1949), уроженец Одессы. Именно ему принадлежит приоритет открытия бактериолизина и введения в практику термина «дезинсекция». Гамалея работал у Л. Пастера в Париже, создавал бактериологическую станцию в Одессе, был активным борцом с эпидемиями чумы в Одессе, холеры в Закавказье и Поволжье, сыпного тифа в Петербурге. Николай Федорович был директором Института прививок оспы им. Дженнера в Петербурге, инициатором поголовных прививок оспы, со временем — научным руководителем Центрального института эпидемиологии и микробиологии в Москве, который носит его имя.

Среди уроженцев Одессы еще два выдающихся ученых — В. Хавкин и М. Вейнберг. Владимир Хавкин (1860–1930) был основателем и директором Бактериологического института (сейчас он носит его имя) в Бомбее. Проводил опыты на себе, предложил вакцины против холеры и чумы, стал лауреатом премии Парижской академии медицинских наук. Михаил Вейнберг (1868–1940) открыл возбудителя газовой гангрены. На протяжении 40 лет работал в Пастеровском институте, с которым связано имя еще одного выходца из Украины — Ивана Савченко (1862–1932), уроженца хутора Крещатик Роменского района Сумской области. Савченко считается основателем физико-химического направления в теории фагоцитоза. Он был первым директором Казанского бактериологического института, организовал Кубанский бактериологический институт. Тем не менее в 1932 г. Ивана Григорьевича репрессировали.

Учеником И. Мечникова был также Лев Тарасевич (1868–1927), уроженец Тирасполя Херсонской губернии. В Москве он преподавал бактериологию на Высших женских курсах (впоследствии — II Московский медицинский университет). По его инициативе была создана

первая в СССР станция по контролю бактериальных препаратов (ныне — Научно-исследовательский институт им. Л. Тарасевича). Он также был основателем и директором Государственного института охраны здоровья им. Л. Пастера.

В Полтавской губернии родился также Исаак Рогозин (1900–1973). Он был начальником Главного санитарно-противоэпидемиологического управления Минздрава СССР, возглавлял кафедру эпидемиологии II Московского мединститута, а позже — кафедру микробиологии и эпидемиологии в Военно-медицинской академии им. Кирова в Ленинграде.

Лев Громашевский (1887–1980), уроженец Николаева, принимал участие в ликвидации эпидемий тифа, холеры и чумы в Маньчжурии, Саратове, Царицыне, Астрахани. В Москве был директором Центрального института эпидемиологии и микробиологии, заведующим кафедры эпидемиологии Центрального института усовершенствования врачей. В годы Великой Отечественной войны — главным эпидемиологом ряда фронтов, после войны — директором Института инфекционных заболеваний им. Мечникова АМН СССР. Кстати, в довоенные годы этот институт возглавлял также выходец из Украины — уроженец г. Глухова Черниговской губернии Степан Коршун (1868–1931).

Важный вклад в развитие науки об инфекционных заболеваниях внес и Георгий Руднев (1899–1979), родившийся в Полтаве. В Дагестанском мединституте он организовал три кафедры и руководил ими, возглавляя кафедру инфекционных заболеваний Центрального института усовершенствования врачей в Москве.

В Москве работали также А. Билибин и М. Маевский. Александр Билибин (1897–1976), уроженец г. Сурож Черниговской губернии (мы пользовались его учебником), возглавлял кафедру инфекционных заболеваний II Московского мединститута. Разработал новую классификацию кишечных заболеваний, принципы лечения дизентерии, брюшного тифа, бруцеллеза и туляремии, предложил вакцину против туляремии (вместе с Л. Хатеневым).

Уроженец Киева Михаил Маевский (1894–1977) возглавлял микробиологический отдел лаборатории биотерапии АМН СССР, был заместителем директора по научной работе Института экспериментальной и клинической онкологии (сейчас — Онкологический научный центр в Москве).

В Киеве родился также Александр Имшенецкий (1905–1976), который был директором Института микробиологии Академии наук СССР. Уроженцем Киева был и Борис Лапин (1921–1994), директор Института экспериментальной патологии и терапии АМН СССР.

Профессором вирусологии Техасского университета был уроженец Тернополя Леонтий-Людомир Дмоховский (1909–1981). В Онкологическом институте в Хьюстоне он был первым, кто, используя электронный микроскоп, доказал присутствие ви-

русов в раковых опухолях у мышей (1953 г.), а потом выявил их в опухолях человека.

В области вирусологии работал и Виктор Жданов (1914–1986), уроженец с. Штепино Бахмутского района Екатеринославской губернии (сейчас — Днепропетровская область). Его план ликвидации оспы был принят ВОЗ. В 1958 г. Жданов был директором Института вирусологии АМН СССР.

Уроженец с. Тудорковичи (Западная Украина) Иван Кохан (родился в 1923 г.) был сначала профессором иммунологии Университета Майами,



а впоследствии — профессором и главой Микробиологического и иммунологического департамента в Медицинской школе при университете в Дайтоне (штат Огайо). Он написал (на украинском языке) учебник по иммунологии для университетов в Украине, рекомендованный и утвержденный МЗ Украины и изданный в 1994 г.

Я, безусловно, не примазываюсь к вышеприведенным незаурядным людям. Но почему им не жилось в Украине? С другой стороны, а сколько бы выехало людей, в том числе значимых, если бы легко можно было в прошлые годы выехать из Союза? Когда фильм «Москва слезам не верит» наградили «Оскаром», главному режиссеру В. Меньшову даже не позволили выехать на вручение премии. А Пастернак! Ежегодно в период с 1946 по 1950 год, а также в 1957 году Пастернак выдвигался на соискание Нобелевской премии по литературе. В 1958 году его кандидатура была предложена прошлым лауреатом Альбером Камю, и 23 октября Пастернак стал вторым

писателем из России (после И.А. Бунина), удостоенным этой награды. Уже в день присуждения премии (23 октября 1958 года) по инициативе М.А. Суслова Президиум ЦК КПСС принял постановление «О клеветническом романе Б. Пастернака», которое признало решение Нобелевского комитета очередной попыткой втягивания в холодную войну. Присуждение премии привело к травле Пастернака в советской печати, исключению его из Союза писателей СССР, оскорблениям в его адрес со страниц советских газет, на собраниях трудящихся.

Вспомните, какая эпопея была с отъездом евреев на историческую родину. А ведь это цивилизованный мир крепко надавил на СССР, в результате чего миллионы евреев сорвались с насиженных мест. А разве только евреи хотели уехать? Давайте вспомним великого И.И. Сикорско-

мне трижды поступали приглашения работать в разных НИИ Киева, но как-то не сложилось. И я, признаться, и не жалею.

Так что же, друзья? Что я посоветую, что передам троим моим внукам? Правда, все они живут не в Украине (ребята — в США, девочка — в Израиле). Получается, что мой опыт непригоден? На Всемирном экономическом форуме в Давосе израильский ученый, философ Юваль Ной Харари сказал, что сейчас люди сталкиваются с более страшным понятием, чем эксплуатация, — со своей ненужностью. Новые профессии появятся. Вопрос в том, смогут ли люди себя «переизобрести», чтобы занять эти вакансии. И переизобретать себя придется каждые 10 лет, так как мы переживаем не одну технологическую революцию, а целый каскад. Одно дело — переизобретать себя в 20 лет, но меняться дальше, в 30, 40, 50 лет, очень тяжело. Лучший совет, который он мог бы дать, — вкладывайтесь в собственную приспособляемость. Все это очень мудро, но внукам посоветовать такое — ждать, наблюдать и приспособляться, когда вокруг бурлит жизнь, невозможно. Нужно будет, конечно, что-то решать, и мой опыт тут, увы, малопригоден.

А может, проанализировать, как пришли к своим миллиардам Коломойский, Пинчук, Фирташ и некоторые другие, которые не только обогатились, но и влияют на политику страны? Но это, безусловно, не наше, и я уверен, что мои внуки не пойдут по такому пути. Как и не пойдут по пути политиканов, разбогатевших на

обмане народа. В Украине им несть числа. В общем, молодые на распутье: «Направо пойдешь...» Как в сказке, только реальный выбор у них скоро. Можно, конечно, подумать, что я умничаю, что в жизни все гораздо проще. Да, внуки моего брата, тоже профессора, не пошли в медицину: мальчик — айтишник, девочка учится на экономиста за рубежом. То есть династии у нас не получается, хотя мои дочери все-таки стали врачами.

Все, что я написал, достаточно серьезно, и эпидемия ковида, безусловно, стала катализатором изменений в жизни не только человечества, но и каждого человека вообще. Ныне я далеко от Украины, но в Израиле, где я сейчас живу, сотни тысяч людей навсегда потеряли и работу, и, возможно, будущее. Артисты, продавцы, экскурсоводы, представители туристической отрасли и многие другие, к сожалению, остались у разбитого корыта, и если они хотят выжить, им придется переучиваться. А это очень непросто. Но и абсолютно всем придется адаптироваться к сложившимся реалиям, даже старикам. Так где те правильные дороги, по которым следует пойти? Я, к сожалению, этого не знаю.

Продолжение следует ■

ПОДПИСКА — 2021

С ЛЮБОВЬЮ
К ВРАЧАМ,
С ЗАБОТОЙ
О ПАЦИЕНТАХ

ЗАСЛАВСКИЙ®
Издательский дом



ЛЮБИМАЯ ГАЗЕТА ВРАЧЕЙ УКРАИНЫ



Тематичні номери
газети
«Новини медицини та фармації»:

- Гастроентерологія. Проктологія
- Кардіологія. Ревматологія
- Неврологія. Нейрохірургія. Психіатрія
- Оториноларингологія. Пульмонологія. Алергологія
- Репродуктологія. Акушерство. Гінекологія. Урологія

Газета «Новости медицины и фармации» — надежный источник научной информации для врачей различных специальностей. В газете оперативно публикуются все нормативные акты МЗ Украины, утвержденные стандарты и протоколы лечения, международные и отечественные рекомендации по лечению и диагностике различных заболеваний.



ШЕФ-РЕДАКТОР
ЗАСЛАВСКИЙ
Александр Юрьевич



ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР
БРАНДИС
Татьяна Яковлевна



ЗАМ. ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА
КУПРИНЕНКО
Наталья Васильевна



ЗАМ. ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА
ТЛУСТОВА
Татьяна Владимировна

23 года
безупречной
работы
в Украине



Тираж 50 000 экз.

В 2019 году вышел
700-й номер газеты

ПОДПИСНОЙ ИНДЕКС
21742

Индексируется
в международных
научометрических
и специализированных базах

Science Index * Google Scholar



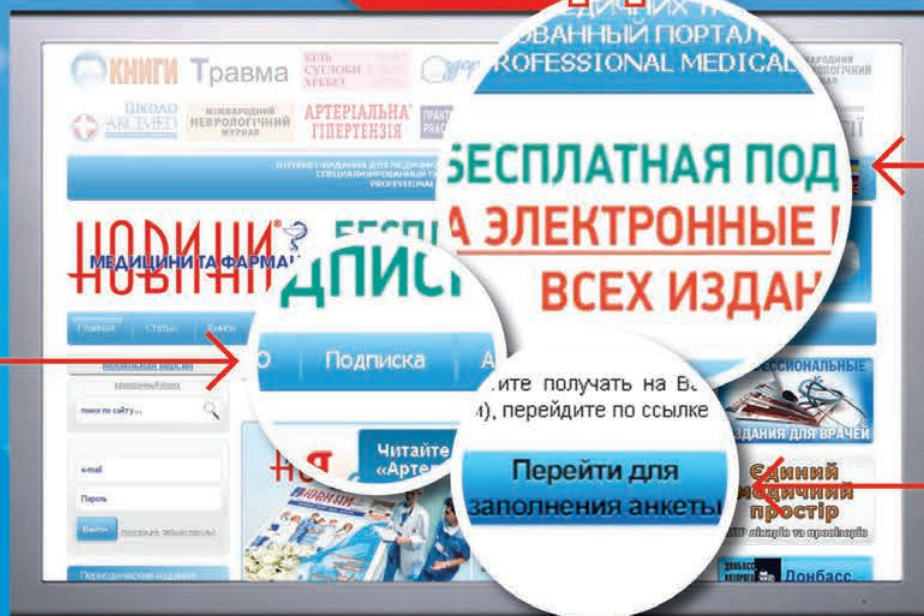
Лауреат
международного
академического
рейтинга популярности
«Золотая фортуна».

Лидер рейтинга мнений
терапевтов и семейных
врачей Украины

УВАЖАЕМЫЙ ЧИТАТЕЛЬ! ИД «ЗАСЛАВСКИЙ» ПРЕДЛАГАЕТ ВАМ БЕСПЛАТНУЮ ПОДПИСКУ НА ЭЛЕКТРОННЫЕ ВЕРСИИ ВСЕХ НАШИХ ИЗДАНИЙ.

1

На сайте
www.mif-ua.com
находим раздел
«Подписка»



2

Нажимаем
на кнопку
«**Бесплатная
подписка
на электронные
издания**»

3

Заполняем
анкету.
**ПОЗДРАВЛЯЕМ!
ВЫ ПОДПИСАНЫ!**
На Ваш электронный
адрес будут
приходить
электронные версии
изданий.

ПОДПИСКА — 2021

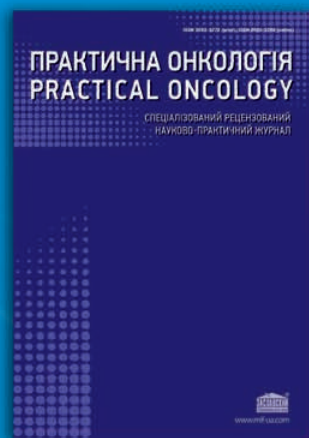
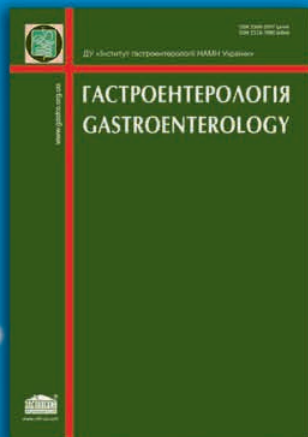
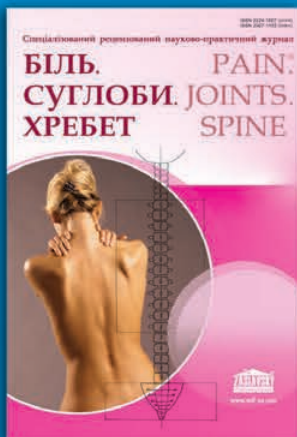
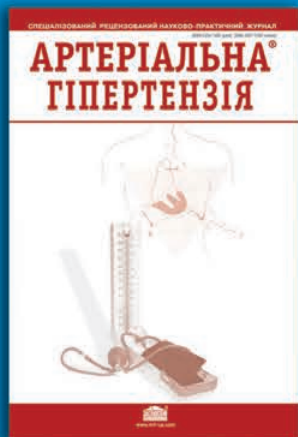
С ЛЮБОВЬЮ
К ВРАЧАМ,
С ЗАБОТОЙ
О ПАЦИЕНТАХ

ЗАСЛАВСКИЙ
Издательский дом



ПРОФЕССИОНАЛЬНЫЕ ИЗДАНИЯ ДЛЯ ВРАЧЕЙ

ВКЛЮЧЕНЫ В НАУКОМЕТРИЧЕСКИЕ И СПЕЦИАЛИЗИРОВАННЫЕ БАЗЫ ДАННЫХ: НБУ им. В.И. Вернадского, «Україна наукова», «Наукова періодика України», Ulrichsweb Global Serials Directory, CrossRef, WorldCat, Google Scholar, Science Index, «КиберЛенинка», Directory of Research Journals Indexing (DRJI), Academic Resource Index (Research Bible), Universal Impact Factor, General Impact Factor.



РЕДАКЦИОННАЯ ПОДПИСКА НА ПЕРИОДИЧЕСКИЕ ИЗДАНИЯ НА 2021 ГОД

БЛАНК ЗАКАЗА И СЧЕТ-ФАКТУРА

Постачальник ФОП Заславський О.Ю.
ІНН 2425700491, тел. +38 (044) 223-27-42
Р/р UA553209840000026005210142568 в АТ «ПРОКРЕДИТ БАНК», м. Київ
МФО 320984
Є платником єдиного податку 3-ї групи за ставкою 5 %
Адреса: 04107, м. Київ, а/с № 74

Одержувач Адреса: _____
тел.: _____

Замовлення Без замовлення

Рахунок-фактура № 0000 _____

від «__» _____ р.

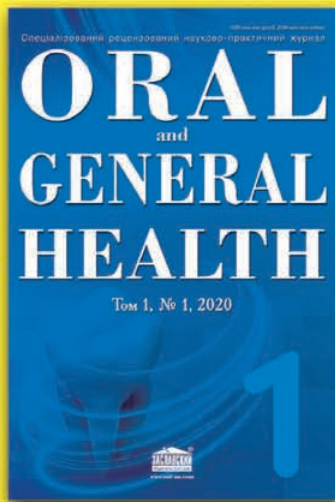
№	НАЙМЕНУВАННЯ	ОБ'ЄМ	СУМА БЕЗ ПДВ
1	Газета «Новини медицини та фармації» ☐	16 номерів	1680,00
Тематичні номери газети «Новини медицини та фармації» на 2021 рік			
2	Гастроентерологія. Проктологія ☐	6 номерів	900,00
3	Кардіологія. Ревматологія ☐	6 номерів	900,00
4	Неврологія. Нейрохірургія. Психіатрія ☐	6 номерів	900,00
5	Оториноларингологія. Пульмонологія. Алергологія ☐	6 номерів	900,00
6	Репродуктологія. Акушерство. Гінекологія. Урологія ☐	6 номерів	900,00
Журнали			
7	Журнал «Oral and General Health» ☐	4 номери	600,00
8	Журнал «Актуальна інфектологія» ☐	6 номерів	900,00
9	Журнал «Артеріальна гіпертензія» ☐	6 номерів	900,00
10	Журнал «Архів офтальмології України» ☐	3 номери	450,00
11	Журнал «Біль. Суглоби. Хребет» ☐	4 номери	600,00
12	Журнал «Гастроентерологія» ☐	4 номери	600,00
13	Журнал для педіатрів «Здоров'я дитини» ☐	8 номерів	1200,00
14	Журнал «Медицина невідкладних станів» ☐	8 номерів	1200,00
15	«Міжнародний неврологічний журнал» ☐	8 номерів	1200,00
16	«Міжнародний ендокринологічний журнал» ☐	8 номерів	1200,00
17	Журнал «Нирки» ☐	4 номери	600,00
18	Журнал «Травма» ☐	6 номерів	900,00
19	Журнал «Практична онкологія» ☐	4 номери	600,00
Всього на суму:			Без ПДВ
Без ПДВ			Всього:

Виписав (ла):



Заславський О.Ю.

Вышел
ПЕРВЫЙ
НОМЕР
нового
журнала
по проблемам
стоматологии
и комор-
бидных
состояний



NEW

Кждому подписчику печатной версии газеты на 2021 год
ДАРИМ СЕРТИФИКАТ магазина «Буквамед» с 7% скидкой
и **ТРИ КНИГИ** на выбор из серии «СІМЕЙНА МЕДИЦИНА»



Мы рады видеть Вас среди подписчиков
Издательского дома «Заславский» в 2021 году.
Надеемся, что все наши издания, которые Вы получите,
будут Вам полезны и интересны. Ждем Вас!

Пишите нам:
Заславский А.Ю.,
а/я № 74, г. Киев, Украина, 04107.



ПАМ'ЯТИ МИХАИЛА ЖВАНЕЦЬКОГО



6 ноября от нас ушел великий человек — Михаил Жванецкий... Ему было 86 лет. Мы все осиротели. Не будет больше изумительных миниатюр, неповторимого юмора. И мы не помчимся к экрану телевизора, услышав только одно имя: Жванецкий. Его смех порой был смехом сквозь слезы: да, человек смертен, да, мир несовершенен, поделаться с этим ничего нельзя. Но с нами останутся книги, рассказы, аудио- и видеозаписи. Останется негасимый свет, даримый публике при всех его выступлениях.

ЗНАМЕНИТЫЙ ОДЕССИТ

Он родился в городе у моря 6 марта 1934 года в семье врачей. По его собственным словам, «и не знал, что можно печататься и выступать». Окончил институт инженеров морского флота и семь лет работал в одесском порту механиком по кранам.

В годы «оттепели» страна не сделалась свободной, но перестала быть угрюмой. То было время взрывного расцвета юмора: в кино, на эстраде, в молодежных театрах миниатюр, ставших предтечей КВН, в стенгазетах.

Еще во время учебы Жванецкий начал писать миниатюры и монологи и создал самодеятельный театр «Парнас-2». Там же выступали его будущие многолетние партнеры Роман Карцев и Виктор Ильченко.

В 1963 году во время гастролей в Одессе Ленинградского театра миниатюр молодой автор представился его руководителю Аркадию Райкину, который взял его произведения в свой репертуар, а спустя несколько месяцев пригласил в театр завлитом.

Сотрудничество двух выдающихся людей продолжалось шесть лет. При этом народ не знал ни того, что многие бывшие у всех на слуху тексты, в том числе «Авас», «В греческом зале», «Век техники», созданы Жванецким, ни вообще имени последнего.

Таково было условие Райкина. Великий артист не опускался до присвоения чужого труда, а просто обходил вопрос молчанием. Публика же знала «миниатюры Райкина» и в дальнейшем не углублялась.

«Наступил момент, когда подобное положение Жванецкому показалось обидным. Когда он входил в троллейбус и слышал реплики собственного сочинения, ему хотелось обратить внимание пассажиров на то, что автор-то вот он», — признался Райкин в мемуарах, но поведения не изменил.

Впоследствии Райкин и Жванецкий отдавали должное друг другу, но в воспоминаниях и высказываниях обоих сквозила не высказанная публично обида.

ПОСЛЕ РАЙКИНА

Довольно скоро друзья стали спрашивать Жванецкого, почему бы ему не начать самостоятельную карьеру. Мешал, по его словам, недостаток уверенности.

В 1970 году Жванецкий, Карцев и Ильченко ушли от Райкина в Одесскую филармонию, где быстро прославились в качестве, как говорили тогда, артистов разговорного жанра.

Жванецкий стал проводить все больше времени в Москве и в 1983 году перебрался туда окончательно, основав собственный театр миниатюр, который возглавлял до конца жизни.

Во время перестройки он включился своим творчеством в политику, и не было сомнений, на чьей стороне его симпатии. Говорили, что вклад Жванецкого в развенчание «совка» не меньше вклада самого Горбачева.

В 1990-х годах он несколько сбавил обороты, замечая, что охотников высмеивать новую российскую власть и без него довольно, а восхвалять и поддакивать он не умеет.

ДЕЖУРНЫЙ ПО СТРАНЕ

В одном из интервью писатель сказал, что в современности ему больше всего нравятся «неограниченные возможности и разнообразие — после того унылого однообразия, в котором мы жили...»

Прощальным выходом писателя стало большое выступление в честь его 85-летия в Московском концертном зале имени Чайковского.

В октябре 2020 года он объявил, что больше не станет появляться перед публикой. «Стареть нужно дома», — сказал журналистам от имени Жванецкого его представитель.

Михаил Жванецкий был народным артистом Украины, кавалером ордена «За заслуги перед Отечеством» IV и III степени, почетным гражданином Одессы и президентом Всемирного клуба одесситов. В 2009 году власти города переименовали бывший Комсомольский бульвар в бульвар Жванецкого.

Президент Украины Владимир Зеленский написал в «Твиттере»: «Как говорил Михаил Жванецкий, ничего страшного, если над тобой смеются. Значительно хуже, когда над тобой плачут. Сегодня такой горький день. Соболезнования всем, кто его любил и знал. Я — среди пылких поклонников силы мысли Михаила Михайловича. Его сатира стала для многих мудростью».

Жванецкого отличало великолепное чувство языка. Он умел играть словами, ставить их в неожиданные сочетания и выворачивать наизнанку: «Лучше с любовью заниматься трудом, чем с трудом заниматься любовью». Или сказать совершенно обычную фразу, а после секундной паузы добавить нечто, от чего зал взрывался хохотом: «Крейсер под моим командованием не войдет в нейтральные воды. Из своих не выйдет».

До Жванецкого бытовало мнение, что писать хорошие тексты и представлять их на сцене — разные профессии. Его предшественник и учитель, великий Аркадий Райкин, был актером: играл, переодевался, перевоплощался.

Единственным инструментом Жванецкого было слово. Когда требовалось дать ему определение, неизменно и совершенно справедливо говорили: «Писатель Михаил Жванецкий».

Он не актерствовал подчеркнуто и нарочито и доказал, что это необязательно. Просто выходил с кожаным портфелем, доставал листки формата А4 и читал ровным голосом, а публика стонала от восторга.

Миниатюры Жванецкого несли глубокую житейскую мудрость и, как ни странно, неизбывную печаль. Он был философом: человек смертен, мир несовершенен, поделаться с этим ничего нельзя, остается только относиться ко всему с юмором.

Достаточно вспомнить знаменитое: «Я не стал этим и не стал тем. Ничего не получу в смокинге, в прожекторах, в Каннах. Времени уже не хватит».

ДЕФИЦИТ

На раннем этапе своего творчества Жванецкий не выходил на эстраду, а писал миниатюры и монологи для Аркадия Райкина. Многие из них мгновенно становились хитами и, что называется, шли в народ. Одной из таких миниатюр, которую позднее Жванецкий нередко зачитывал и сам, стал «Дефицит».

«— Здравствуй, дорогой! Заходи ко мне вечером.

— Зачем?

— Заходи — увидишь!

Ты приходишь ко мне, я через завсклада, через директора магазина, через товароведа, через заднее крыльцо достал дефицит! Слушай, ни у кого нет — у меня есть! Ты попро-

бовал — речи лишился! Вкус специфический! Ты меня уважаешь. Я тебя уважаю. Мы с тобой уважаемые люди».

Я ВИДЕЛ РАКОВ

Еще один знаменитый монолог, написанный Жванецким для Романа Карцева, посвящен мучительному выбору. При этом выбирать герою особо не из чего.

«Я вчера видел раков по пять рублей. Но больших. Но по пять рублей... Правда, большие... но по пять рублей... но очень большие... хотя и по пять... но очень большие... правда, и по пять рублей... но зато большие... хотя по пять, но большие... а сегодня были по три, но маленькие, но по три... но маленькие... зато по три...»

КОНСЕРВАТОРИЯ

Одна из самых коротких миниатюр Жванецкого (всего четыре абзаца текста) напоминает, скорее, расширенный трагикомичный афоризм.

«Консерватория, аспирантура, мошенничество, афера, суд, Сибирь.

Консерватория, частные уроки, еще одни частные уроки, зубные протезы, золото, мелик, суд, Сибирь.

Консерватория, концертмейстерство, торговый техникум, зав. производством, икра, крабы, валюта, золото, суд, Сибирь.

Может, что-то в консерватории подправить?»

ДЕВУШКА И ДЕДУШКА

В 2015 году на церемонии вручения телевизионной премии «ТЭФИ» Жванецкий прочитал монолог «Девушка и дедушка», в котором юная сотрудница телеканала инструктирует опытного юмориста, как нужно шутить на российском телевидении. Скандальное выступление сатирика не понравилось руководителям федеральных телеканалов и было вырезано из телетрансляции.

«Дед: Ну, что-то же должно остаться у людей.

Девушка: Ты что, про деньги, что ль, дед? Рано тебе о деньгах, рано ты о деньгах заговорил. Дашь рейтинг — получишь. И поменьше намеков, дед. Расхатывать намеками мы тебе не дадим. Ты посмотри на себя: носки разные, а намекаешь. Один намек — и тебя нет. Это телевидение, мы вверх работаем, дедуля. Ну как тебе сказать, чтоб ты понял? Мы вызываем эхо. Сказали и ждем. Приходит эхо уже исправленное и дополненное.

Дед: Так ты, дочка, эхолот?

Девушка: Дед, мною с тобой говорит канал, понял, старый хрыч? Еще раз пошутить, вылетит вместе с талантом, намеком в разных ботинках и одним носком. Каналов много, а эхо у нас одно».



О СЧАСТЬЕ...

Я так стар и спокоен... что желаю вам счастья. Счастье — случай. Говорю как очевидец, как прагматик. Счастье, если тебе приносят ужин, а ты не можешь оторваться. Счастье, когда ты выдумываешь и углубляешься, а оно идет, идет, и чувствуешь, что идет. Такой день с утра, за что бы ты ни взялся. И вокруг деревья, и солнце, и пахнет воздух, и скрипит снег, а ты тепло одет. Или в дождь, когда ты в плаще на улице и льет, а ты стоишь. И счастье — это человек. И путешествие не путешествие, и Африка не Африка, если его нет. А один маленький, нежный, невозможный.

Как мучительно счастливо, как больно и отчаянно, какие слезы от немоги выразить ему. Ты только смотришь на него... Твои глаза как два прожектора. Ты светишься, ты светишься.

Она существует. Эта мучительная борьба нервов. Эта тревога рядом и боль вдали. Это мучение, так мало похожее на радость. И рождается между сердцем и дыханием.

И только потом, когда спадет высокая температура, ты поймешь, что это было.

А этот маленький и нежный, весь твой, ребенок или женщина. Он приходит и занимает весь дом, всю душу. С ним идешь и удивляешься. С ним впервые видишь и рассматриваешь книги и травинки и начинаешь понимать кошек и собак, чувствуешь добрые руки угрюмого человека и говоришь, говоришь, говоришь, стены переходят в улицу, улица в лес, а ты говоришь, как будто никогда этого не делал. Пропадает стеснительность, исчезают корявые слова, и ты говоришь, говоришь, говоришь...

А СМЕРТИ НЕТ

Зачем бояться смерти?

Великие все умерли — и ничего!..

Благодаря им и жизнь есть.

Ну, если, наконец, подумать.

Они же умерли.

Вот это все написали, оставили и ушли.

Их уже нет.

И ничего...

И не горюют.

Чего ж переживать, когда такие люди, в сто раз умнее, в тысячу талантливее, красивее, трудолюбивее — покойники.

И вроде бы ничуть об этом не жалеют.

Разве они стремятся сюда?..

Вот в это, извините, время?..

Вот к этим, извините, людям.

Вот в эту, извините, жизнь.

Кому сегодня это нужно?

И им сюда не надо...

И нам отсюда не попасть туда.

И как легко читаешь их с восторгом.

Уже вся ночь... Еще чуть-чуть, еще чуть-чуть...

И вдруг...

Господи, так он же умер! Кто написал.

А спасти?

Теперь-то, может быть, спасли бы...

А надо?

Чтоб он еще что-то сказал?

Он бы не захотел.

В такое время или умереть, или молчать.

Вот что случилось.

Они уже прошли через вот это, о чем я.

Вот почему они так зазвучали.

И музыка, и краски, и слова.

Через эту смерть пройди — и ты в порядке.

И сразу как все просто.

И нынешние, и молодежь, все начинающая и начинающая и дышащая возбуждением.

Да ладно вам!

Вот инструментом...

Вот стол...

Садитесь!

Ты весь в очках, в компьютерах, в парнях.

Подумаешь, секреты...

Через смерть пройдешь, и все поймешь, и все узнаешь, и все не страшно, и ты поймешь и ахнешь.

Так все же умерли — и ничего. Живут!

А смерть — так просто перерыв!

Браво, Маэстро! Вечная память! ■

BERLIN-CHEMIE
MENARINI



СЕРІЯ «СІМЕЙНА МЕДИЦИНА»

Інститут сімейної медицини Національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л. Шупика спільно з Видавничим домом «Заславський» вперше в Україні започаткував проект — серію навчальних посібників «Сімейна медицина», за загальною редакцією академіка НАМН України, професора Ю.В. Вороненка, професора О.Г. Шекери та завідувачів кафедр Національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, за актуальними напрямками сімейної медицини. Підготовкою матеріалів кожного навчального посібника займаються кращі фахівці післядипломної освіти України. Посібники рекомендовані до друку вченою радою Національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л. Шупика та Центральним методичним кабінетом з вищої медичної освіти МОЗ України.

В РАМКАХ СЕРІЇ «СІМЕЙНА МЕДИЦИНА» ВЖЕ ВИЙШЛИ У СВІТ ТАКІ КНИГИ:

- Актуальні питання **педіатрії** у практиці сімейного лікаря.
- Актуальні питання **нервових хвороб** у практиці сімейного лікаря.
- Актуальні питання **нефрології** у практиці сімейного лікаря.
- Актуальні питання **геронтології та геріатрії** у практиці сімейного лікаря.
- Актуальні питання **медицини невідкладних станів** у практиці сімейного лікаря.
- Актуальні питання **фтизіатрії** у практиці сімейного лікаря.
- Актуальні питання **алергології** у практиці сімейного лікаря.
- Актуальні питання **акушерства** у практиці сімейного лікаря.
- Актуальні питання **паліативної та хоспісної допомоги** у практиці сімейного лікаря.
- Актуальні питання **радіаційної медицини** у практиці сімейного лікаря.
- Актуальні питання **медицини катастроф** у практиці сімейного лікаря.
- Актуальні питання **серцево-судинних хвороб** у практиці сімейного лікаря.
- Актуальні питання **внутрішніх хвороб** у практиці сімейного лікаря.
- Актуальні питання **психіатрії** у практиці сімейного лікаря.
- Актуальні питання **офтальмології** у практиці сімейного лікаря.
- Актуальні питання **ендокринології** у практиці сімейного лікаря.

Для замовлення книг цієї серії звертайтеся у фірмовий магазин медичної книги



КИЇВ, вул. Дорогожицька, 9, НМАПО ім. П. Л. Шупика, тел.: +38 (044) 353-72-45, +38 (099) 095-24-94, +38 (098) 761-70-10

Також можна замовити книги в інтернет-магазині «Буквамед»

www.bookvamed.com.ua

або за телефонами: +38 (044) 223-27-42, +38 (067) 325-10-26, або написати нам на e-mail: info@mif-ua.com.

ЗМІСТ

МЕДИЦИНА
СЬГОДНІ

Протромбіназа-індуцирований клоттинговий тест як новий метод для моніторингу антикоагулянтів	3
Ренгалін — нові можливості в регуляції впливу на кашльовий синдром в амбулаторній практиці	8



NOVINИ

Україна упростит реєстрацію вакцин проти COVID-19 і договаривається о локалізації виробництва препарату від AstraZeneca	5
Україна вошла в список країн-кандидатів для проведення клінічних випробувань вакцини проти COVID-19 від J&J	5
Склався перше засідання громадського ради при Госслеслужбі	5
Уряд розширив перелік фармацевтичних і медичних товарів, які не підлягають НДЗ в час епідемії COVID-19	5
Парламент не підтримав пропозицію про звільнення від відповідальності за відпуск ліків без рецепта	5
Український завод відновлює виробництво кисню	5
Нові дані про патогенез псоріатичного артриту	15
Дієта без глютену полегшує симптоми ревматоїдного артриту	15
Лікування меліттином викликає апоптоз і аутофагію фібробластоподібних синівіоцитів у пацієнтів з ревматоїдним артритом	15
Вчені зробили відкриття в дослідженні ревматоїдного артриту	15
Ревматоїдний артрит збільшує ризик розвитку діабету	15
Чи корисний аспірин при COVID-19, якщо перевіряти в дослідженні RECOVERY	20
Вчені назвали найкращі ліки від болю	20



NOVINИ МОЗ

МОЗ України та ВООЗ підписали Договір про співпрацю	6
Максим Степанов: «Кожна людина несе особисту відповідальність за розповсюдження коронавірусу»	6
Під головуванням Максима Степанова відбулася масштабна онлайн-нарада з регіонами з питань подолання COVID-19	6
Будівництво молекулярно-генетичної лабораторії Національного інституту раку буде завершено у 2021 році	6



ДАЙДЖЕСТ

Кишкова мікробіота відкриває нові перспективи для лікування целіакії	13
Чи отримає ваша дитина достатньо «сонячного» вітаміну?	13
Зелений чай, кави і ризик смерті при цукровому діабеті 2-го типу	13
Реклама мережевих ресторанів пов'язана зі збільшенням ваги у дорослих	14
Рекомендації щодо харчування під час карантину, зумовленого COVID-19	14

DOVIDNIK
FAKIVCA

Імунозалежні побічні ефекти, асоційовані з імунотерапією раку	16
---	----

ПРОТРОМБИНАЗА-ИНДУЦИРОВАННЫЙ КЛОТТИНГОВЫЙ ТЕСТ КАК НОВЫЙ МЕТОД ДЛЯ МОНИТОРИНГА АНТИКОАГУЛЯНТОВ



МЕЛЬНИК А.А., к.б.н.,

руководитель проекта специализированного медицинского центра «Оптим-фарм», г. Киев, Украина

Антикоагулянты немедленного действия, такие как гепарины и прямые ингибиторы тромбина, являются одними из наиболее часто применяемых лекарственных препаратов в любой области медицины (1–3). Общий механизм их действия заключается в ингибировании активированного фактора X (FXa) и/или фактора II (FIIa). Эти препараты выводятся из организма путем метаболических процессов, через почки или печень. Различные факторы (возраст, ожирение), а также сопутствующие заболевания (заболевание почек) могут влиять на фармакодинамику и фармакокинетику антикоагулянтов (4–7). Имеются данные о передозировке данных препаратов и их накоплении в организме, что приводит к осложнениям в виде кровотечения у пациентов (8, 9). Вопрос мониторинга для подбора индивидуальной терапии и, соответственно, безопасности обсуждается уже в течение нескольких десятилетий (10). Низкомолекулярные гепарины (НМГ) и фондапаринкус проявляют свою основную антикоагулянтную активность путем ингибирования FXa антитромбином. Обычные тесты для анализа свертывания, такие как активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ), протромбиновое время (ПВ) и тромбиновое время (ТВ), недостаточно чувствительны для мониторинга НМГ в клинически применяемых концентрациях. В связи с этим в лабораторную практику были внедрены две группы специализированных тестов.

1. АМИДОЛИТИЧЕСКИЕ ТЕСТЫ [14]

Гепарины значительно усиливают инактивацию фактора Ха и тромбина антитромбином III (АТ III). При инкубации плазмы, содержащей гепарин, с очищенным фактором Ха часть последнего инактивируется. Остаточная активность фактора Ха определяется по степени гидролиза хромогенного субстрата. Регистрируют изменение оптической плотности на фотометре при длине волны 405 нм. В зависимости от варианта методики выделяют кинетический и 2-точечный методы определения остаточной активности фактора Ха.

Гепарин (образец)

FXa + АТ III (избыток) → [FXa – АТ III] + FXa (остаток).

FXa (остаток)

Хромогенный субстрат → трипептид + краситель.

Фактор Ха добавляется к разбавленному образцу, а специфические пептидные субстраты применяются для определения остаточной (не ингибированной) части добавленного FXa.

2. КЛОТТИНГОВЫЕ
(ИЛИ ТАК НАЗЫВАЕМЫЕ
ХРОНОМЕТРИЧЕСКИЕ) ТЕСТЫ [15]

Фактор Ха вместе с фосфолипидами и хлоридом кальция используется для запуска свертывания.

В литературе уже давно обсуждается вопрос о том, необходимо ли контролировать активность анти-Ха для НМГ [16–19]. Все авторы согласны с тем, что лабораторный мониторинг должен проводиться в особых случаях, а именно у пациентов с заболеванием почек, ожирением или недостаточным весом, а также у детей. Однако большинство авторов высказались критически относительно ограниченной предсказуемости результатов хромогенных или клоттинговых тестов в отношении эффективности (анти-тромботический потенциал) и безопасности (риск кровотечений) исследуемых препаратов.

Нефракционированный гепарин (НФГ) требует мониторинга дозирования из-за его изменчивой фармакокинетики и фармакодинамики [20]. Обычно его контролируют с помощью АЧТВ или активированного времени свертывания (АВС). Результаты анализов зависят от

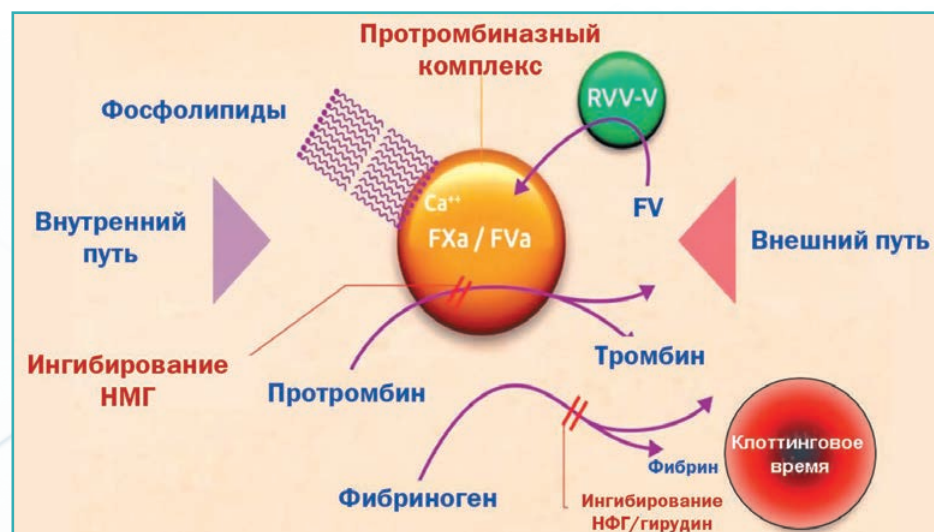


Рисунок 1. Принцип теста PiCT

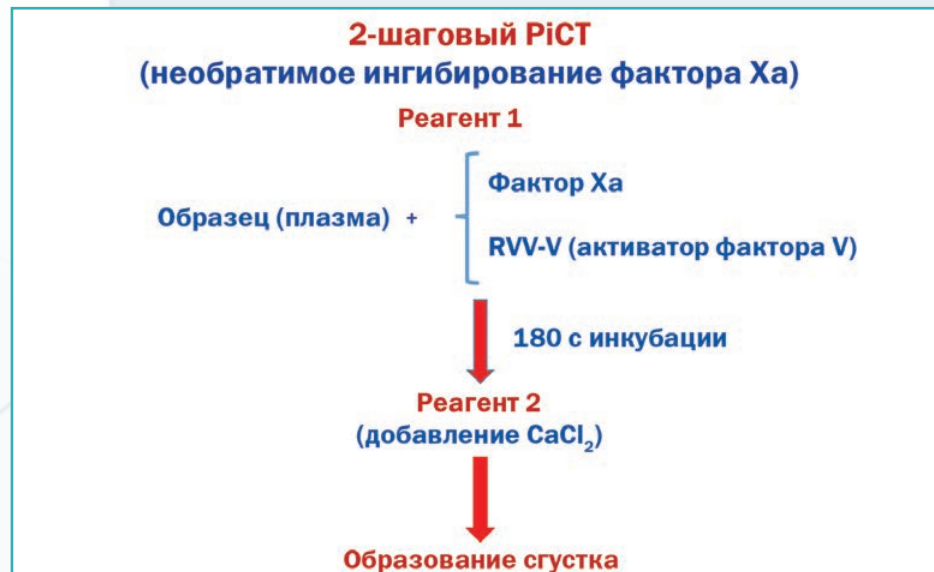


Рисунок 2. Схема проведения теста PiCT

используемых анализаторов и реагентов [21, 22]. Целевые диапазоны АЧТВ (1,5–2,5-кратное увеличение) могут быть связаны с реагентом, используемым в лаборатории. Прямые ингибиторы тромбина (ПИТ) обычно контролируются с помощью АЧТВ. Однако с повышением уровней ПИТ активированное частичное тромбопластиновое время не увеличивается должным образом. Поэтому для оценки ПИТ были разработаны амидолитические методы (анти-Па активность) и экариновое время свертывания. К сожалению, их рутинное использование в повседневной практике остается ограниченным.

ТЕСТ РІСТ (ПРОТРОМБИНАЗА-ИНДУЦИРОВАННОЕ КЛОТТИНГОВОЕ ВРЕМЯ)

Тест РіСТ (Pentapharm, Базель, Швейцария) является новым чувствительным методом для мониторинга и оценки действия НФГ, НМГ, фондапаринкуса и ПИТ. До настоящего времени в русскоязычной литературе не были опубликованы данные относительно подробной оценки его компонентов и возможности применения.

Принцип метода

РіСТ — это тест на антикоагулянты, который чувствителен к анти-Ха и анти-Па агентам. Он основан на комбинации фосфолипидов, хлорида кальция и двух очищенных белков: FXa и специфического активатора FV из яда гадюки *Daboia russelli* (RVV-V) (рис. 1).

В исследуемый образец, содержащий плазму, добавляется реагент R1, содержащий комбинацию определенного количества FXa, фосфолипидов и RVV-V. При измерении не прямых ингибиторов FXa и в случае ингибиторов тромбина (прямых и не прямых) период инкубации составляет 180 с. В течение фазы инкубации RVV-V активирует FV в образце, что обеспечивает немедленное образование протромбиназного комплекса после рекальцификации без необходимости активации FV посредством эндогенных реакций обратной связи, опосредованных тромбином. Протромбиназный комплекс превращает протромбин в тромбин. Как только образуется свободный тромбин, в образце определяется ступок и регистрируется время его образования. Процедура проведения теста является довольно простой в исполнении и напоминает метод определения АЧТВ (рис. 2).

Интерпретация результатов теста РіСТ

В табл. 1 представлены ожидаемые значения времени свертывания в секундах для пациентов, не получавших антикоагулянтную терапию (нормальная область), и для пациентов, получавших различные антикоагулянты. Время свертывания было измерено в рамках многоцентрового исследования с использованием различных анализаторов (STA®-C, STA®-R, KC-10™).

На рис. 3 показаны типичные диаграммы результатов серии разбавлений в клиническом диапазоне для фондапаринкуса, данапароида, аргатробана, гирудина и ривароксабана.

Ограничения теста РіСТ

Дефицит большинства факторов не влияет на определение антикоагулянтной активности. В образцах пациентов с дефицитом антитромбина проявляется снижение антикоагулянтной активности, поэтому время свертывания в образцах с известной концентрацией антикоагулянта ниже, чем ожидается. В образцах с высоким дефицитом фактора V, протромбина и/или фибриногена (ниже 25 % от нормального уровня) время свертывания

Таблица 1. Диапазоны значений в норме и у пациентов на антикоагулянтной терапии при выполнении теста РіСТ

Группа пациентов	Время свертывания (с)		
	Медиана	Квартиль 1–3	95% область
Нормальная область	25,3	21,8–27,1	19,2–30,6
НФГ	92,9	77,5–109,7	30,8–143,3
Профилактическая доза НМГ	62,8	45,8–73,2	29,4–110,7
Терапевтическая доза НМГ	114,4	89,6–136,7	57,3–300,1
Фондапаринкус	61,9	53,8–68,2	50,2–86,4
Данапароид	90,1	65,1–116,8	46,8–144,6

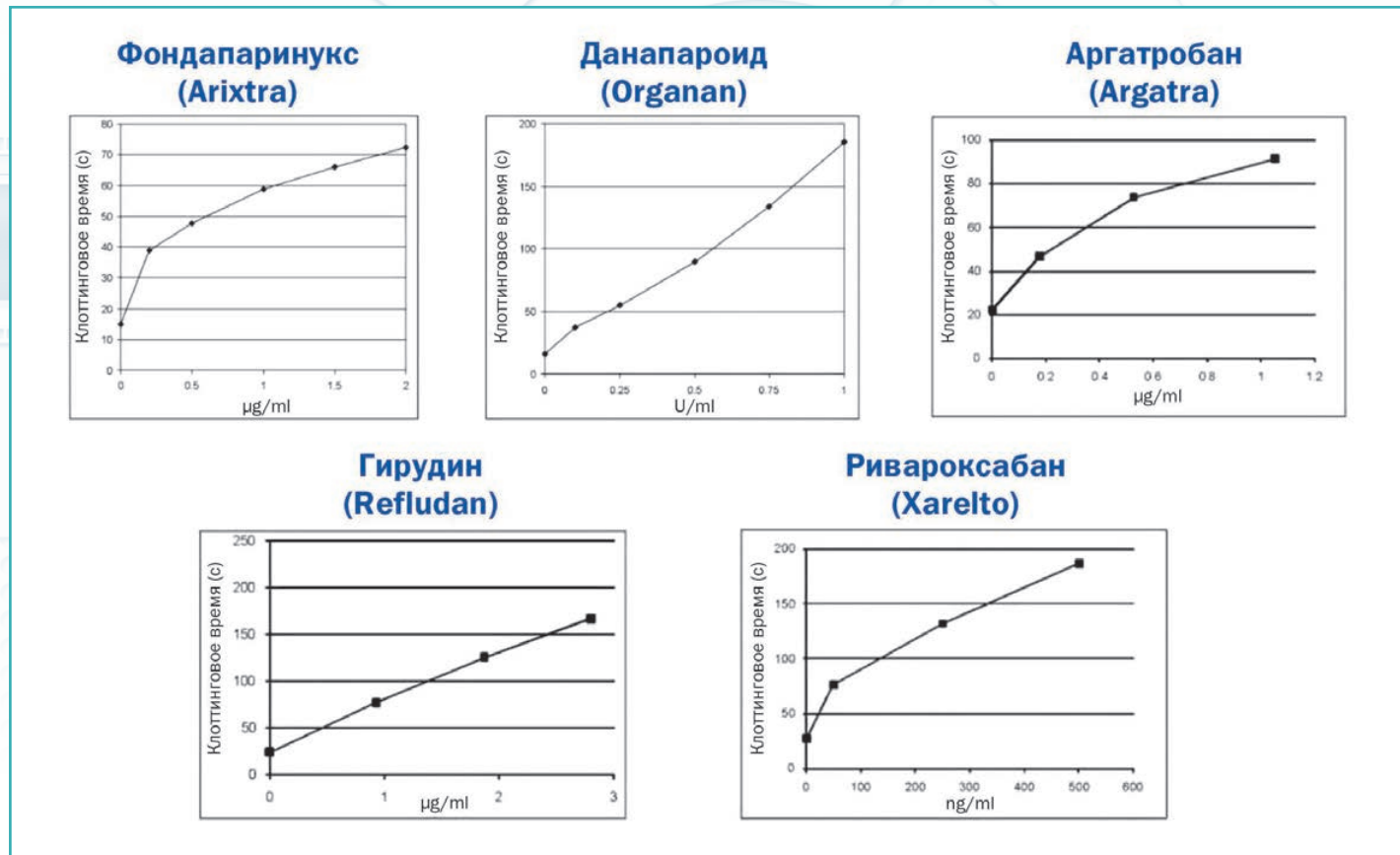


Рисунок 3. Типичные диаграммы результатов серии разбавлений в клиническом диапазоне для фондапаринкуса, данапароида, аргатробана, гирудина и ривароксабана

Таблица 2. Сравнение прямых анти-Ха препаратов: аликсабана, бетриксабана, эдоксабана и ривароксабана и относительная чувствительность РіСТ по сравнению с АЧТВ и ПВ в различных образцах (все результаты представлены как среднее ± SD при 20 индивидуальных определениях)

Анти-Ха препараты (1000 нг/мл)	Цельная кровь			Плазма			Плазма с добавленными препаратами		
	РіСТ	АЧТВ	ПВ	РіСТ	АЧТВ	ПВ	РіСТ	АЧТВ	ПВ
Аликсабан	68,6 ± 7,1	50,2 ± 12,6	20,4 ± 3,2	93,4 ± 11,6	31,8 ± 4,6	15,8 ± 3,2	203,1 ± 12,1	46,4 ± 5,1	25,3 ± 3,1
Бетриксабан	82,0 ± 9,3	80,0 ± 14,5	32,7 ± 4,6	112,9 ± 13,4	44,6 ± 6,4	22,4 ± 5,8	187,1 ± 18,1	69,5 ± 6,2	28,2 ± 4,2
Эдоксабан	132,0 ± 13,4	84,6 ± 12,1	41,2 ± 6,4	199,4 ± 14,3	44,9 ± 7,6	26,1 ± 4,1	296,5 ± 19,5	63,9 ± 9,5	30,1 ± 4,6
Ривароксабан	85,1 ± 11,4	61,7 ± 9,6	26,5 ± 7,6	138,8 ± 10,1	38,2 ± 8,7	23,3 ± 3,7	248,2 ± 20,4	59,3 ± 8,8	32,0 ± 6,9

увеличивается. Волчаночные антикоагулянты также могут приводить к ложному повышению антикоагулянтной активности. Апротинин в плазме в концентрации до 800 CIU/мл не влияет на результат теста, и наоборот, протамин влияет на проведение теста при концентрации 1 МЕ/мл и выше (исследуемая плазма не должна содержать протамин). Реагент R1 (активатор) содержит FXa, который может вызвать эффект переноса. Поэтому очистка дозирующих устройств после этапа пипетирования является обязательной и должна включаться в протокол проведения теста.

Тест РіСТ более чувствителен по сравнению с АЧТВ и ПВ для мониторинга антикоагулянтов

В настоящее время имеется четыре коммерчески доступных пероральных анти-Ха лекарственных препарата, а именно: аликсабан, бетриксабан, эдоксабан и ривароксабан. Все используемые препараты имеют фиксированную дозировку, тем не менее их применение может быть связано с потенциальными геморрагическими осложнениями. Хотя ингибирующий эффект фактора Ха счи-

тается суррогатным маркером биологического действия этих препаратов, было показано, что профиль ингибирования аликсабана, бетриксабана, эдоксабана и ривароксабана не полностью отражает их биологический спектр. Кроме того, методы определения ПВ и АЧТВ имеют ограниченную чувствительность и зависят от многих других эндогенных факторов.

Время свертывания, индуцированное протромбиназой, является чувствительным тестом для глобального мониторинга антикоагулянтов, включая гепарины и пероральные анти-Ха и анти-Па препараты. Определение конечной точки на основе образовавшегося сгустка фибрина (окончание реакции) пропорционально активности FXa и FIIa.

Относительная чувствительность РіСТ по сравнению с АЧТВ и ПВ в различных образцах представлена в табл. 2 [23].

Тест РіСТ по сравнению с АЧТВ и ПВ является наиболее чувствительным при работе с различными образцами. Так, при использовании цельной крови и плазмы РіСТ показал линейность и высокую чувствительность для всех четырех анти-Ха препаратов. В тесте РіСТ (плазма с добавленными лекарственными препаратами)

отмечен самый высокий ответ по сравнению с плазмой и цельной кровью, что свидетельствует о различном связывании этих препаратов с клетками, поэтому РіСТ можно успешно использовать для мониторинга анти-Ха препаратов. Тест РіСТ проводится на всех доступных в настоящее время оптических и механических коагулометрах, которые используются для исследования свертывания крови. Благодаря быстрому времени проведения исследования, высокой чувствительности и более низкой стоимости данный тест может применяться для рутинного мониторинга антикоагулянтной терапии.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Протромбиназа-индуцированное клоттинговое время — это новый метод анализа системы свертывания крови (гемостаза), предназначенный для мониторинга различных антикоагулянтов. Данный тест чувствителен к анти-Ха и анти-Па агентам. Процедура выполнения РіСТ аналогична тесту для АЧТВ.

Список литературы находится в редакции ■



УКРАИНА УПРОСТИТ РЕГИСТРАЦІЮ ВАКЦИН ПРОТИВ COVID-19 І ДОГОВАРИВАЄСЯ О ЛОКАЛІЗАЦІЇ ПРОИЗВОДСТВА ПРЕПАРАТА ОТ ASTRAZENECA

Законопроект № 4314 «О внесении изменений в некоторые законодательные акты Украины относительно обеспечения профилактики коронавирусной болезни (COVID-19)» был зарегистрирован в Верховной Раде Украины 4 ноября.

Данный документ предусматривает существенное упрощение процедуры регистрации перспективной вакцины для профилактики коронавирусной инфекции. Инициаторы акта предлагают законодателям сократить до 5 дней сроки рассмотрения заявок на регистрацию вакцин в Украине при условии, что они прошли все необходимые стадии клинических испытаний.

Кроме того, данный документ предусматривает отказ от длительной процедуры рассмотрения документов для проведения клинических испытаний вакцин

в Украине. По оценкам депутатов, такие изменения помогут стране присоединиться к проходящим во всем мире клиническим испытаниям перспективных вакцин, вследствие чего до 50 тыс. украинцев смогут получить вакцины в качестве добровольцев.

Глава Минздрава Украины Максим Степанов провел переговоры с послом Великобритании в Украине госпожой Мелиндой Симмонс. Стороны обсудили возможность локализации производства вакцины против COVID-19, которую разрабатывает британская фармкомпания «AstraZeneca» совместно с Оксфордским университетом. Степанов заявил, что Минздрав находится в постоянном контакте с фармкомпанией и изучает возможность производства британской вакцины на украинских мощностях. ■

УКРАИНА ВОШЛА В СПИСОК СТРАН-КАНДИДАТОВ ДЛЯ ПРОВЕДЕНИЯ КЛИНИЧЕСКИХ ИСПЫТАНИЙ ВАКЦИНЫ ПРОТИВ COVID-19 ОТ J&J

Американский фармконцерн «Johnson & Johnson» может провести третий этап клинических исследований (КИ) собственной вакцины против коронавирусной инфекции в Украине. Такую информацию сообщил главный санитар Виктор Ляшко.

Украина вошла в список вероятных стран, где «Johnson & Johnson» осуществит тестирование вакцины на III этапе КИ. Данное решение должен согласовать со своей стороны Государственный экспертный центр Минздрава Украины.

Виктор Ляшко отметил, что КИ иммуноглобулических препаратов

пока что не зарегистрировано в стране. Для этого надо подать досье в Государственный экспертный центр, где проходит оценка дизайна данного проекта и все подходы. По словам господина Ляшко, далее происходит определение клинических баз для проведения КИ совместно с заказчиком.

Главный санитар сказал, что КИ вакцин в Украине проходят довольно редко по причине того, что утрачено производство иммуноглобулических препаратов.

Стоит отметить, что сейчас КИ вакцин от фармкомпаний «Johnson & Johnson» находятся во II фазе. ■

СОСТОЯЛОСЬ ПЕРВОЕ ЗАСЕДАНИЕ ОБЩЕСТВЕННОГО СОВЕТА ПРИ ГОСЛЕКСЛУЖБЕ

3 ноября 2020 года прошло первое заседание новоизбранного состава общественного совета при Гослекслужбе Украины.

В ходе заседания обсуждали первоочередные задачи и выбирали председателя общественного совета и его заместителя. Большинство представителей общественности присоединилась к работе заседания в формате Zoom-конференции.

Заместитель председателя Гослекслужбы Владимир Короленко поздравил участников заседания, отметил важность совместной работы и подчеркнул, что Гослекслужба всегда принимает во внимание мнение общественности и учитывает конструктивные предложения при принятии решений.

При избрании председателя общественного совета была выдвинута одна

кандидатура, единодушно поддержанная членами совета — им стала Татьяна Котляр, председатель ГС «Всеукраинский фармацевтический союз «ФАРМ-УКРАИНА». Татьяна Котляр во второй раз избрана председателем общественного совета.

В руководящий состав общественного совета также вошла Елена Прудникова — заместитель председателя общественного совета. Члены общественного совета также решили обратиться к Гослекслужбе с просьбой определить для выполнения функций секретаря работника структурного подразделения по связям с общественностью, который не является членом общественного совета.

Согласно повестке дня, участники согласовали новый проект Положения об общественном совете и одобрили план его работы на 2021 год. ■

ПРАВИТЕЛЬСТВО РАСШИРИЛО ПЕРЕЧЕНЬ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ И МЕДИЦИНСКИХ ТОВАРОВ, КОТОРЫЕ НЕ ОБЛАГАЮТСЯ НДС НА ВРЕМЯ ЭПИДЕМИИ COVID-19

Кабинет Министров Украины расширил перечень товаров, необходимых для противодействия эпидемии COVID-19, которые освобождаются от обложения НДС.

Постановление правительства № 1003 от 28.10.2020 содержит обновленный перечень товаров, необходимых для выполнения мероприятий, направленных на предупреждение возникновения и распространения, локализацию и ликвидацию вспышек, эпидемий и пандемий острой респираторной болезни COVID-19, вызванной коронавирусом SARS-CoV-2. Перечень содержит довольно обширный список лекарственных средств и медицинских изделий, а также медицинское оборудование. Данные товары не подлежат обложению налогом на добавочную стоимость при ввозе на таможенную территорию Украины.

В расширенный перечень вошли:

- ➔ 2 новые позиции продуктов для специальных медицинских целей;
- ➔ увлажнитель дыхательных смесей без подогрева;
- ➔ коннектор быстрого соединения с медицинскими газами;
- ➔ мешок для дыхательного контура однократного применения (мешок дыхательный одноразовый);

➔ реагенты (наборы реагентов) для определения уровня прокальцитонина и уровня D-димера и прочее.

Кроме того, в новый перечень включили дополнительный раздел под названием «Системы снабжения медицинскими газами, необходимые для осуществления мероприятий, направленных на предупреждение возникновения и распространения, локализации и ликвидации вспышек, эпидемий и пандемий острой респираторной болезни COVID-19, вызванной коронавирусом SARS-CoV-2». Новая категория содержит 5 позиций, среди которых системы обеспечения кислородом, кислородные станции и другое оборудование.

Расширенный перечень также содержит ряд услуг:

- ➔ ремонт помещений для размещения микробиологической лаборатории по проведению исследований методом полимеразной цепной реакции;
- ➔ капитальный ремонт системы обеспечения кислородом;
- ➔ ремонт и техническое обслуживание медицинских изделий и оборудования, используемого для оказания помощи больным COVID-19, указанные в этом списке. ■

ПАРЛАМЕНТ НЕ ПОДДЕРЖАЛ ПРЕДЛОЖЕНИЕ ОБ УЖЕСТОЧЕНИИ ОТВЕТСТВЕННОСТИ ЗА ОТПУСК ЛЕКАРСТВ БЕЗ РЕЦЕПТА

Депутаты не поддержали предложенный законопроект № 3948 «О внесении изменений в Кодекс Украины об административных правонарушениях», направив документ на доработку.

Документ предлагает значительно усилить ответственность за отпуск рецептурных лекарств без рецепта и введение в оборот фальсифицированных препаратов. Инициаторы предлагают усилить ответственность за следующие нарушения:

- ➔ выполнение работ, оказание услуг гражданам-потребителям, не отвечающих требованиям стандартов, норм и правил — в 28–100 раз;

➔ невыполнение законных требований должностных лиц Государственной службы Украины по лекарственным средствам и контролю за наркотиками — в 20–25 раз;

➔ продажа лекарственных средств без рецепта — в 17–20 раз;

➔ введение в оборот или реализация некачественной продукции — в 8–15 раз.

Инициаторы проекта отмечают, что нынешние штрафы являются символическими и не могут обеспечить выполнение норм законодательства. Более того, объем фальсификата и потенциальной прибыли от его реализации значительно превосходит потенциальные штрафы. ■

УКРАИНСКИЙ ЗАВОД ВОЗОБНОВЛЯЕТ ВЫПУСК МЕДИЦИНСКОГО КИСЛОРОДА

Северодонецкий «Азот» готовится к выпуску кислорода медицинского качества. На предприятии сообщили, что подготовили и подали в Минздрав пакет необходимых документов, которые нужны для восстановления процесса изготовления медицинского кислорода.

Из-за сложной эпидситуации на Луганщине все организационные вопросы, которые предшествуют запуску производства на «Азоте», должны решиться максимально оперативно, ведь медкислород крайне нужен медицинским учреждениям региона.

Стоит отметить, что у предприятия уже имеется лицензия от Гослекслужбы на производство и продажу медицинского кислорода. Производственные мощности цеха разделения воздуха могут выпускать 500 м³ в час кислорода медицинского качества.

Кислород — это один из побочных продуктов при изготовлении азотных удобрений. Весной на предприятии был восстановлен полный цикл производства минеральных удобрений, благодаря чему сегодня у завода есть возможность изготавливать кислород медицинского качества. ■

МОЗ УКРАЇНИ ТА ВООЗ ПІДПИСАЛИ ДВОРІЧНУ УГОДУ ПРО СПІВПРАЦЮ

Міністерство охорони здоров'я України та Всесвітня організація охорони здоров'я (ВООЗ) 5 листопада підписали дворічну Угоду про співпрацю.

Дана Угода дозволить продовжити співробітництво з ВООЗ, розширити доступ населення до якісних послуг охорони здоров'я, розробити та впровадити стратегії і реформи фінансування охорони здоров'я для досягнення прогресу в напрямку універсального охоплення послугами охорони здоров'я, покращити доступ до основних лікарських засобів, вакцин, діагностики й обладнання для первинної медичної допомоги, посилювати потенціал готовності держави до надзвичайних ситуацій.

«Угода про співпрацю забезпечує чітку «дорожню карту» нашої подальшої співпраці. Фінансування, передбачене Угодою, є важливим внеском у наші спільні зусилля, тому що разом з постійною технічною підтримкою Всесвітньої організації охорони здоров'я, особливо на регіональному рівні, це значно зміцнить наш потенціал для впровадження змін», — зазначив очільник МОЗ Максим Степанов після підписання документа.

Міністр запевнив, що Україна виконає закріплені в угоді зобов'язання. Він підкреслив, що ВООЗ є важливим партнером для України, особливо в умовах пандемії. Водночас Максим Степанов зазначив, що боротьба з пандемією не може нівелювати поставлену Україною мету в імплементації важливого процесу реформи охорони здоров'я.

«Наша чітка ціль — забезпечити гідні умови надання медичних послуг для українців. Реформа медицини є нашим пріоритетом, зокрема йдеться про

модернізацію медицини, зменшення корупції в цій сфері та забезпечення повноцінного захисту», — наголосив Максим Степанов.



Міністр також висловив особливу вдячність за включення України до списку пріоритетних країн у Спеціальній ініціативі ВООЗ із психічного здоров'я на 2019–2023 роки.

Директор Європейського регіонального бюро ВООЗ Ханс Ключе також високо оцінив результати співпраці України та Всесвітньої організації охорони здоров'я.

«Ми високо оцінюємо нашу співпрацю на рівні первинної ланки охорони здоров'я. Разом зі Світовим банком ми ознайомилися з ходом реформ у медичній галузі. Ми готові надати підтримку в підготовці Національної стратегії охорони здоров'я, яка буде мати довгострокове бачення розвитку галузі охорони здоров'я до 2030 року», — зазначив він.

Крім цього, ВООЗ і надалі надаватиме підтримку Україні в боротьбі з коронавірусною хворобою.

Нагадаємо, ВООЗ — спеціалізована установа Організації Об'єднаних Націй, яка опікується проблемами охорони здоров'я у світовому масштабі. Її штаб-квартира розташована в Женеві (Швейцарія). До складу ВООЗ входять 194 країни. ■

МАКСИМ СТЕПАНОВ:

«КОЖЕН З НАС НЕСЕ ОСОБИСТУ ВІДПОВІДАЛЬНІСТЬ ЗА РОЗПОВСЮДЖЕННЯ КОРОНАВІРУСУ»

Ситуація з поширенням COVID-19 в Україні наближається до критичної. Подолати пандемію можливо лише за умови відповідального ставлення кожного громадянина до встановлених правил. Про це заявив міністр охорони здоров'я Максим Степанов у Верховній Раді.

«Звертаюся до кожного, незалежно від того, де ви знаходитесь: тут, у сесійній залі, по той бік екрана телевізора, у громадському транспорті, в магазині, на роботі чи вдома. Я звертаюся до кожного українця. Ми дійшли точки неповернення і близькі до катастрофи», — наголосив очільник МОЗ.

Міністр зазначив, що ситуація критична не тільки в Україні, але й у світі. Велика Британія, Франція, Австрія, Німеччина, Іспанія знову вводять жорсткі карантинні обмеження. Навантаження від COVID-19 не витримують навіть найпотужніші медичні системи європейських країн.

«Попереду — важкі часи. Наступні слова багатьом не сподобаються, але це факт: немає когось одного, окремо відповідального за боротьбу

з COVID-19. Ніхто в світі не здатен самотужки вирішити проблему коронавірусу. Більше того, ніхто ні за кого не вирішить цю проблему. Проскочити не вдасться. Настав час особистої відповідальності кожного. Так, я не обмовився. Коронавірус розповсюджується виключно від однієї людини до іншої. Тому кожен з нас несе особисту відповідальність за розповсюдження коронавірусу», — заявив Максим Степанов.

Натомість, за словами міністра, багато хто нехтує носінням масок, не користується антисептиками й не дотримується дистанції. Попри заборони МОЗ проводяться масові заходи, порушуються правила безпеки.

«Можна скільки завгодно звинувачувати МОЗ, але ми не можемо за вас виконувати правила. Тільки ви самі можете вберегти себе. Тільки ви можете одягнути маску, помити руки та дотримуватись дистанції. Тільки ви самі можете в разі виникнення перших симптомів поводитися відповідально: звернутися до лікаря, ізолюватися, аби не наражати на небезпеку інших», — підкреслив Максим Степанов. ■

ПІД ГОЛОВУВАННЯМ МАКСИМА СТЕПАНОВА ВІДБУЛАСЯ МАСШТАБНА ОНЛАЙН-НАРАДА З РЕГІОНАМИ З ПИТАНЬ ПОДОЛАННЯ COVID-19

Міністерство охорони здоров'я України провело масштабну селекторну онлайн-нараду з регіонами з питань подолання COVID-19, у якій взяли участь близько 500 осіб, серед яких — лікарі медзакладів, що надають допомогу хворим на COVID-19, керівники штабів, представники центрів первинної меддопомоги та департаментів охорони здоров'я. На порядку денному — готовність медсистеми надавати допомогу в умовах швидкого поширення коронавірусу.

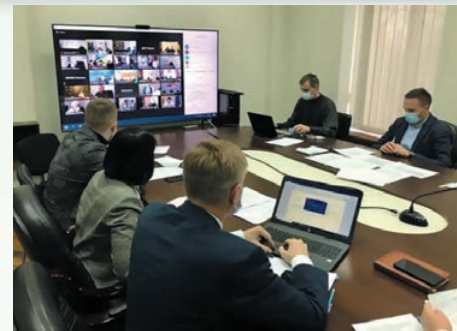
«Сподіваюсь, що всі розуміють, що ситуація надскладна. Тому всі керівники медзакладів і медпрацівники мають чітко розуміти, у який спосіб ми разом організуємо подальшу роботу. Адже для людей, для пацієнтів немає значення, чия лікарня — району, міста чи області. Маємо забезпечити лікарняні ліжка кисневими магістралями, контролювати чітке дотримання алгоритму госпіталізації і стандартів лікування тощо», — зазначив під час наради міністр охорони здоров'я Максим Степанов.

Зокрема, міністр наголосив, що на сьогоднішнє головне завдання для регіонів — забезпечити киснем до 80 % лікарняних ліжок, визначених для прийому хворих на COVID. Відповідне розпорядження областям було надано ще в серпні, проте досі в повному обсязі не виконане.

«Але ми рухаємось швидкими темпами до належного рівня забезпеченості киснем. Донині на ці потреби уже виділено 572 млн грн. Окрім того, МОЗ отримало від областей додаткову заявку на 895 млн грн. Готуємо відповідне рішення уряду щодо виділення та перерахунку цих коштів», — наголосив очільник МОЗ.

Окремо міністр наголосив на важливості своєчасного й повного виконання розпоряджень МОЗ медичними працівниками всіх рівнів.

«Ситуація дуже напружена, тому надзвичайно важливо, щоб вчасно й у повному обсязі виконувались стандарти, протоколи Міністерства охорони здоров'я. Ми ретельно відстежуємо всі джерела інформації, зокрема вивчаємо скарги пацієнтів. Ми бачимо всі ті списки ліків і чеки пацієнтів, яких іноді змушують закуповувати за свої кошти ліки, починаючи від фізрозчину та шприців. Я вважаю це неприпустимим. Адже під час розрахунку медичних тарифів були враховані усі ме-



дичні засоби, що входять до національного протоколу надання медичної допомоги при COVID-19», — наголосив очільник МОЗ.

Зі свого боку, заступниця міністра Ірина Микичак поінформувала, що, за оперативною інформацією департаментів охорони здоров'я обласних державних адміністрацій, станом на 2 листопада загальна кількість ліжок стаціонару становить 238 882. З них 18 % стаціонарного фонду — це онкологічні, кардіологічні, кардіохірургічні, нейрохірургічні, гематологічні, опікові й пологові стаціонари.

«Отже, у кожній області ми визначимо критичний ліжковий фонд, який не може перепрофілюватися для COVID-пацієнтів навіть за умов драматичного прогнозу. Тому необхідно вдумливо відпрацювати план переорієнтації лікарень, враховуючи специфіку кожної області. Зокрема, кожна область має розгортати не менше від однієї багатопрофільної лікарні для надання медичної допомоги пацієнтам з коронавірусною хворобою. Окремо визначено лікарні, які продовжать забезпечувати хворих ургентною допомогою. Надзвичайно важливою є організація гарячого харчування для пацієнтів, а також просимо подбати про медпрацівників, залучаючи соціально відповідальний бізнес», — підкреслила заступниця міністра охорони здоров'я.

Окремо на нараді обговорили питання мобілізації медиків різних спеціальностей, а також працівників медичних університетів і коледжів для роботи в лікарнях.

Нагадаємо, 2 листопада МОЗ запустило роботу контакт-центру з протидії поширенню COVID-19. Зателефонувавши за номером **0-800-60-20-19**, кожен громадянин може отримати офіційну й вичерпну інформацію з усіх питань щодо COVID-19. ■

БУДІВНИЦТВО МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧНОЇ ЛАБОРАТОРІЇ НАЦІОНАЛЬНОГО ІНСТИТУТУ РАКУ БУДЕ ЗАВЕРШЕНО У 2021 РОЦІ

Активне будівництво молекулярно-генетичної лабораторії в Національному інституті раку, вартість якої становить близько 104 млн грн, почнеться вже наступного року. Про це в ефірі ранкового шоу «Ранок з Україною» повідомив міністр охорони здоров'я Максим Степанов.

«Кошти виділялись у 2018 і 2019 роках, та нічого не робилось. Коли я прийшов у міністерство, то побачив, що з цього питання навіть не було створено оновленого медичного завдання. Ми його зробили, потім треба було зробити проєкт — зібрати документацію, пройти експертизи. Це все потребує часу. На сам проєкт ще йде 5–6 місяців — це закупівля обладнання, ремонтні роботи і все інше», — сказав очільник МОЗ.

Максим Степанов наголосив, що заплановане проведення робіт потребує більшого часу, ніж залишилось до кінця

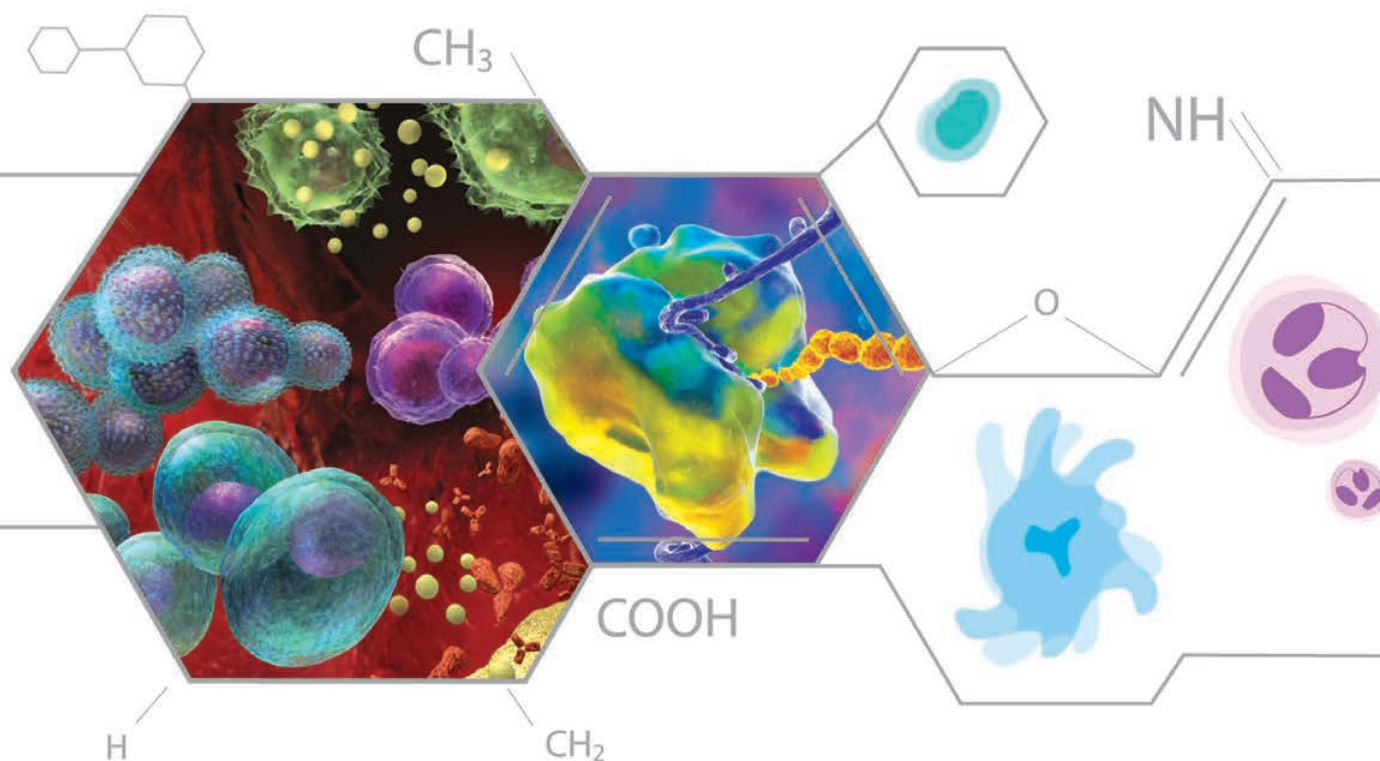
бюджетного року, і недоцільно починати й одразу консервувати такий об'єкт. У той же час проєкт обов'язково буде реалізований у наступному році, і для цього в бюджеті мають бути закладені відповідні кошти.

«Ми дуже потребуємо молекулярно-генетичної лабораторії і нарешті отримали всі схвалення та кошти. Крім цього, ми наполягаємо на будівництві корпусу променевої терапії Інституту раку, який не будувався з 2012 року. Тобто ми зараз плануємо завершувати ті проєкти, які не робились роками», — підсумував міністр охорони здоров'я.

Нагадаємо, раніше Максим Степанов зазначив, що МОЗ найближчим часом забезпечить заклади охорони здоров'я безоплатними вакцинами проти грипу в кількості перших 40 тисяч доз для щеплення осіб із груп ризику, зокрема медичних працівників. ■

ГРОПРИНОЗИН®

Інозин пранобекс, 500 мг



РЕАЛЬНА ДОПОМОГА ІМУННІЙ СИСТЕМІ

Коротка інструкція для медичного застосування препаратів ГРОПРИНОЗИН®, ГРОПРИНОЗИН® РІХТЕР

Склад. Таблетки: діюча речовина: інозин пранобекс; 1 таблетка містить 500 мг інозину пранобексу; допоміжні речовини: крохмаль картопляний, повідон, магнію стеарат. Сироп: діюча речовина: інозин пранобекс; 5 мл сиропу містять 250 мг інозину пранобексу; допоміжні речовини: метилпарагідроксибензоат (Е 218), пропілпарагідроксибензоат (Е 216), сахароза, натрію гідроксид (Е 524), кислоти лимонної моногідрат (Е 330), вода очищена. **Лікарська форма.** Таблетки. Сироп. **Фармакотерапевтична група.** Протівірусні препарати для системного застосування. Код АТС J05A X05. **Показання.** Вірусні респіраторні інфекції; вірусні інфекції, спричинені вірусом простого герпесу типу 1 і 2, вірусом вітряної віспи, цитомегаловірусом, вірусом Епштейна — Барр, вірусом кору, вірусом паротиту, в тому числі у хворих з імунodefіцитними станами. У складі комплексної терапії: папіломавірусні інфекції шкіри та слизових оболонок: гострокінцеві кондиломи, папіломавірусна інфекція вульви, вагіни та шийки матки; гострий вірусний енцефаліт; вірусні гепатити; підгострий склерозивний паненцефаліт. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до діючої речовини або до будь-якої з допоміжних речовин препарату; подагра; гіперурикемія. **Спосіб застосування та дози.** Препарат застосовувати перорально. Добова доза залежить від маси тіла, перебігу та тяжкості хвороби, стану хворого. **Таблетки:** дорослі та діти віком від 12 років: 50 мг/кг маси тіла (зазвичай 6–8 таблеток, розподілених на 3–4 прийоми), максимальна добова доза — 4 г. **Діти віком від 1 до 12 років:** 50 мг/кг маси тіла (зазвичай 1 таблетка на 10 кг маси тіла для дитини з масою тіла 10–20 кг, при масі тіла більше 20 кг призначати дозу, як для дорослих) за 3–4 прийоми на добу, максимальна добова доза — 4 г. Для полегшення прийому таблетку можна розтовкти та/або розчинити у невеликій кількості води безпосередньо перед застосуванням. **Сироп:** дорослі, включаючи пацієнтів літнього віку: рекомендована добова доза становить 50 мг/кг маси тіла (1 мл/кг), зазвичай 3 г/добу (20 мл сиропу 3–4 рази на добу). Максимальна добова доза для дорослих — 80 мл сиропу. **Діти віком від 1 року:** рекомендована добова доза становить 50 мг/кг маси тіла (1 мл/кг), рівномірно розподілена на 3–4 прийоми. Дозовий режим розраховується, виходячи з маси тіла пацієнта: 10–14 кг — 3 x 5 мл; 15–20 кг — 3 x 5–7,5 мл; 21–30 кг — 3 x 7,5–10 мл; 31–40 кг — 3 x 10–15 мл; 41–50 кг — 3 x 15–17,5 мл. **Упаковка.** Таблетки: по 10 таблеток у блістері; по 2 (10 x 2) або по 5 (10 x 5) блістерів у картонній упаковці. Сироп: по 150 мл сиропу у флаконі; 1 флакон у картонній упаковці в комплекті з пристроєм для дозування з мірною шкалою від 0,5 мл до 5 мл. **Категорія відпуску.** За рецептом. **Таблетки.** Інструкцію затверджено/зміни внесено Наказом МОЗ України № 1246 від 11.10.2017. Р. п. МОЗ України: № UA/16348/01/01.

Інформаційне повідомлення. Інформація для професійної діяльності медичних і фармацевтичних працівників. Застосовується за призначенням лікаря. Перед застосуванням обов'язково ознайомтеся з повною інструкцією.



GEDEON RICHTER

Представництво «Ріхтер Гедеон Нрт» в Україні:

01054, м. Київ, вул. Тургенєвська, 17-Б.

Тел.: (044) 389-39-50, 389-39-51, тел./факс: 389-39-52,

e-mail: ukraine@richter.kiev.ua | www.richter.com.ua

РЕНГАЛІН — НОВІ МОЖЛИВОСТІ В РЕГУЛЯЦІЇ ВПЛИВУ НА КАШЛЬОВИЙ СИНДРОМ В АМБУЛАТОРНІЙ ПРАКТИЦІ

Кашель — поширений симптом захворювань дихальної системи в амбулаторно-поліклінічній практиці. Він істотно знижує якість життя пацієнтів, порушуючи сон, фізичну й інтелектуальну активність, викликаючи серйозні ускладнення. З огляду на це лікування кашлю розглядається як актуальна загальнотерапевтична проблема, що потребує раціонального й диференційованого підходу. Останнім часом поряд з терміном «лікування» все частіше використовується термін «управління кашлем», що передбачає збалансоване використання засобів, які пригнічують кашель, і засобів, спрямованих на оптимізацію кашлю (зокрема, відхаркувальних і муколітичних препаратів).

Наприкінці вересня в Києві відбувся вебінар «Нові напрямки в регуляції впливу на кашльовий синдром в амбулаторній практиці», у рамках якого обговорювались актуальні питання етіології, патогенезу, класифікації і диференціальної діагностики кашлю. Особливу увагу було приділено розгляду ефективності й безпеки застосування препарату з комбінованою дією Ренгалін, який чинить регулюючий вплив на кашльовий синдром і застосовується для лікування сухого й вологого кашлю. З доповідями з даної теми виступили професор Л.Ф. Матюха, професор І.В. Гогунська, професор М.Н. Кочуєва.

Кашель посідає п'яте місце серед усіх причин звернення до сімейного лікаря (31–40 %) і перше місце серед усіх респіраторних симптомів. У фізіологічних умовах кашель має важливе значення в очищенні трахеобронхіального шляху. Одним з патогенетичних механізмів його виникнення є недостатній рівень мукоциліарного кліренсу, що приводить до утворення в'язкого мокротиння й обструкції.

Кашель знижує якість життя пацієнта, порушує сон, фізичну й інтелектуальну активність. Він провокує дисфонію, нудоту, головний біль, нетримання сечі й калу. Крім того, сильний кашель може призводити до розвитку низки ускладнень, а саме пневмотораксу, розриву стінки трахеї, бронхів, стравоходу, крововиливу в мозок, синкопе, формування гриж передньої черевної стінки, міжреберних легневих гриж.

Кашель з'являється тоді, коли ескалаторний механізм втрачає свою функцію. Це може бути викликано застудою, дією холодного повітря, розмовою, курінням, запахом диму, цвіль, стресом і втотою, синдромом постназального затікання (ПНЗ), фізичними навантаженнями, свербінням у горлі. Інші причини розвитку кашлю — висока вологість, сухий вітер, печія, зміна положення тіла, контакт з тваринами, цвітіння. При цьому інтенсивність кашлю залежить від сили подразника, локалізації в органах дихання, індивідуальної збудливості кашльових рецепторів. Як правило, тригерними факторами формування хронічної бронхолегеневої патології є часті респіраторні інфекції і тяжкий перебіг бронхітів в осіб віком до 35 років.

Нейрорефлекторна дуга кашльового рефлексу складається з 5 компонентів: кашльових рецепторів; аферентних волокон блукаючого й верхнього гортанного нерва; кашльового центру, розташованого в довгастому мозку; еферентних волокон блукаючого, діафрагмального нервів і спінальних гангліїв; діафрагмальних м'язів, що беруть участь в акті кашлю.

Кашльовий рефлекс обумовлений подразненням кашльових рецепторів, розташованих між клітинами епітелію верхніх і нижніх дихальних шляхів. Серед них виділяють мієлінові (іритантні) А- δ , немієлінові (С-волокна) і J-рецептори (юстакапільярні). Мієлінові (іритантні) А- δ — рецептори, що швидко адаптуються, вони розташовуються проксимально в дихальних

шляхах і реагують на механічні, термічні й хімічні подразники, такі як коливання температури, вологість, цвітіння, сигаретний дим, слиз у носовій порожнині, мокрота, запалення дихальних шляхів. При подразненні рецепторів цього типу в трахеї виникає кашель, неприємне відчуття першіння, печіння, дихання стає жорстким і поверхневим. Крім того, імпульси, що йдуть від іритантних рецепторів, викликають рефлекторну бронхоконстрикцію.

Немієлінові (С-волокна) рецептори бувають 2 типів: легеневі (головні, часткові, сегментарні) і бронхіальні, локалізовані в гладких м'язах бронхіальної стінки, що реагують на дію ендогенних подразників — гістаміну, брадикініну, фактора активації тромбоцитів, субстанції Р, цитокінів, простагландинів і лейкотрієнів.

J-рецептори (юстакапільярні) — це екстракапільярні рецептори, розміщені поблизу капілярів малого кола кровообігу в інтерстиціальній тканині альвеол. Вони чутливі до різних біологічно активних речовин — простагландинів, нікотину, гістаміну. Сильне й стійке порушення J-рецепторів спостерігається при застої крові в малому колі кровообігу, набряку легенів, закупорці дрібних судин та інших пошкодженнях легеневої тканини. У відповідь на їх подразнення відбувається підвищення артеріального тиску в малому колі кровообігу, збільшується обсяг інтерстиціальної рідини в легенях, виникають часте, поверхнєве дихання й бронхоконстрикція.

Збудження чутливих рецепторів у слизовій оболонці респіраторного тракту є одним з механізмів виникнення кашлю. Також важливу роль у його формуванні відіграють порушення мукоциліарного кліренсу, дефект слизоутворення, інфільтрація клітинними ефекторами, місцевий імунітет і колонізація мікроорганізмами.

Традиційно кашель за характером мокротиння поділяється на непродуктивний (сухий) і продуктивний (вологий), за тривалістю перебігу — на гострий (до 3 тижнів), підгострий (від 3 до 8 тижнів) і хронічний (понад 8 тижнів), за інтенсивністю — на покашлювання, легкий і сильний кашель, за етіологічним фактором — на рецидивуючий (понад 2 епізоди/рік), поствірусний (понад 3 тижні), специфічний (встановлена причина), неспецифічний, ізолюований, психогенний.

Вологий (продуктивний) кашель характеризується утворенням мокротиння понад 30 мл/день, яке потрапляє в рот, часто супроводжується закладеністю носа, ринітом, слабкістю. При сухому кашлі (непродуктивному) утворення слизу відсутнє, а його виникнення нерідко обумовлене запальним процесом і подразненням слизової оболонки дихальних шляхів унаслідок застуди, гострої респіраторної вірусної інфекції (ГРВІ), грипу. Також сухий кашель є важливим симптомом COVID-19 поряд з підвищенням температури тіла, відсутністю смаку, аносмією, стомлюваністю й слабкістю.

Постійний сухий кашель у пацієнтів з відсутністю інших симптомів ураження респіраторного тракту, без ознак

хронічної хвороби легенів і патології на рентгенограмі органів грудної клітки має назву неспецифічного ізолюваного кашлю. Він характеризується мінливістю обструкції і еозинофілії запаленням дихальних шляхів, що спостерігаються при кашльовому варіанті бронхіальної астми й еозинофільному бронхіті.

Постінфекційний кашель розвивається після перенесеної вірусної інфекції верхніх або нижніх дихальних шляхів, часто викликаній *Mycoplasma*, *Chlamydia*, *Bordetella pertussis*. Кашель має помірний характер і триває до 1 місяця, для нього властива підвищена реактивність бронхів, що зберігається до 7 тижнів. Кашель при тютюнопалінні обумовлений накопиченням токсичних речовин у бронхах, розвитком у них запалення й подразнення кашльових рецепторів.

Важливим аспектом клінічної тактики при гострому кашлі в дорослих є збір анамнезу захворювання, під час якого необхідно встановити наявність кровохаркання, задишки, гарячки, болю в грудях, зменшення маси тіла, аспірації стороннього предмета, з'ясувати, чи страждав пацієнт від бронхіальної астми, хронічного обструктивного захворювання легенів, чи був контакт з хворими на туберкульоз, чи має місце куріння або прийом інгібіторів ангіотензинперетворювального ферменту. Крім того, необхідно звертати увагу на клінічні симптоми, властиві тій чи іншій патології. Так, при бронхіальній астмі важливими симптомами захворювання є нічний кашель, що супроводжується свистом на видиху, поява кашлю при фізичному навантаженні й контакті з аерозолями. При ураженні верхніх дихальних шляхів спостерігаються виділення з носа, в анамнезі життя — синусит. Гастроезофагеальну рефлюксну хворобу супроводжує кашель, що з'являється під час або після їди, у положенні з нахилом корпусу вперед, при розмові. Нерідко він поєднується з дистонією, диспепсією і зменшується під час сну.

Показанням до госпіталізації пацієнтів з гострим кашлем може бути наявність одного із симптомів: кровохаркання, гострий біль у грудній клітці, частота дихання понад 30/хв, частота серцевих скорочень понад 130/хв, дихання, що вимагає значних зусиль (виснажливе дихання), показники систолічного артеріального тиску нижче за 90 мм рт.ст. і діастолічного — нижче за 60 мм рт.ст. (якщо це не норма для даного пацієнта). Також слід задуматися про необхідність госпіталізації при сатурації кисню менше за 92 % або центральному ціанозі (якщо немає хронічної гіпоксії в анамнезі), піковій об'ємній швидкості видиху менше за 33 % від найкращого результату для даного хворого, підозрі на аспірацію стороннього предмета, зміні психічного статусу (сплутаність свідомості, летаргія).

За наявності задишки, болю в грудях, хронічного кашлю, зменшення маси тіла в першу чергу необхідне проведення

оглядової рентгенографії органів грудної клітки. Кашель з виділенням мокротиння понад 14 днів, втратою маси тіла, збільшенням потовиділення, клінічним проявом імунodefіциту є показанням до мікроскопічного обстеження мокротиння на кислотостійкі бактерії. При виключенні туберкульозу особам з хронічним кашлем і підозрою на бронхіальну астму слід провести спірометрію і тест на мінливість бронхообструкції, з підозрою на рак легенів і гнійний бронхіт — бронхоскопію. Комп'ютерна томографія необхідна при підозрі на порушення анатомії легенів (бронхоектази, дисплазія), дифузній хвороби легенів, порушення анатомії навроносових пазух, персистуючому хронічному кашлі при неоднозначних даних оглядової рентгенографії органів грудної клітки або відсутності патологічних змін при інших специфічних дослідженнях.

При встановленні специфічної причини кашлю (діагнозу) лікування повинно проводитися відповідно до вимог певних медико-технологічних документів, які регламентують надання медичної допомоги при даних нозологіях: антибіотикотерапія, антигістамінні засоби, деконгестанти, інгаляційні або системні кортикостероїди, нікотинозамісна терапія, β_2 -симпатоміметики, ненаркотичні протикашльові препарати.

На сьогодні як протикашльовий препарат застосовується Ренгалін — препарат з комбінованою дією: протикашльовою, протизапальною, бронхолітичною, створений на основі антитіл до медіаторів запалення — брадикініну, гістаміну й антитіл морфіну, що забезпечує лікування сухого, вологого й залишкового кашлю на всіх стадіях інфекційно-запального процесу. Це пояснюється комбінованою дією Ренгаліну, а також його можливостями регуляції рефлекторних і запальних механізмів кашлю.

Завдяки своєму складу Ренгалін модифікує функцію опіоїдних рецепторів, гістамін-залежну активацію H_1 -рецепторів і брадикінін-залежну активацію B_1 -рецепторів. Ренгалін вибірково знижує збудливість кашльового центру довгастого мозку, має протизапальну, протиалергічну дію, перешкоджає розвитку бронхоспазму, а також пригнічує потік периферичної больової імпульсації внаслідок зменшення вивільнення тканинних і плазматичних альгогенів (гістамін, брадикінін, простагландини) і взаємодії їх з рецепторами. За рахунок впливу на різні ланки кашльового рефлексу Ренгалін надає комплексну протизапальну, протиалергічну, бронхолітичну, протинабрякову й аналгетичну дію, регулює активність кашльового центру, контролює запалення в респіраторному тракті й допомагає купірувати або оптимізувати кашель залежно від його характеру і стадії інфекційного процесу.



Ренгалін чинить регулюючий вплив на центральні й периферичні ланки кашльового рефлексу завдяки комплексній дії: протикашльовій, протизапальній, бронхолітичній.

Особливості механізму дії Ренгаліну дозволяють впливати на різні фармакологічні мішені в різні фази респіраторних захворювань. Так, у першому періоді респіраторних захворювань при переважанні «сухого» запалення з високою збудливістю кашльових рецепторів і клінічними проявами у вигляді частого, наслідного кашлю на перший план виходить регу-

Ренгалін

НОВИЙ
протикашльовий препарат

Лікування сухого та вологого кашлю з 1-го дня терапії з протизапальною дією^{1,3}

- Чинить комбіновану дію: протикашльову, протизапальну, бронхолітичну за рахунок регуляції рефлексорних і запальних механізмів¹⁻³
- Сприяє трансформації сухого кашлю в залишковий (або його усуненню) без розвитку продуктивного у 65 % пацієнтів²
- Ефективність протикашльової дії Ренгаліну співставна з кодеїнвмісними препаратами³



1. Інструкція для медичного застосування препарату Ренгалін.

2. Геппе Н.А., Спасский А.А. Результаты наблюдательной программы изучения применения Ренгалина в амбулаторном лечении кашля. Терапия. 2018; 3(21): 134-143.

3. Акопов А.Л. и соавт. Ренгалин – новый эффективный и безопасный препарат в лечении кашля. Результаты многоцентрового сравнительного рандомизированного клинического исследования у больных с ОРВИ. Антибиотики и химиотерапия. 2015; 60 (1-2): 19-26.

Детальна інформація згідно з інструкцією для медичного застосування лікарського засобу Ренгалін.

Інформація для медичних та фармацевтичних працівників, для розміщення в спеціалізованих виданнях для медичних закладів та лікарів, а також для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики.

Ренгалін. Р.П. МОЗ України UA/17860/01/01 від 13.01.2020 р. Виробник: ЗАТ «Сантоніка», Литва.

Будь-які відомості щодо побічних реакцій препарату повідомте за телефоном +38 (044) 400-90-78.

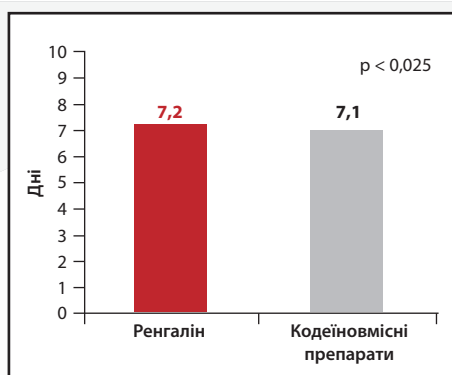


Рисунок 1. Загальна тривалість кашлю при прийомі Ренгаліну й кодеїновмісних препаратів

люючий вплив Ренгаліну на опіятні рецептори, що забезпечує протикашльовий і анальгезуючий ефект. Терапевтична дія препарату на даному етапі проявляється зменшенням кашлю і больових відчуттів, що його супроводжують. Надалі в реалізації патогенезу респіраторних захворювань починає переважати ексудативно-катаральне запалення, і більш значущим стає вплив Ренгаліну на рецептори до брадикиніну й гістаміну для реалізації проти-запальної, бронхолітичної, антигістамінної дій, що сприяють швидкому купіруванню кашлю та інфекційно-запального процесу в дихальних шляхах.

➔ Ренгалін — препарат з комбінованою дією для лікування сухого й вологого кашлю.

Ефективність і безпечність Ренгаліну вивчена в багатьох доклінічних і клінічних дослідженнях. У клінічних дослідженнях було встановлено, що Ренгалін — надійний інструмент у лікуванні сухого й вологого кашлю при гострих респіраторних вірусних інфекціях.

У багатоцентровому відкритому порівняльному рандомізованому клінічному дослідженні в паралельних групах (Акопов А.Л., 2015) порівнювалася протикашльова активність Ренгаліну й кодеїновмісних препаратів, а також безпека їх застосування. У ньому взяли участь 143 дорослих пацієнти, які методом простої рандомізації були розподілені на 2 групи: групу Ренгаліну ($n = 73$) і групу кодеїновмісних препаратів ($n = 70$). Ренгалін приймався за схемою: 2 табл. 3 рази на день у перші 3 дні, 1 табл. 3 рази/день у наступні 4 дні; кодеїновмісні препарати — за схемою: 1 табл. 3 рази/день протягом 7 днів.

Було продемонстровано, що ефект Ренгаліну проявляється вираженням зниження інтенсивності кашлю вже з першої доби терапії. Терміни купірування денного кашлю при прийомі Ренгаліну становили 7,2 доби, для кодеїновмісних препаратів — 7,1 доби (рис. 1).

Частка пацієнтів з відсутністю кашлю в нічний час при завершенні курсу лікування становила 92 і 98 % відповідно (рис. 2).

Отже, отримані в дослідженні результати свідчать про те, що Ренгалін є ефективним препаратом у лікуванні пацієнтів з кашлем, викликаним гострими інфекційно-запальними захворюваннями органів дихання: ГРВІ, гострим фарингітом, ларингітом, ларинготрахеїтом, трахеїтом, бронхітом.

➔ Протикашльова активність Ренгаліну порівнянна з ефективністю кодеїновмісних препаратів,

починається з першого дня прийому й триває протягом усього курсу терапії. Застосування Ренгаліну приводить до покращання якості життя пацієнтів, забезпечує високу прихильність до лікування, не викликає пригнічення дихання, не має наркотичної і снодійної дії.

У багатоцентровому подвійному сліпому плацебо-контрольованому рандомізованому дослідженні в паралельних групах (Хамітов Р.М., 2019) оцінювались ефективність і безпека препарату Ренгалін порівня-

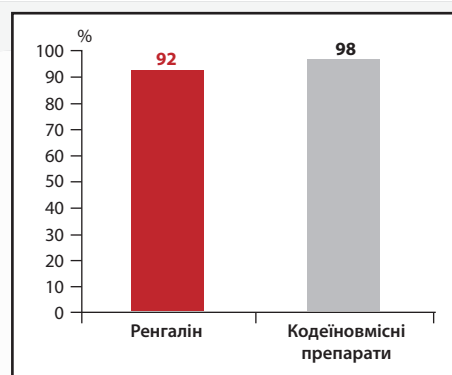


Рисунок 2. Частка пацієнтів з відсутністю кашлю в нічний час при завершенні курсу лікування

но з плацебо. У ньому взяли участь 344 пацієнти з ГРВІ: 177 отримували Ренгалін за схемою прийому, 167 — плацебо за схемою прийому Ренгаліну протягом 7 днів.

Починаючи з четвертого дня пацієнтам обох груп за наявності показань (кашель з відділенням в'язкої мокроти) призначався муколітик амброксол (Лазолван®, сироп 30 мг/5 мл) по 1 чайній ложці (5 мл) 3 рази на добу незалежно від прийому їжі. Пацієнтам дозволявся прийом препаратів для терапії гострих респіраторних інфекцій верхніх дихальних шляхів, включно з жарознижувачами, противірусними препаратами, вітамінами, судинорозширювальними краплями в ніс.

Під час дослідження було встановлено, що лікування Ренгаліном порівняно з плацебо збільшує частку пацієнтів з покращанням або відсутністю кашлю через 3 дні лікування — 50 і 37 % відповідно. Необхідність призначення додаткових протикашльових препаратів у групі Ренгаліну була нижче, ніж у групі плацебо, — 32 і 43 % відповідно. При цьому терапія Ренгаліном була безпечною, були відсутні небажані явища при його застосуванні.

Це дозволило авторам дослідження зробити висновок, що Ренгалін є безпечним і ефективним засобом у лікуванні кашлю при ГРВІ верхніх дихальних шляхів у дорослих пацієнтів. Вони добре переносять препарат і демонструють високий рівень прихильності до Ренгаліну.

➔ Застосування Ренгаліну протягом 3 днів приводить до істотного покращання — відсутності кашлю в 50 % пацієнтів.

Він сприяє значному скороченню загальної тривалості кашлю, що в середньому становить близько 4 днів. Значуще зниження числа епізодів кашлю починаючи з 2-го дня терапії підтверджує протикашльову ефективність Ренгаліну. Прийом препарату протягом 3 днів запобігає розвитку ексудації з утворенням в'язкого мокротиння, що істотно знижує потребу в призначенні муколітичних препаратів.

З метою вивчення амбулаторної практики лікування кашлю комбінованим препаратом Ренгалін була проведена неінтервенційна спостережна програма вивчення застосування Ренгаліну в амбулаторно-му лікуванні кашлю (РЕАЛ). У програмі брали участь 34 920 пацієнтів, із них 44 % дорослих, з діагнозом гострої респіраторної інфекції. Захворювання супроводжувалося кашлем тривалістю не більше ніж 3 доби до моменту звернення по медичну допомогу. Пацієнтам був призначений препарат Ренгалін у вигляді монотерапії або у складі комплексної терапії, обсяг і тривалість якої визначалися лікарем.

Дані щодо частоти й тяжкості побічних ефектів були проаналізовані на всій популяції дослідження ($n = 34\,920$), у той час як оцінка ефективності проводилась на підставі результатів, отриманих в рамках аналізу 779 індивідуальних реєстраційних карт, відібраних випадковим чином, із них 43,6 % — дорослих пацієнтів.

Результати дослідження показали, що застосування препарату Ренгалін забезпечує стійку позитивну динаміку тяжкості кашлю й аускультативних ознак при запаленні респіраторного тракту. Якщо до

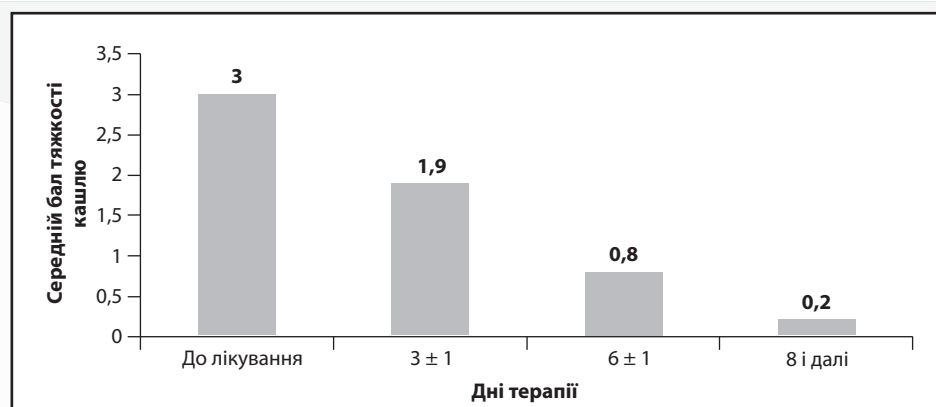


Рисунок 3. Тяжкість кашлю за шкалою тяжкості кашлю (в балах) в дорослих пацієнтів ($n = 289$)

лікування середній бал тяжкості кашлю, оцінюваний за шкалою тяжкості, становив 3,0 бала, то вже на 3 ± 1 день лікування пацієнтів відзначалося його зниження до 1,9 бала, на 6 ± 1 день — до 0,8 бала і на 8-й і далі — до 0,2 бала (рис. 3).

➔ Отже, Ренгалін сприяє зниженню тяжкості кашлю на 37 % уже через 3 дні лікування.

У 21 (7,3 %) пацієнта була відзначена тяжкість кашлю 1 бал до початку лікування, надалі тяжкість кашлю 0–1 бал у дні терапії за умовно прийнятими візитами (дні 3 ± 1, 6 ± 1, 8 і далі) реєструвалася в 79 (27,3 %), 216 (74,7 %) і 263 (91,0 %) пацієнтів відповідно (рис. 4).

➔ Тобто Ренгалін сприяв зникненню кашлю у 27 % пацієнтів уже на 3-й день лікування.

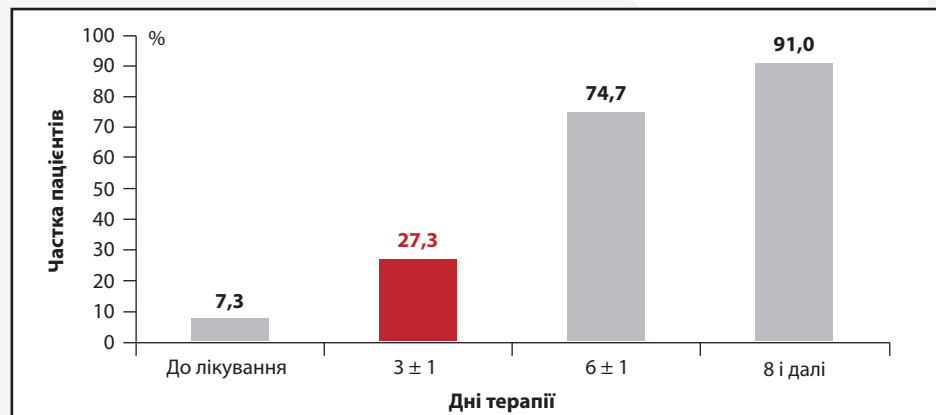


Рисунок 4. Частка дорослих пацієнтів із тяжкістю кашлю 0–1 бал ($n = 289$)

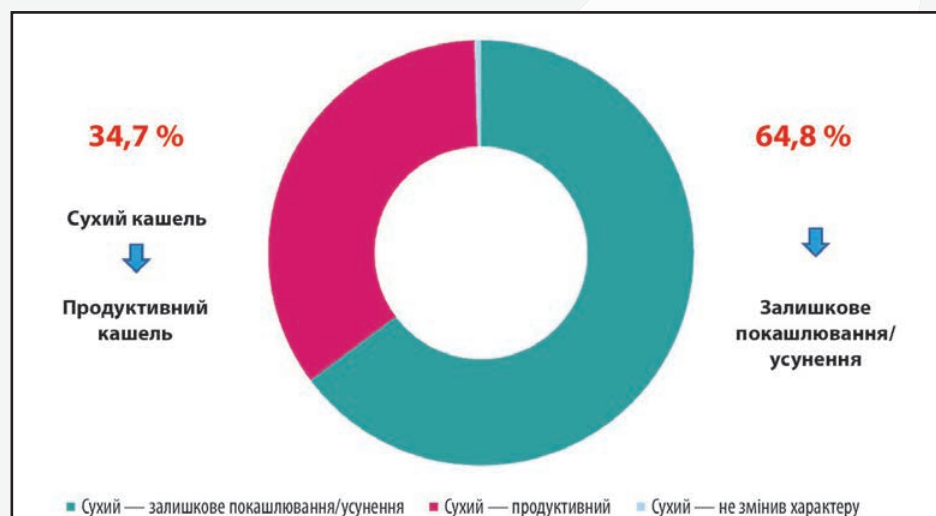


Рисунок 5. Динаміка трансформації кашлю

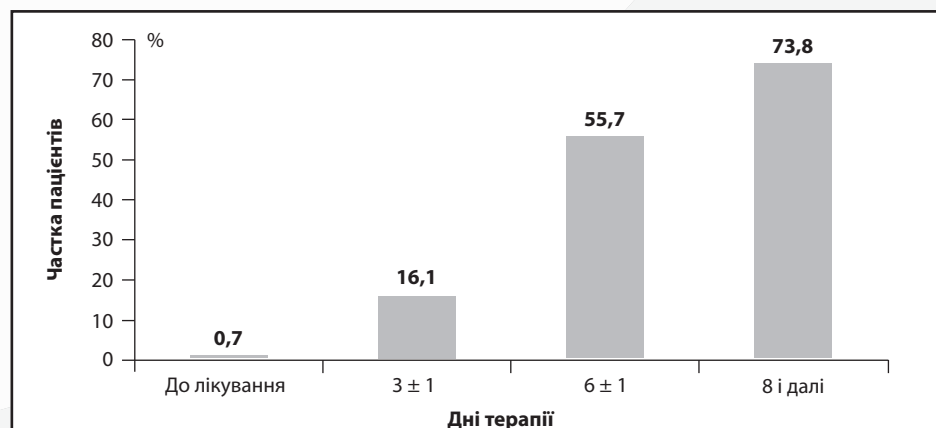


Рисунок 6. Частка дорослих пацієнтів з нормалізацією аускультативної картини ($n = 149$)

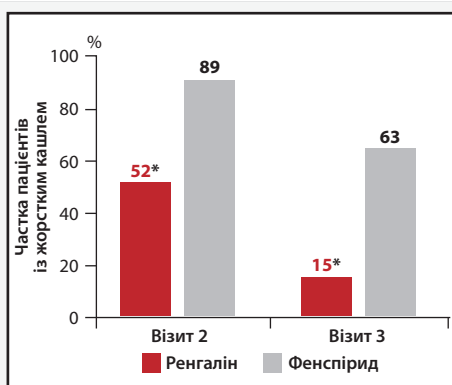


Рисунок 7. Динаміка аускультативних даних у досліджуваних групах

Примітка: * — $p < 0,001$.

Зміни при аускультатії на 1-му візиті виявлялися в 148 (99,3 %), везикулярне дихання реєструвалося лише в 1 (0,7 %) випадку. На 3 ± 1 день лікування частка пацієнтів з нормальною аускультативною картиною становила 16,1 %, на 6 ± 1 день — 55,7 %, на 8-й день і далі — 73,8 % (рис. 6).

При цьому були виявлені добра переносимість і низька частота розвитку будь-яких побічних ефектів у пацієнтів, які приймають Ренгалін (0,3 %).

Отже, призначення препарату Ренгалін пацієнтам з кашлем при ГРВІ забезпечує позитивну динаміку: уже на 3-й день лікування зменшує тяжкість кашлю на 37 % і нормалізує аускультативну картину в легенях у 16 % пацієнтів. Крім того, 64,8 % дорослих у процесі лікування Ренгаліном минули фазу продуктивного кашлю, а в 34,7 % сухий кашель трансформувався в продуктивний на 4-й день лікування.

У дослідженні Г.Л. Ігнатової (2016) вивчався перебіг гострого бронхіту в дорослих пацієнтів у паралельних групах Ренгаліну і фенспіриду. Було відзначено, що комбінація протикашльової, проти-запальної і бронхолітичної дії Ренгаліну має низку переваг порівняно з проти-запальною дією фенспіриду.

У дослідженні взяли участь 54 пацієнти з гострим бронхітом, які надалі були розподілені на дві групи: 26 осіб становили групу Ренгаліну і 28 — групу фенспіриду. Ренгалін застосовувався за такою схемою: у перші три доби — по 2 таблетки на прийом 3 рази/добу, на 4-ту — 7-му добу — по 1 таблетці 3 рази/добу. Фенспірид призначався в перші три доби по 1 таблетці (80 мг) 3 рази/добу, на 4-ту — 7-му добу — по 1 таблетці 2 рази/добу. Тривалість терапії становила 7 днів.

Проведене дослідження продемонструвало, що терапевтична дія Ренгаліну проявляється більш повно, починається в більш ранні строки й наростає в процесі лікування. Уже при другому візиті (4-й день терапії) було виявлено статистично значуще переважання клінічної ефективності Ренгаліну, а при третьому візиті (7-й день терапії) середні значення основних показників у порівнюваних групах розрізнялися у 2 і більше рази. Отримані результати клінічної ефективності Ренгаліну підтверджували динамікою аускультативних даних. Починаючи з візиту 2 аускультативна картина, характерна для гострого бронхіту, залишалася лише в 52 % пацієнтів групи Ренгаліну, тоді як у групі Фенспіриду таких пацієнтів було 89 %. До візиту 3 динаміка стала ще більш переконливою: жорстке дихання зберігалося лише в 15 % пацієнтів групи Ренгаліну проти 63 % пацієнтів групи фенспіриду (рис. 7).

При оцінці тривалості й вираженості денного кашлю на тлі прийому Ренгаліну і фенспіриду були виявлені статистично значущі відмінності між групами. Пацієнти, які мали виражений кашель, становили в групі Ренгаліну 4 % (1 пацієнт з денним кашлем у 3 бали), а в групі фенспіриду — 61 %, з яких 18 % мали вираженість кашлю > 3 бали. У цілому частка пацієнтів, які видужали повністю або мали незначні залишкові прояви кашлю (≤ 2 бали), становила 96 % у групі Ренга-

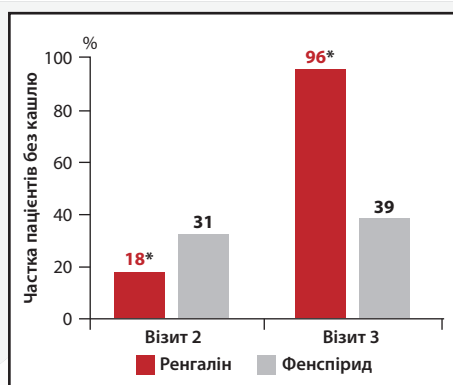


Рисунок 8. Вплив Ренгаліну і фенспіриду на частоту виявлення денного кашлю в групі

Примітка: * — $p < 0,001$.

ліну проти 39 % пацієнтів у групі фенспіриду (рис. 8). Тобто клінічна ефективність Ренгаліну щодо купірування денного кашлю через 7 днів терапії більше ніж в 2,5 раза перевищувала таку фенспіриду.

Ренгалін сприяє зменшенню у 2,5 раза вираженості денного кашлю порівняно з фенспіридом.

При порівнянні груп терапії середні значення показників денного й нічного кашлю, а також сумарного кашльового індексу (СКИ) на візиті 1 свідчили про більшу вираженість патологічного процесу в групі Ренгаліну. Однак уже до візиту 2 виявлено статистично значуще переважання терапевтичних ефектів Ренгаліну, а до візиту 3 середні значення СКИ в порівнюваних групах відрізнялися більше ніж у 2 рази (рис. 9). Так, середні значення СКИ у групі Ренгаліну до візиту 2 знизилася в 1,7 раза порівняно з вихідним значенням, а до візиту 3 відрізнялося в 2,2 раза від такого при візиті 2. У 2-й групі зменшення даного показника від візиту до візиту відбувалося більш повільними темпами і без посилення ефекту в процесі лікування (коефіцієнт зниження кожного разу дорівнював 1,3).

Ренгалін зменшує кашльовий індекс — оцінку вираженості кашлю більше ніж у 2 рази порівняно з фенспіридом.

Оскільки сумарний кашльовий індекс дозволяє оцінити динаміку денного й нічного кашлю на тлі проведеної терапії, отримані дані свідчать про наявність у Ренгаліну значного терапевтичного потенціалу при гострому бронхіті, обумовленого його впливом на рефлекторні й запальні механізми кашлю.

Також відповідно до динаміки симптомів у групах відрізнявся й індекс загального клінічного враження за шкалою CGI-EI, який становив у групі Ренгаліну $3,58 \pm 0,11$ бала при $1,41 \pm 0,15$ бала в групі пацієнтів, які приймали фенспірид (рис. 10).

Маючи високий рівень безпеки, Ренгалін добре переносився й поєднувався з іншими симптоматичними засобами, а також сприяв мінімізації лікарського навантаження на організм пацієнта і зменшенню вартості лікування за рахунок зниження потреби в жарознижувачих препаратах.

Отже, отримані дані свідчать про наявність у Ренгаліну комбінованої дії, що дозволяє застосовувати препарат як при сухому, так і при вологому кашлі без ризику ускладнень і необхідності заміни препарату в процесі перебігу захворювання. Ця властивість Ренгаліну є вагомим перевагою і дає можливість рекомендувати його до широкого застосування в клінічній практиці, у тому числі у випадках, що вимагають додаткового контролю, наприклад при мінливому характері кашлю або переході кашлю в затяжний з можливим ризиком ускладнень.

Синдром постназального затікання (postnasal drip syndrom, PNDS) — це клінічна ситуація, що характеризується за-

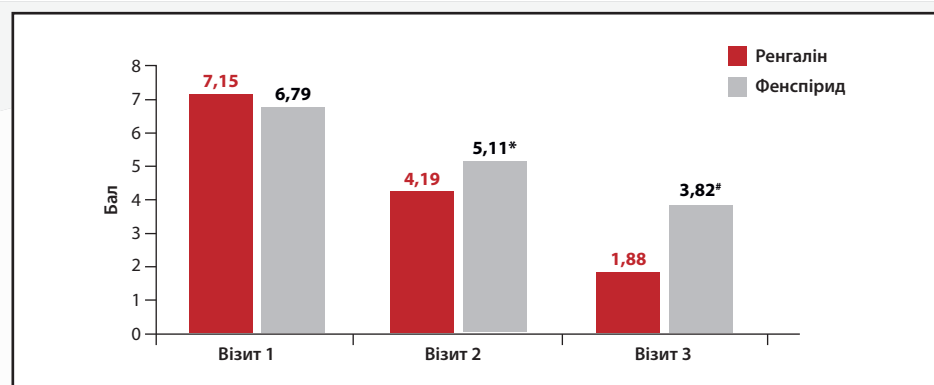


Рисунок 9. Середні значення сумарного кашльового індексу в досліджуваних групах

Примітка: * — $p < 0,05$; # — $p < 0,001$.

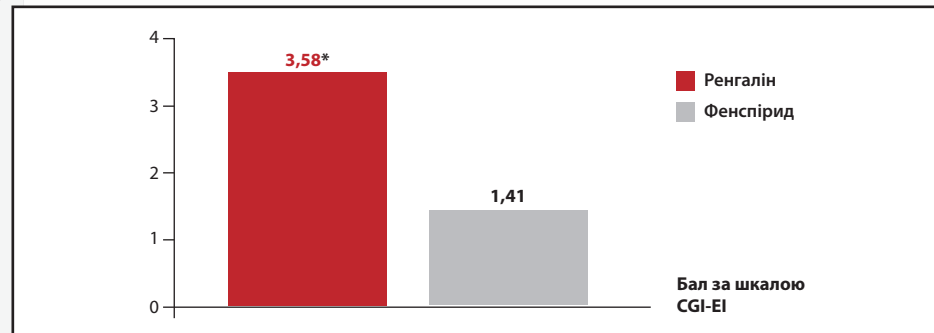


Рисунок 10. Середній бал за шкалою CGI-EI у досліджуваних групах

Примітка: * — $p < 0,001$.

пальним процесом верхніх дихальних шляхів, у результаті яких виділення стікають по задній стінці глотки. Цей стан, що викликає скарги на почуття скупчення слизу в задніх відділах порожнини носа, є однією з поширених причин амбулаторного звернення пацієнтів до отоларинголога й лікарів інших спеціальностей.

Відтік назального секрету в глотку й гортань у різні періоди доби проявляється по-різному. Так, у нічний час, коли пацієнт перебуває в горизонтальному положенні, слиз стікає в гортаноглотку й подразнює рефлексогенні зони, викликаючи кашель. Удень, коли хворий знаходиться у вертикальному положенні, слиз теж стікає в гортаноглотку, проте в результаті рефлекторного ковтання він не потрапляє в надгортанник і голосові зв'язки, унаслідок чого кашель відсутній.

Синдром постназального затікання зазвичай є проявом різних лор-захворювань: алергічного риніту, постійного неалергічного (вазомоторного) риніту, постінфекційного риніту, бактеріального синуситу, професійного, медикаментозного риніту. На його клінічну значимість вказує той факт, що він ізолювано або поєднано з іншими захворюваннями в 54 % випадків викликає хронічний кашель. У 28 % хворих із ПНЗ відзначається гастроєзофагальний рефлюкс, у 7 % — хронічний бронхіт, у 31 % — бронхіальна гіперреактивність. У 25 % обстежених пацієнтів мають місце дві причини розвитку кашлю, у 3 % таких причин три.

У патогенезі ПНЗ найважливішим механізмом його формування є порушення механізму очищення порожнини носа й навколоносових синусів — мукоциліарного кліренсу. Гіперсекреція слизу й порушення його евакуації супроводжуються порушенням функції миготливого епітелію і погіршенням мукоциліарного транспорту, що призводить до застою слизу. Дану патологію можуть викликати гострі стани, асоційовані з респіраторною вірусною інфекцією. При цьому гіперпродукція слизу й розвиток ПНЗ обумовлені підвищеною проникністю капілярів у результаті запалення. Також ПНЗ розвивається внаслідок хронічних станів, що виникають при різних захворюваннях порожнини носа й навколоносових пазух, частіше патогенетично взаємопов'язаних. Цьому сприяють алергічний вазомоторний риніт і аномалії будови внутрішньоносових структур і гратчастого лабіринту.

До проявів ПНЗ належить відчуття скупчення в'язкого слизу в задніх відділах порожнини носа й стікання його по задній стінці глотки. Симптоми по-

силюються вранці: хворі прокидаються з дискомфортом у горлі, їх турбує кашель, особливо вночі та вранці, однак при аускультативному й рентгенологічному дослідженні патологічні зміни відсутні. Крім того, спостерігається відходження слизових згустків, іноді оранжево-коричневого кольору. Під час огляду глотки можна побачити слизові тяжі, що тягнуться по м'якому піднебінню.

Діагностика синдрому постназального затікання ґрунтується на скаргах пацієнта: відчуття слизу в горлі, бажання відкашлятися, прочистити горло, утруднене дихання, кашель з виділенням мокротиння понад 30 мл/добу, сухість, свербіж, біль у носоглотці й горлі, закладеність носа, головний біль. При лор-огляді зазвичай виявляється наявність слизового або слизово-гнійного секрету, збільшення фолікулів, гіперемія задньої стінки глотки.

Терапія синдрому постназального затікання повинна включати лікування основного захворювання, санацію носоглотки, застосування деконгестантів, назальних кортикостероїдів, антигістамінних засобів, ненаркотичних протикашльових препаратів.

Терапевтичне використання антитіл — одне з основних досягнень біофармацевтики ХХ століття. На сьогодні антитіла активно застосовуються в онкології, імунології, трансплантології та інших галузях медицини. Більш широке використання препаратів на основі антитіл стримується високою вартістю їх виробництва і частим розвитком побічних ефектів. Подолання цих обмежень відбувається застосуванням високих розведень антитіл, з покроковим зниженням їх концентрації. З використанням цієї технології була створена група препаратів для лікування різних захворювань залежно від специфіки використовуваних антитіл. У численних доклінічних і клінічних дослідженнях було продемонстровано, що високі розведення антитіл до інтерферону (IFN- γ) ефективні проти грипу та інших респіраторних інфекцій. Ці дані були опубліковані в міжнародному журналі Immunology (30 липня 2020 р.).

Високі розведення антитіл до IFN- γ викликають конформаційні зміни IFN- γ . У свою чергу, зміна конформації молекули IFN- γ і рецептора підвищує ефективність зв'язування IFN- γ з рецептором IFN- γ і чинить противірусну дію на вірус грипу А. Завдяки цьому високі розведення антитіл індукують конформаційні модифікації в мішенях, які в подальшому впливають на взаємодію модифікованих мішеней з відповідними рецепторами, що в результаті забезпечує залежні від мішеней біологічні дії.

Ренгалін — інноваційний препарат, створений на основі високих розведень антитіл до брадикініну, гістаміну й морфіну, має ефективність, яку можна порівняти з еталонними фармакологічними препаратами, не вступає в міжлікарські взаємодії, не токсичний, не викликає звикання. Одночасний вплив Ренгаліну на брадикінінові, гістамінові й опіатні рецептори дозволяє:

- ⊖ вибірково знижувати збудливість кашльового центра довгастого мозку;
- ⊖ знижувати збудливість іритантних рецепторів дихальних шляхів;
- ⊖ впливати на периферичну ланку дуги кашльового рефлексу за рахунок протизапальної дії.

Була проведена порівняльна оцінка ефективності препарату Ренгалін у лікуванні кашлю, викликаного постназальним синдромом, у дорослих. У дослідження були включені амбулаторні пацієнти віком понад 18 років із клінічно підтвердженим синдромом постназального затікання, що не потребує хірургічного втручання на лор-органах, а також з непродуктивним кашлем як клінічним проявом ПНЗ, з тривалістю не менше ніж 12 тижнів.

Були сформовані 2 клінічні групи по 32 пацієнти. Тривалість кашлю становила від 12 до 18 тижнів. Більшість пацієнтів страждали від 13 до 15 тижнів.

Дослідження складалося з візиту 0 — день включення в дослідження, обстеження, призначення лікування; потім спостереження й оцінка ефективності лікування: 1-й візит — 5-й день, 2-й візит — 10-й день, 3-й візит — 15-й день, 4-й візит — 21-й день, 5-й візит — 28-й день.

Лікування в основній групі включало зрощення порожнини носа фізіологічним розчином до 6 раз в день, використання топічних кортикостероїдів по 400 мг 2 рази на день — 21 день, Ренгалін по 1 таблетці 3 рази на день протягом 14 днів. У контрольній групі — така ж схема плюс антигістамінний засіб по 1 таблетці в день протягом 14 днів, але без Ренгаліну.

З огляду на те, що кашель багато в чому є суб'єктивним симптомом, ефектив-

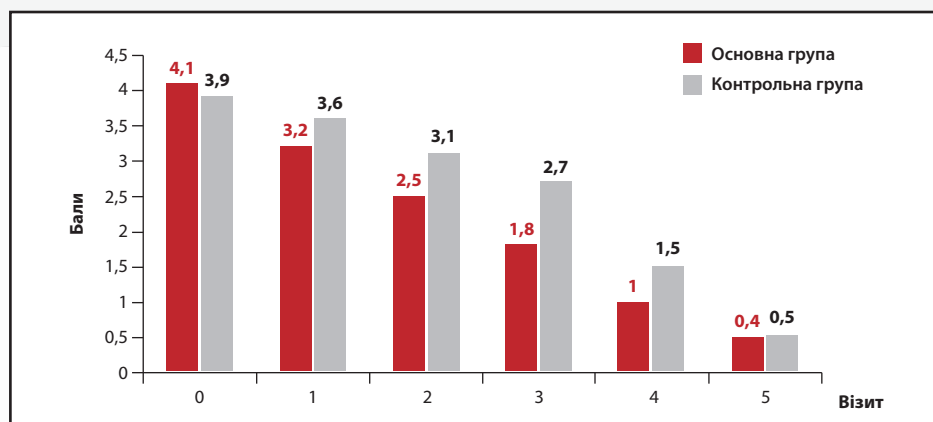


Рисунок 11. Порівняльна динаміка вираженості денного кашлю (бали)

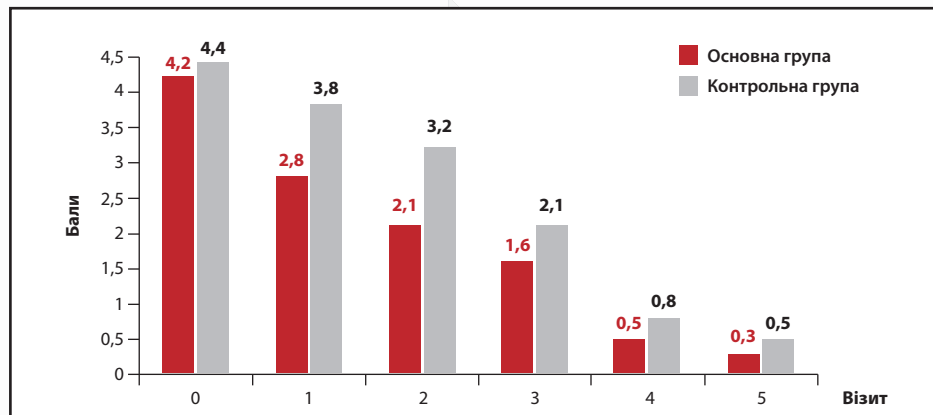


Рисунок 12. Порівняльна динаміка вираженості нічного кашлю (бали)

ність оцінювали за діагностичними тестами: шкалою оцінки денного й нічного кашлю, візуальною аналоговою шкалою якості життя. Денний кашель оцінювали за балами від 0 до 5: 0 — немає кашлю, 1 — поодинокі кашльові поштовхи, 2 — рідкісний кашель протягом дня, 3 — частий кашель, що не впливає на денну активність, 4 — частий кашель, що знижує денну активність, 5 — тяжкий кашель, при якому неможлива денна активність. Нічний кашель також оцінювали за 5-бальною системою: 0 — немає кашлю, 1 — кашель, що не перериває сон, 2 — кашель, що приводить до переривання сну не більше ніж 2 рази, 3 — кашель, що при-

водить до переривання сну понад 2 рази, 4 — часте переривання сну, 5 — кашель, що не дає можливості заснути. Також пацієнти самостійно оцінювали якість життя від 0 балів (немає кашлю) до 10 балів (дуже тяжкий кашель).

На тлі проведеного лікування позитивна динаміка відзначена в обох групах, однак в основній групі вона була більш вираженою щодо денного кашлю вже до 1-го візиту і зберігалася до подальших візитів (рис. 11).

Також вірогідні відмінності щодо зменшення нічного кашлю між групами були зареєстровані до 1-го візиту й зберігалися до подальших візитів. В основній групі ефект наставав раніше, до 5-го дня (рис. 12).

Після закінчення дослідження в основній групі відзначено повне купірування кашлю у 89 % хворих, у контрольній групі — у 81 %.

Отже, застосування Ренгаліну в комплексній терапії пацієнтів з постназальним синдромом дає виражений клінічний ефект вже до 5-го дня від початку лікування, знижує кількість епізодів денного й нічного кашлю і його інтенсивність, а також підвищує якість життя пацієнтів із хронічним кашлем з перших днів від початку лікування.

ВИСНОВКИ

Ренгалін допомагає вирішити різні терапевтичні завдання в управлінні як сухим, так і вологим кашлем. Доведено, що з 3-ї доби лікування Ренгаліном у пацієнтів із ГРВІ спостерігається позитивна динаміка проявів кашлю: відбувається зниження тяжкості кашлю в дорослих на 37 %, у 27 % пацієнтів інтенсивність кашлю стає мінімальною. Середня тривалість кашлю від початку прийому Ренгаліну в дорослих становить 6,8 доби. У більшості дорослих (65 %) у процесі лікування відбуваються трансформація сухого кашлю в залишковий або його усунення без розвитку продуктивного кашлю, а в 35 % пацієнтів Ренгалін забезпечує трансформацію сухого кашлю в продуктивний протягом 4 діб. Таким чином, для пацієнтів із ГРВІ Ренгалін є препаратом для лікування будь-якого типу кашлю. Він зменшує тяжкість кашлю з першої доби терапії й демонструє виражений клінічний результат уже на 3-тю добу прийому. Використання Ренгаліну для лікування кашлю в пацієнтів із ГРВІ знижує потребу у додатковій муколітичній терапії, Ренгалін добре комбінується з іншими препаратами для лікування ГРВІ та не збільшує частоту генералізації ГРВІ. Ренгалін не викликає побічних реакцій, що характерні для протикашльових препаратів центральної дії: седативного, снодійного ефектів, пригнічення дихання, порушення моторики шлунково-кишкового тракту, звикання та медикаментозної залежності.

Підготувала Тетяна Чистик ■

ПОЗДРАВЛЯЕМ!

ПОЗДРАВЛЯЕМ

ПОЗДРАВЛЯЕМ!

ИСААКА МИХАЙЛОВИЧА ТРАХТЕНБЕРГА!

11 ноября отмечает свой 97-й день рождения выдающийся ученый-токсиколог, автор огромного количества научных трудов, прекрасный педагог, уникальный писатель, человек энциклопедических знаний, общение с которым всегда доставляет огромное удовольствие, Исаак Михайлович Трахтенберг.

Очень важная черта характера Исаака Михайловича — смелая гражданская позиция и стремление противостоять невежеству, что выражается в использовании любой трибуны для реализации своих идей и мыслей. Огромная благодарность Исааку Михайловичу за то, что наше издание «Новости медицины и фармации» стало для него такой трибуной. Статьи академика И.М. Трахтенберга посвящены проблемам совершенствования организации науки, актуальным аспектам профилактической медицины, вопросам истории медицины, острым общественным проблемам. В одной из последних — «А судьи кто?» в соавторстве с профессором И.А. Тарабаном — обсуждаются острые проблемы, стоящие перед НАМН и НАН. В частности, учитывая реалии сегодняшнего времени, авторы говорят о необходимости срочно возродить в полном объеме науку и практику санитарно-эпидемиологической службы, медицинской экологии, промышленной

медицины, сельского здравоохранения, гигиены детства, профилактики особо опасных инфекций.

Исаак Михайлович Трахтенберг продолжает творчески трудиться не только в области науки. Еще со студенческих

лет он пишет и публикует очерки, заметки, эссе, научно-популярные брошюры и книги. Недавно в свет вышла новая, 20-я по счету книга о минувшем и ны-

нешнем «Избранные очерки». Этот своеобразный юбилей с радостью встречен читательской общественностью, знакомой с предыдущими книгами автора, посвященными раздумьям, воспоминаниям, памяти о перипетиях прожитого и реалиях настоящего. Эта книга написана приверженцем и почитателем родного Киева и коллег, друзей, единомышленников, многочисленных учеников, преданных стране, науке, медицине.

Глубокоуважаемый Исаак Михайлович! Примите слова искреннего восхищения, любви и благодарности за Ваш труд! От всей души поздравляем Вас с днем рождения, желаем Вам крепкого здоровья, неиссякаемой энергии, творческого долголетия, счастья и благополучия!

Всегда Ваша, редакция газеты «Новости медицины и фармации» ■



КИШКОВА МІКРОБІОТА ВІДКРИВАЄ НОВІ ПЕРСПЕКТИВИ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ ЦЕЛІАКІЇ

Міжнародний дослідницький консорціум із залученням команд з Університету Макмастера (Канада), INRAE, Університету Сорбони в Парижі, INSERM, державних лікарень м. Париж (AP-HP) та Університету Вагенінгена (Нідерланди) показав, що кишкова мікробіота хворих на целіакію має дефект щодо вироблення активних сполук, які є результатом розщеплення триптофану мікроорганізмами.

Отримані ними результати, опубліковані 21 жовтня в Science Translational Medicine, показують, що споживання триптофану або доповнення пробіотиками, які можуть метаболізувати цю амінокислоту, зменшує вираженість ураження кишечника при целіакії у тварин і відкриває нові терапевтичні перспективи для людей.

Целіакія характеризується непереносимістю глютену — білка, який широко присутній у нашому раціоні, особливо в деяких злакових культурах, таких як пшениця. Пацієнтам, які страждають від цього захворювання, потрібно дотримуватися суворої обмежувальної дієти, спрямованої на повне виключення глютену і, отже, покращання їх симптомів. Декілька факторів беруть участь у запуску цієї хвороби, зокрема генетичні й імунні.

Оскільки хвороба характеризується запаленням кишечника, вчені вирішили розглянути роль мікробіоти кишечника. У здорових суб'єктів деякі бактерії в складі кишкової мікробіоти використовують триптофан (амінокислоту, що міститься в раціоні) для утворення нових сполук, що є похідними індолу, які активують AhR (арильні вуглеводневі рецептори), присутні на клітинах кишечника.

Активация цих рецепторів породжує корисні ефекти, такі як посилення кишкового бар'єра або стимулювання імунітету, які потім послаблюють запалення кишечника і зберігають баланс мікробіоти кишечника. Дослідницька група раніше демонструвала зміни мікробіоти при інших запальних захворюваннях кишечника (хвороба Крона та виразковий коліт), зокрема дефект у виробництві цих похідних триптофану, а отже, зменшення активації AhR.

ПОРУШЕНИЙ МЕТАБОЛІЗМ ТРИПТОФАНУ ПРИ ЦЕЛІАКІЇ

Учені проаналізували зразки калу в когорті з 29 пацієнтів, які або страждали від активної целіакії, або хворіли на це захворювання й лікувалися протягом

2 років безглютеновою дієтою, а також у здорових добровольців без целіакії.

Їх результати показали, що в пацієнтів з активною целіакією вдалося виявити зменшену кількість похідних індолу, що утворюється з триптофану, і знижену активацію AhR. Окрім запалення команди також спостерігала зміни мікробіоти кишечника у вигляді зменшення кількості мікроорганізмів, які метаболізують триптофан.

ПРИЙОМ ТРИПТОФАНУ Й ПРОБІОТИКІВ ДЛЯ ПОКРАЩАННЯ СИМПТОМІВ ЦЕЛІАКІЇ

На мишах, у яких розвивається стан, подібний до целіакії, вчені модулювали дієту двома способами: або робили додаткове введення триптофану (який зазвичай міститься в білкових продуктах, таких як м'ясо, печінка, птиця, риба, молочні продукти, сушені фрукти, соя тощо), або давали їм пробіотичні бактерії *Lactobacillus reuteri*, які сприяють утворенню похідних індолу з триптофану.

Їхні результати показали, що збагачена триптофаном дієта спричинила зміни мікробіоти цих тварин у вигляді збільшення кількості мікроорганізмів, які продукують похідні індолу, здатні активувати AhR. Під час провокації глютену інтенсивність запалення кишечника в мишей, які отримували збагачену триптофаном дієту, була значно меншою порівняно з тими, які отримували стандартну дієту.

Такі ж результати спостерігалися серед гризунів, які отримували *Lactobacillus reuteri*. Крім того, збагачена триптофаном дієта або пробіотична бактерія дозволили суттєво зменшити ступінь проявів целіакії в мишей, коли вони зазнавали впливу глютену.

Це дослідження відкриває нові терапевтичні перспективи для пацієнтів із целіакією, для яких на сьогодні єдиним лікуванням є сувора безглютенова дієта.

Зараз необхідні подальші дослідження для підтвердження цих висновків у людей, але такий новий терапевтичний підхід дозволить покращити прояви і якість життя пацієнтів із целіакією.

Lamas B. et al. Aryl hydrocarbon receptor ligand production by the gut microbiota is decreased in celiac disease leading to intestinal inflammation. Science translational medicine. 2020. doi.org/10.1126/scitranslmed.aba0624. ■

ЧИ ОТРИМУЄ ВАША ДИТИНА ДОСТАТНЬО «СОНЯЧНОГО» ВІТАМІНУ?

Можливо, ви прагнете переконалися, що ваша сім'я дотримується здорової збалансованої дієти, але, можливо, є один важливий вітамін, на який ви не звертаєте уваги. І, швидше за все, ваші діти його не отримують у достатній кількості. Вітамін D, відомий як «сонячний», природним чином виробляється в нашій шкірі, коли ми зазнаємо впливу сонячного випромінювання. Але перебування в приміщеннях тривалий час веде до того, що в багатьох молодих людей не вистачає вітаміну D — у розвинутих країнах, як вважають вчені, це близько 80 % дітей.

КОМПЛЕКС ПЕРЕВАГ

Це означає, що вони втрачають цілу низку переваг, які дає вітамін D — від побудови міцних кісток і м'язів до підтримки здорової імунної системи. Вітамін D також може відігравати певну роль у боротьбі з астмою та екземою і запобіганні респіраторним інфекціям, діабету й навіть раку. Їжа, природно, містить лише невелику кількість вітаміну D. То в чому

рішення? Щоденне споживання вітамінів у таблетках — це один зі способів поповнити рівень вітаміну D, але це може стати дорогим для батьків. Натомість продукти, збагачені вітаміном D, можуть стати більш практичним і простим рішенням, яке зменшує навантаження на батьківські гаманці. Отже, саме це зробили кілька країн. Але чи працює такий підхід?

ФОРТИФАКАЦІЯ ЗМЕНШУЄ РИЗИК ДЕФІЦИТУ

У своєму огляді дослідники оцінили 20 досліджень з усього світу, які порівнювали споживання продуктів, збагачених вітаміном D (молоко, крупи, соки, хліб, йогурт і сир), з незбагаченими продуктами в дитячому віком від 1 до 18 років. Загалом на початку досліджень у 47 % дітей бракувало вітаміну D. Дослідження показали, що збагачення їжею значно підвищує рівень вітаміну D у крові й приблизно вдвічі зменшує ризик дефіциту вітаміну D. Фортифіковане молоко підвищувало рівень вітаміну D більше, ніж інші збагачені продукти.

ВІТАМІН D І РОЗУМОВІ ЗДІБНОСТІ ДІТЕЙ

Деякі дослідження вивчали розумові здібності, і одне з них показало, що збагачення вітаміном D пов'язане з невеликим, але значним збільшенням IQ. Це відбувається, оскільки все більше доказів свідчать про те, що вітамін D може бути важливим для підтримання здоров'я клітин мозку й розвитку нормальної поведінки. Автори огляду закликають проводити більше досліджень щодо збагачення їжі вітаміном D у дітей.

ЗЕЛЕНИЙ ЧАЙ, КАВА І РИЗИК СМЕРТІ ПРИ ЦУКРОВОМУ ДІАБЕТІ 2-го ТИПУ

Результати японського дослідження демонструють, що ефекти були найсильнішими для тих, хто вживав і зелений чай, і каву. Дослідники повідомили, що вживання зеленого чаю і кави було пов'язане зі зниженням смертності від усіх причин у японських хворих на цукровий діабет 2-го типу, особливо в тих, хто вживав обидва напої.

У когортному дослідженні, у якому спостерігали за майже 5000 пацієнтами протягом приблизно 5 років, доктор Масанорі Іваса з Університету Кюсю у Фукуоці разом з колегами виявили взаємозв'язок «доза — реакція» для обох напоїв. Споживання однієї чашки зеленого чаю щодня було пов'язане зі зменшенням ризику смерті на 15 % порівняно з тими, хто не вживав зеленого чаю. Вживання двох чашок на день було пов'язане зі зниженням ризику смерті на 27 %, а вживання чотирьох і більше чашок — на 40 % (P = 0,001).

Подібним чином, як показало онлайн-дослідження BMJ Open Diabetes Research & Care, серед тих, хто п'є каву, одна чашка на добу була пов'язана зі зменшенням ризику смерті на 12 %, а дві або більше чашки на добу — зі зниженням ризику на 41 % порівняно з тими, хто не вживав каву (P = 0,001).

Крім того, ризик смерті був ще нижчим для тих, хто споживав обидва напої щодня: на 51 % менше — для двох-трьох чашки зеленого чаю + дві або більше чашок кави; на 58 % нижче — для чотирьох і більше чашок зеленого чаю + одна чашка кави щодня; і на 63 % нижче — для комбінації чотирьох і більше чашок зеленого чаю та двох або більше чашок кави на добу (HR 0,37, 95% ДІ 0,18–0,77; P для тенденції не дано).

На сьогодні не досліджували сукупний вплив споживання зеленого чаю та кави на смертність від усіх причин. У цьому дослідженні встановлено, що поєднання більшого споживання зеленого чаю та кави помітно знижує ризик смертності. Крім того, це когортне дослідження включало такі потенційні фактори впливу, як тривалість сну, ускладнення діабету, спосіб життя, фізична активність, лабораторні дані й ліки.

Команда дослідників відзначила, що попередні дослідження серед загальної популяції вказували на те, що зелений чай і каву корисні для здоров'я, включно із запобіганням хронічним захворюванням і зниженням смертності. Однак було проведено мало досліджень серед пацієнтів з діабетом.

Дослідники досі до кінця не знають, які механізми були задіяні. Зелений чай містить речовини, які можуть бути корисними для здоров'я, включно з фенольними сполуками, таніном і кофеїном, а епігалокатехінгалат, найбільш поширена фенольна сполука, має антиоксидантні, протизапальні й антимурагенні властивості.

Доктор Іваса разом зі співавторами пояснили, що каву також містить фенольні сполуки, кофеїн та інші біоактивні компоненти, які можуть мати сприятливий вплив на здоров'я. Також дослідники зазначили, що фенольні сполуки, які

«Фортифікація вітаміном D — це доступне, ефективне рішення, що легко реалізується на рівні глобальної галузі охорони здоров'я» (Аль Халіф та співавт., 2020).

Al Khalifah R., Alsheikh R., Alnasser Y. et al. The impact of vitamin D food fortification and health outcomes in children: a systematic review and meta-regression. Syst. Rev. 2020. 9(1). ■

містяться в каві, такі як хлорогенова кислота, мають антиоксидантну й протизапальну дію. Зазвичай вживання кави може бути асоційоване з негативними наслідками, включно з підвищенням артеріального тиску й ризику серцевого нападу.

Для нового дослідження Іваса з колегами проаналізували дані про 4923 пацієнтів з Реєстру діабету Фукуоки (2790 чоловіків; 2133 жінки), які мали діабет 2-го типу. Дослідники мали на меті визначити вплив сучасних методів лікування та способу життя пацієнтів з діабетом. Середній вік пацієнтів становив 66 років, медіана — 5,3 року.

Споживання зеленого чаю й кави оцінювали за допомогою опитування щодо дієти пацієнтів. Основною метою дослідження став аналіз смертності від усіх причин. Під час аналізу дослідники скоригували потенційний ризик або захисні фактори смертності, що включали вік, стать, індекс маси тіла, тривалість діабету, куріння, споживання алкоголю, тривалість сну, глікований гемоглобін, систолічний артеріальний тиск, холестерин ліпопротеїдів низької щільності, історію захворювань, серцево-судинні захворювання та рак. При дослідженні вживання кави було проведено аналогічне коригування.

За період спостереження померло 309 осіб. Основними причинами смерті були рак (114 пацієнтів) і серцево-судинні захворювання (76). Коли дослідники вивчили асоціації зеленого чаю з цими причинами смерті, вони не виявили значущої асоціації зі смертністю від раку (HR 0,65, 95% ДІ 0,35–1,19, P = 0,11) і спостерігалась статистично невірогідна тенденція до асоціації зі смертністю від серцево-судинних захворювань (HR 0,65; 95% ДІ 0,33–1,29, P = 0,08). Результати були подібними до таких при вживанні кави, коли команда оцінювала смертність від раку (HR 0,77; 95% ДІ 0,45–1,33; P = 0,39) і серцево-судинних захворювань (HR 0,53; 95% ДІ 0,27–1,04; P = 0,06).

Обмеження дослідження було лише одне: воно не включало інформацію про рівень освіти й соціально-економічний статус, які також впливають на смертність. Крім того, не було зазначено, чи споживана каву містила кофеїн (проте каву без кофеїну в Японії є рідкістю).

Отже, автори дослідження зазначили: це перспективне когортне дослідження продемонструвало, що вживання зеленого чаю та кави суттєво асоціюється зі зниженням смертності від усіх причин: наслідки можуть бути адитивними. Результати свідчать про те, що споживання зеленого чаю та кави може мати сприятливий вплив на тривалість життя японців з діабетом 2-го типу.

Komorita Y. et al. Additive effects of green tea and coffee on all-cause mortality in patients with type 2 diabetes mellitus: the Fukuoka Diabetes Registry. BMJ Open Diab. Res Care. 2020; DOI: 10.1136/bmjdr-2020-001252. ■

Асоціація дієтологів України ■

РЕКЛАМА МЕРЕЖЕВИХ РЕСТОРАНІВ ПОВ'ЯЗАНА ЗІ ЗБІЛЬШЕННЯМ ВАГИ У ДОРОСЛИХ¹

¹ Асоціація була характерною для районів з низьким рівнем доходу.

Згідно з довготривалим популяційним дослідженням, реклама мережових ресторанів була пов'язана з невеликим збільшенням ваги у дорослих, які проживають у районах з низьким рівнем доходу.

Дослідники під керівництвом доктора Сари Блейч з Гарвардської школи охорони здоров'я в Бостоні протягом 4 років спостерігали за майже 6 мільйонами дорослих американців і виявили, що кожне збільшення щоквартальних витрат на рекламу на 1 особу пов'язане зі збільшенням індексу маси тіла (ІМТ) на 0,053 одиниці для тих, хто живе в районах з низьким рівнем доходу (95% ДІ 0,001–0,102).

На онлайн-форумі «JAMA Network Open» Блейч разом із колегами зазначили, що вони не виявили жодної значної асоціації при включенні районів з усіма рівнями доходу. Однак дослідники повідомили, що ІМТ збільшився на 0,12 % в округах, де витрати на рекламу були найбільшими, порівняно зі зниженням ІМТ на 0,12 % в округах із максимальним зменшенням витрат.

Блейч з колегами також зазначили, що у попередніх дослідженнях вони аналізували зв'язок між рекламою ресторанів та ожирінням у дітей, але даних щодо дорослих було мало. Дані попередніх досліджень показали, що маркетинг нездорової їжі та напоїв пов'язаний з вищим ризиком ожиріння серед молоді, і їх результати свідчать про те, що державна політика або ініціативні дії приватного сектору допоможуть зменшити негативні наслідки впливу реклами ресторанів серед населення. Ці результати конкретно вказують на потенційні переваги від зменшення впливу реклами ресторанів серед дорослих з низьким доходом.

Дослідники вважають, що зв'язок між рекламою ресторанів та збільшенням ваги в осіб з низьким рівнем доходу можна пояснити менш корисними продуктами харчування та напоями, що пропонуються цій групі населення. Таке пояснення узгоджується з попередніми доказами, які вказують на те, що реклама нездорових товарів часто націлена на тих, хто має підвищений ризик ожиріння.

Попередні дослідження вже демонстрували значно більший вплив реклами, зокрема солодких напоїв і ресторанів швидкого харчування, на дітей у громадах з більш високою часткою чорношкірих родин і осіб з більш низькими доходами. Також повідомлялось про цільовий телевізійний маркетинг нездорових продуктів харчування та напоїв, спрямований на афроамериканських і латиноамериканських дітей.

Результати цього дослідження викликають занепокоєння, оскільки витрати на рекламу ресторанів, спрямовану на громади з низьким рівнем доходу, можуть сприяти виявленню диспропорцій ожиріння.

Доктор Лорі Райт, директор програми клінічного харчування в Університеті Північної Флориди в Джексонвіллі, яка не брала участь у дослідженні, погодилася з вченими. Райт написала в електронному листі для MedPage Today, що вечора в ресторанах може бути багато на калорії, з високим вмістом жиру та солі. Можна зробити висновок, що групи осіб з низьким рівнем доходу вимушені



харчуватися в дешевих закладах, зокрема ресторанах швидкого харчування, де вибір здорової їжі є дуже складним завданням.

Вона також додала, що ці висновки справді свідчать про диспропорції станів здоров'я серед населення з низьким рівнем доходу, ймовірно, нерегулярне харчування, що, у свою чергу, закликає до ініціатив державної політики щодо обмеження реклами ресторанів серед населення з низьким рівнем доходу.

ДЕТАЛІ ДОСЛІДЖЕННЯ

Блейч з колегами проаналізували дані 5 987 213 дорослих осіб у США віком від 20 років, які проживали в 370 районах 44 штатів. 37 % досліджуваних осіб були старше 60 років і трохи більше половини (56,8 %) — жіночої статі. Протягом 4-річного періоду дослідження середній ІМТ становив 29,8 кг/м², що вважається надмірною вагою. Зміну ваги для розрахунку ІМТ вимірювали під час відвідувань клініки.

Дослідники отримали дані від «Kantar Media» про щоквартальні витрати на рекламу 66 найбільших мереж ресторанів США з 2013 по 2016 рік. Загальні витрати на рекламу становили в середньому \$4,72 на одну людину щоквартально, і витрати були більш високими в районах з низьким рівнем доходу порівняно з районами з високим рівнем (\$4,95 проти \$4,50 щоквартально). Основна частка цих витрат була спрямована на телевізійну рекламу ресторанів швидкого харчування.

Асоціації з'являлись з рекламою ресторанів із повним набором послуг і ресторанів швидкого харчування, а також у телевізійному маркетингу. Дослідники спостерігали значні асоціації з ІМТ для реклами серед усіх типів засобів масової інформації ресторанів з повним набором послуг і ресторанів швидкого харчування (0,145; 95% ДІ 0,06–0,23); телевізійної реклами всіх типів ресторанів (0,057; 95% ДІ 0,0002–0,11) і телевізійної реклами лише ресторанів швидкого харчування та ресторанів з повним набором послуг (0,141; 95% ДІ 0,05–0,23).

Науковці відзначили деякі обмеження у своєму дослідженні. Їх вибірка представляла лише дорослих осіб, які займалися своїм здоров'ям, і лише 12 % серед них були афроамериканцями. Крім того, менше 30 % учасників були молодшими за 40 років. Також дослідження не враховувало повний добовий раціон або фізичну активність учасників.

Обов'язково слід вжити певних заходів для зменшення промоції нездорового харчування, орієнтованого на осіб з низьким рівнем доходу, щоб допомогти послабити асоціацію реклами ресторанів з ризиком ожиріння серед вразливих груп населення.

<https://jamanetwork.com/journals/jamanetworkopen/fullarticle/2771399> ■

РЕКОМЕНДАЦІЇ ЩОДО ХАРЧУВАННЯ ПІД ЧАС КАРАНТИНУ, ЗУМОВЛЕНОГО COVID-19

Зараз світ переживає пандемію коронавірусу (CoV). Зараження CoV розпочалося у місті Ухань, Хубей (Китай), наприкінці 2019 року. Спочатку він називався 2019-nCoV, а в лютому 2020 року Всесвітньою організацією охорони здоров'я його перейменовано на COVID-19.

Ця епідемія розпочалася з зараження людини від тварини, і безпосередньою причиною смерті зазвичай є наслідки тяжкої атипової пневмонії. Зараз Всесвітня організація охорони здоров'я оголосила пандемію COVID-19, і люди у всіх країнах перебувають на карантині, щоб зменшити поширення вірусу та навантаження на медичні ресурси. Оскільки карантин пов'язаний із перериванням робочого режиму, це може призвести до нудьги. Нудьга асоціюється з більшим споживанням енергії, а також споживанням більшої кількості жирів і вуглеводів. Крім того, під час карантину стресом може бути постійний інформаційний тиск щодо пандемії. Отже, стрес штовхає людей до переїдання, що здебільшого реалізується у пошуку «комфортних» солодких продуктів. Таке бажання споживати їжу певного виду визначається як «потяг до їжі», що є багатовимірним поняттям, яке включає емоційні (інтенсивне бажання їсти), поведінкові (пошук їжі), когнітивні (думки про їжу) та фізіологічні (слинотеча) процеси. Цікаво, що у потягу до їжі прослідковується гендерна різниця: серед жінок його поширеність була вищою, ніж серед чоловіків.

Потяг до вуглеводів стимулює вироблення серотоніну, що, в свою чергу, позитивно впливає на настрій. У певному сенсі багата вуглеводами їжа може бути способом антистресового впливу. Вплив потягу до вуглеводів на знижений настрої пропорційний глікемічному індексу продуктів. Ця нездорова харчова звичка може збільшити ризик розвитку ожиріння, оскільки, крім стану хронічного запалення, вона часто ускладнюється захворюваннями серця, діабетом і захворюваннями легенів, які, як було доведено, збільшують ризик серйозніших ускладнень COVID-19.

Стрес під час карантину призводить також до порушень сну, які, у свою чергу, ще більше поглиблюють стрес і збільшують споживання їжі, що породжує небезпечне порочне коло. Тому важливо вживати на вечерю їжу, що містить серотонін та мелатонін або сприяє їх синтезу. Різноманітні рослини, зокрема мигдаль, банани, вишня та овес, включаючи коріння, листя, фрукти та насіння, містять мелатонін та/або серотонін. Ці продукти можуть також містити триптофан, що є попередником серотоніну та мелатоніну. Білкова їжа, зокрема молоко та молочні продукти, є основним джерелом триптофану, що налагоджує сон. Більше того, триптофан бере участь у регуляції відчуття ситості та споживанні калорій за допомогою серотоніну, який в основному знижує споживання вуглеводів і жирів, а також пригнічує нейропептид Y — найпотужніший пептид гіпоталамусового орексигену. Окрім властивостей, що полегшують сон, молочні продукти, зокрема йогурт, можуть також посилювати природну активність клітин-кілерів та зменшувати ризик респіраторних інфекцій. Під час карантину підвищений прийом макроелементів може супроводжуватися дефіцитом мікроелементів, як це відбувається при ожирінні, що зазвичай пов'язано з порушенням імунної відповіді, зокрема клітинно-опосередкованого імунітету, функції фагоцитів, вироблення цитокінів, спорідненості антитіл і системи комплементу,

що робить людину більш сприйнятливою до вірусних інфекцій. Таким чином, протягом цього часу важливо подбати про харчові звички, дотримуючись здорового та збалансованого режиму харчування, що містить велику кількість мінералів, антиоксидантів і вітамінів. Кілька досліджень повідомляли, що фрукти та овочі постачають мікроелементи, які можуть посилити імунну функцію. Це відбувається тому, що деякі з цих мікроелементів, зокрема вітамін Е, вітамін С та бета-каротин, є антиоксидантами.

Антиоксиданти збільшують кількість Т-клітинних підгруп, посилюють реакцію лімфоцитів на мітоген, збільшують продукцію інтерлейкіну-2, посилюють активність природних клітин-кілерів і збільшують відповідь на вакцину проти вірусу грипу порівняно з плацебо. Бета-каротин міститься у топінамбурі, моркві та зелених листових овочах, тоді як джерелом вітаміну С є червоний перець, апельсини, полуниця, брокколи, манго, лимони та інші фрукти та овочі. Основним дієтичним джерелом вітаміну Е є рослинні олії (соєва, соняшникова, кукурудзяна, олія зародків пшениці та волоських горіхів), горіхи, насіння, шпинат і брокколи. Крім того, карантин може бути пов'язаний з меншим часом перебування на свіжому повітрі, меншим перебуванням на сонці та зменшенням продукції вітаміну D в результаті зниження рівня 7-дегідрохолестерину у шкірі.

Повідомляється, що дефіцит вітаміну D взимку пов'язаний з вірусними епідеміями. Дійсно, адекватний рівень вітаміну D знижує ризик розвитку декількох хронічних захворювань, зокрема раку, серцево-судинних захворювань, цукрового діабету та гіпертонії, що значно підвищує ризик смерті від інфекцій дихальних шляхів порівняно зі здоровими особами. Крім того, вітамін D захищає дихальні шляхи, підтримуючи щільні міжклітинні контакти, знешкоджуючи віруси, руйнуючи їх оболонки за допомогою індукції кателіцидину та дефензину, а також зменшуючи вироблення прозапальних цитокінів вродженою імунною системою і, отже, зменшуючи ризик цитокінової бурі, що призводить до пневмонії. Оскільки час перебування на свіжому повітрі і, отже, вплив сонця є обмеженими, рекомендується отримувати більше вітаміну D за допомогою дієти. Продукти, що містять вітамін D, включають рибу, печінку, яєчний жовток і продукти (наприклад, молоко, йогурт) з додаванням вітаміну D. Іншим важливим мікроелементом, що має вирішальне значення для підтримки імунної функції, є цинк. Повідомлялося, що цинк інгібує тяжкий гострий респіраторний синдром (SARS) шляхом зв'язування та блокування коронавірусної РНК-залежної РНК-полімерази (RdRp) у клітинах Vero-E6. Хоча устриці містять найбільше цинку на порцію, найпоширенішою їжею для отримання цинку є м'ясо птиці, червоне м'ясо, горіхи, насіння гарбуза, насіння кунжуту, квасоля та сочевиця. Всі вищеописані поживні речовини входять до складу середземноморської дієти, що може представляти здорову схему харчування, якої слід дотримуватися в умовах карантину. Основними інгредієнтами середземноморської кухні є оливкова олія, свіжі фрукти та овочі, бобові, що містять багато білка, риба та цільні зерна з помірною кількістю вина та червоного м'яса.

Muscogiuri, G., Barrea, L., Savastano, S. et al. Nutritional recommendations for CoVID-19 quarantine. Eur. J. Clin. Nutr. 2020. № 74. P. 850-851. Doi: <https://doi.org/10.1038/s41430-020-0635-2> ■

Асоціація дієтологів України ■

НОВОЕ В ПАТОГЕНЕЗЕ ПСОРИАТИЧЕСКОГО АРТРИТА

Исследователи из Оксфордского университета и Института Сенгера определили высокий уровень специфического рецептора в иммунных клетках пациентов с псориатическим артритом, пишет Eurek Alert. Это открытие дарит надежду на создание лекарства против этого заболевания.

Уже было известно, что болезнь имеет ряд генетических предрасположенностей, одна из которых определяет то, как иммунные Т-клетки «видят» молекулы антигена болезнетворных микроорганизмов. Однако было не совсем понятно, что именно вызывает у пациентов начало развития псориатического артрита.

Был проведен анализ тысяч отдельных иммунных клеток из биологических жидкостей пациентов с псориатическим артритом. Ученые смогли увидеть, какие гены были включены в каждой клетке, и показали, что Т-клетки имеют актив-

ированный воспалительный профиль. Исследователи также идентифицировали активные Т-клеточные рецепторы в каждой клеточной единице. Оказалось, что многие Т-клетки в суставной жидкости имеют одинаковый Т-клеточный рецептор и, вероятно, являются клонами друг друга. Скорее всего, они были связаны с определенным антигеном.

Помимо прочего, у клеток были общими и другие маркеры, к примеру, рецептор CXCR3. Все эти элементы направляли клетки к месту воспаления. По словам ученых, каждый рецептор, как уникальный замок, распознает определенный молекулярный «ключ». Было показано, что у разных пациентов рецепторы распознают одну и ту же молекулу. Это проливает свет на причину развития заболевания и дает надежду на создание эффективной терапии.

www.medikforum.ru ■

ДИЕТА БЕЗ ГЛЮТЕНА ОБЛЕГЧАЕТ СИМПТОМЫ РЕВМАТОИДНОГО АРТРИТА

Ревматоидный артрит (РА) — аутоиммунное заболевание, которое поражает слизистую оболочку суставов. Этиология ревматоидного артрита до сих пор не ясна, но эксперты обнаружили, что диета может играть роль в возникновении вспышек (внезапного ухудшения симптомов).

Лица с ревматоидным артритом отмечают, что сокращение употребления продуктов с глютенем в значительной степени помогает контролировать симптомы. Они заметили, что употребление глютеня часто вызывает ухудшения, похожие на те, которые испытывают лица с целиакией.

Ученые из Каролинской университетской больницы (ранее — университетская клиника Худдинге) в Стокгольме обнаружили, что веганская диета с небольшим содержанием глютеня оказывает положительное влияние на симптомы РА. «Это преимущество может быть связано со снижением иммунореактивности к пищевым антигенам, устранимым изменением рациона», — заключают они.

Ученые из Университета Никосии (Кипр) изучили потенциал диеты без глютеня при лечении ревматических заболеваний (анкилозирующий спондилит, системная красная волчанка, псориатический артрит и ревматоидный артрит). Изучив опубликованные работы, они обнаружили, что увеличение количества растительных продуктов (бобовые, фрукты и овощи) и добавление продуктов, богатых омега-3 (жирная рыба и орехи), может стать потенциальным дополнительным методом к лечению ревматических заболеваний.

Лица с РА чаще страдают целиакией. Исследования показали, что антитела, присутствующие у людей с этим заболеванием, появляются у лиц с РА. Отметим, что эксперты также обнаружили совпадение двух заболеваний: лица с целиакией часто имеют биомаркеры ревматоидных факторов, и наоборот.

<https://www.health.news/2020-02-17-can-gluten-aggravate-symptoms-of-rheumatoid-arthritis.html> ■

ЛЕЧЕНИЕ МЕЛИТТИНОМ ВЫЗЫВАЕТ АПОПТОЗ И АУТОФАГИЮ ФИБРОБЛАСТОПОДОБНЫХ СИНОВИОЦИТОВ У ПАЦИЕНТОВ С РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ

Ревматоидный артрит (РА) — воспалительное аутоиммунное заболевание суставов, которое приводит к необратимому разрушению суставов и функциональной потере. Фибробластоподобные синовиоциты (ФПС) — это особые доминантные мезенхимальные клетки, характеризующиеся структурой синовиальной интимы и играющие решающую роль как в развитии, так и в прогрессировании РА.

В исследовании Shou-di He et al. (Гуандун, Китай) оценивалось влияние мелиттина (полипептид пчелиного яда) на жизнеспособность и апоптоз ФПС, выделенных у пациентов с РА.

Жизнеспособность клеток определяли с помощью анализов ССК-8, апоптоз оценивали с помощью проточной цитометрии, а также определяли уровни экспрессии белков, связанных с апоптозом (каспаза-3, каспаза-9, BAX и Bcl-2). Чтобы выяснить, влияет ли мелиттин

на воспалительные процессы при наличии РА-ФПС, уровни интерлейкина (IL) 1β определяли с помощью иммуноферментного анализа (ELISA). Кроме того, был выполнен точечный флуоресцентный анализ GFP-LC3 и вестерн-блоттинг (для LC3, ATG5, p62 и Beclin 1) для оценки аутофагии в РА-ФПС. Результаты продемонстрировали, что мелиттин может способствовать апоптозу и аутофагии, а также ингибировать секрецию IL-1β в РА-ФПС.

Авторы приходят к выводу, что мелиттин полезен для предотвращения повреждения суставов при местной стимуляции. Мелиттин, основной лекарственный компонент яда медоносной пчелы, оказывает противовоспалительное, обезболивающее и противоревматическое действие у пациентов с ревматоидным артритом.

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31820689/> ■

УЧЕННЫЕ СДЕЛАЛИ ОТКРЫТИЕ В ОТНОШЕНИИ РЕВМАТОИДНОГО АРТРИТА

Ученые обнаружили ранее неизвестную клетку, присутствующую в довольно больших количествах в крови непосредственно перед обострением ревматоидного артрита, пишет Medical News Today.

В рамках исследования на протяжении четырех лет у пациента с ревматоидным артритом каждую неделю брали кровь на анализ. Ученых интересовали изменения, связанные с обострением недуга. Оказалось, за несколько дней до обострения артрита в крови человека присутствовала молекулярная «подпись» неизвестной клетки.

Анализ показал: данные клетки присутствовали в небольших количествах, когда симптомы почти не проявлялись, их концентрация росла непосредственно перед обострением, и их следы прак-

тически отсутствовали во время самого периода обострения. При этом гены, экспрессия которых возрастала перед обострением, обычно были активны в костях, мышцах и внеклеточном матриксе.

Новые клетки получили название PRIME. Ученые пока не знают, как именно они функционируют. Профили экспрессии РНК клеток PRIME очень похожи на профили синовиальных фибробластов. Эти клетки, присутствующие в суставах, способствуют развитию симптомов ревматоидного артрита. Следовательно, клетки PRIME могут быть предшественниками синовиальных фибробластов.

<https://chemrar.ru/uchenye-sdelali-otkrytie-v-otnoshenii-revmatoidnogo-artrita/> ■

РЕВМАТОИДНЫЙ АРТРИТ ПОВЫШАЕТ РИСК РАЗВИТИЯ ДИАБЕТА

Новое исследование, представленное на ежегодном собрании Европейской ассоциации по изучению диабета (EASD), показывает, что ревматоидный артрит (РА) связан с повышенным на 23 % риском развития диабета 2-го типа (СД2). Это может указывать на то, что оба заболевания связаны с воспалительной реакцией организма. Исследование было проведено Зиксингом Тианом и доктором Адрианом Хилдом из Манчестерского университета (Великобритания) и их коллегами.

Команда провела поиск в медицинских и научных базах данных до 10 марта 2020 года когортных исследований,

сравнивающих заболеваемость СД2 среди лиц с РА с риском диабета среди населения в целом. Отобранные подходящие исследования включали в общей сложности 1,6 млн участников.

Авторы обнаружили, что наличие РА было связано с повышением вероятности развития СД2 на 23 % по сравнению с риском диабета среди населения в целом.

«Это открытие подтверждает мнение о том, что воспалительные пути вовлечены в патогенез диабета», — отмечают авторы.

<https://www.healio.com/news/endocrinology> ■



Знову з вами

**3 новою силою!
В новій упаковці!**

- Багатосторонній цілющий вплив біологічно активних складових бджолоїної отрути
- Глибоке прогрівання тканин завдяки алілізотіоціанату гірчичної олії
- Протизапальна дія нестероїдного протизапального метилсаліцилату




РП. UA-8595/01/01 від 20.02.2018

ИММУНОЗАВИСИМЫЕ ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ, АССОЦИИРОВАННЫЕ С ИММУНОТЕРАПИЕЙ РАКА



Головач И.Ю.,
д.м.н., профессор

Первыми ингибиторами контрольных точек иммунитета с высокой противоопухолевой активностью были моноклональное анти-CTLA-4-антитело ипилимумаб [3] и анти-PD-1-антитела ниволумаб и пембролизумаб, которые первоначально продемонстрировали высокую активность при меланоме [4], а затем и при других формах рака.

Ингибиторы ИКТ продемонстрировали беспрецедентную частоту ответа на широкий спектр форм рака, в настоящее время семь иИКТ одобрены Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов (FDA) и имеют более чем 14 различных показаний к лечению рака (табл. 1).

Активация иммунной системы на фоне использования иИКТ может привести к уникальному спектру токсичности, известному как иммунозависимые побочные эффекты (ИЗПЭ). В настоящее время специалисты, используя иИКТ в клинической практике, все чаще сталкиваются с диагностической и терапевтической проблемой идентификации ИЗПЭ и ведения пациентов с этими симптомами.

Высокий риск развития ИЗПЭ при использовании иИКТ требует полноценного участия в лечении и исследовании таких пациентов мультидисциплинарной команды врачей-специалистов разного профиля наряду с онкологами. Это связано с тем, что данные проявления могут быть опасными для жизни, проявляться поражением различных органов и систем и иногда трансформироваться в хронические заболевания, существенно снижающие качество жизни и доминирующие в клинической картине.

В поздних фазах клинических исследований было отмечено, что распространенность ИЗПЭ колеблется от 15 до 90 % при иИКТ [5]. При этом фульминантные ИЗПЭ, приводящие к смерти пациентов, регистрируются с частотой 0,3–1,3 % [6]. Риск, клинические проявления и тяжесть ИЗПЭ варьируют в зависимости от режима терапии иИКТ и типа рака. Частота и степень тяжести ИЗПЭ наиболее высоки среди пациентов, получающих комбинированную терапию ипилимумаб/ниволумаб по сравнению с монотерапией [7]. При назначении терапии анти-CTLA-4 чаще имеют место такие иммуноопосредованные побочные эффекты, как колит и гипопитит, тогда как у пациентов, получающих терапию анти-PD-1, чаще встречаются пневмонит и тиреоидит [8, 9].

Тяжесть неблагоприятных событий и токсичность режимов можно классифицировать, используя общие терминологические критерии для нежелательных явлений Национального института рака США (Common terminology criteria for adverse events grading — CTCAE) (табл. 2) [10].

Хотя эта оценочная система используется в онкологии в течение многих лет, целенаправленно она не предназначена

ГОЛОВАЧ И.Ю.¹, ЕГУДИНА Е.Д.²

¹Клиническая больница «Феофания» Государственного управления делами, г. Киев, Украина

²Клиника современной ревматологии, г. Киев, Украина

Уже более 50 лет хирургия, лучевая терапия и химиотерапия являются основным оружием врача-онколога в борьбе со злокачественными новообразованиями. С развитием иммунотерапии наметился существенный прорыв в лечении пациентов со злокачественными новообразованиями (1). Ускользание от распознавания иммунной системой и устойчивость к ее воздействию являются одними из основных признаков раковых клеток (2).

В микроокружении опухоли отмечается сверхэкспрессия иммуносупрессивных молекул, таких как цитотоксический Т-лимфоцит-ассоциированный антиген 4 (CTLA-4), белок программируемой клеточной гибели (PD-1) и его лиганд PD-L1 (2). Это так называемые иммунные контрольные точки (ИКТ), которые являются регуляторами иммунной активации и иммунного ответа. Опухолевые клетки используют эти контрольные точки для предотвращения активации опухоль-специфических лимфоцитов, тем самым препятствуя воздействию клеток иммунного надзора, что способствует неконтролируемому росту опухоли. Кроме того, ИКТ контролируют и предотвращают запуск аутоиммунных процессов, модулируют их, уменьшая вызванные иммунными клетками повреждения в органах и тканях. Нацеливаясь на молекулы CTLA-4 и PD-1, блокаторы (ингибиторы) иммунных контрольных точек (иИКТ) реактивируют цитотоксические Т-клетки, которые разрушают опухолевые клетки и ликвидируют этот ключевой механизм прогрессирования рака, активируя иммунную систему для уничтожения раковых клеток (2).

Таблица 1. Одобренные FDA ингибиторы иммунных контрольных точек и показания к их применению

Лекарственный препарат	В каком году одобрен	Терапевтическая мишень	Показания
Атезолизумаб	2016	PD-L1	Немелкоклеточный рак. Уротелиальный рак
Авелумаб	2017	PD-L1	Клеточная карцинома Меркеля. Уротелиальный рак
Цемиплимаб	2018	PD-L1	Кожный плоскоклеточный рак
Дурвалумаб	2017	PD-L1	Уротелиальный рак. Немелкоклеточный рак
Ипилимумаб	2011	CTLA-4	Меланома
Ниволумаб	2014	PD-1	Классическая лимфома Ходжкина. Гепатоцеллюлярная карцинома. Меланома. Немелкоклеточный рак легкого. Карцинома почек. Мелкоклеточный рак легкого. Плоскоклеточный рак головы и шеи. Уротелиальный рак
Пембролизумаб	2014	PD-1	Рак шейки матки. Классическая лимфома Ходжкина. Гастральная или гастроэзофагеальная аденокарцинома. Гепатоцеллюлярная карцинома. Меланома. Солидные опухоли MSI-H или dMMR. Немелкоклеточный рак легкого. Плоскоклеточный рак легкого. Медиастинальная В-клеточная лимфома. Плоскоклеточный рак головы и шеи. Уротелиальный рак
Комбинации ипилимумаба и ниволумаба	2015	CTLA-4/PD-1	Меланома. Колоректальная карцинома. Карцинома почек. Немелкоклеточный рак легкого

Таблица 2. Общие терминологические критерии для классификации нежелательных явлений (CTCAE)

Степень по CTCAE	Уровень помощи	Менеджмент	Терапия иИКТ
Бессимптомная или легкая	Амбулаторное наблюдение	Наблюдение	Продолжать терапию с тщательным мониторингом
Умеренная	Амбулаторное наблюдение	Системные глюкокортикоиды (0,5–1 мг/кг/сут преднизолона)	Временно воздержаться; возобновить по достижении 1-й степени токсичности
Тяжелая, но не жизнеугрожающая	Госпитализация в стационар	Высокие дозы системных глюкокортикоидов (1–2 мг/кг/сут преднизолона или метилпреднизолона); рассмотреть дополнительные методы лечения, если нет ответа в течение 48–72 ч	Временно воздержаться; возобновить по достижении 1-й степени токсичности, обсудить с пациентом перспективы лечения
Жизнеугрожающие состояния	Госпитализация в стационар/блок интенсивной терапии	Высокие дозы глюкокортикоидов (1–2 мг/кг/сут преднизолона или метилпреднизолона); рассмотреть дополнительные методы лечения при отсутствии ответа в течение 48–72 ч	Прекращение терапии

для ведения пациентов с ИЗПЭ. В ответ на этот клинический вызов в отношении распознавания данного класса токсичности и ведения таких пациентов ведущими онкологическими обществами, в том числе Американским обществом клинической онкологии (ASCO), Европейским обществом медицинской онкологии (ESMO), рабочей группой, изучающей онкологическую токсичность иммунотерапии и Национальной комплексной онкологической сетью США (NCNN), в 2017–2018 гг. были опубликованы всеобъемлющие руководящие принципы для улучшения соответствующей оценки и лечения ИЗПЭ [10–12].

Эти рекомендации в значительной степени основаны на ретроспективных данных и мнении экспертов. Учитывая отсутствие данных проспективных клинических исследований, посвященных редким и молниеносным клиническим проявлениям ИЗПЭ, данные состояния остаются особенно сложными в диагностике и менеджменте для

врачей. В то время как лечение варьирует в зависимости от тяжести ИЗПЭ, терапия иИКТ может быть продолжена для большинства пациентов с 1-й степенью токсичности и прекращена для пациентов со 2-й степенью и выше. Исходя из рекомендаций терапию следует возобновить после разрешения симптомов токсичности 2-й или 3-й степени, однако при ИЗПЭ 4-й степени терапию следует прекратить полностью [13]. При этом безопасность и польза повторного назначения иИКТ неизвестны, решение о возобновлении лечения следует рассматривать в каждом конкретном случае отдельно. В недавнем исследовании пациентов с немелкоклеточным раком легких (НМРЛ) повторное назначение анти-PD-L1 терапии привело к рецидивам ИЗПЭ у 52 % пациентов [14].

Широко признано, что эффективный менеджмент ИЗПЭ зависит от раннего распознавания и своевременного вмешательства [13]. Клиническая настороженность,

своевременная оценка и междисциплинарное ведение пациентов обеспечивают основу для оптимальных клинических исходов лечения больных иИКТ.

Хотя любая система органов может быть поражена вследствие ИЗПЭ, чаще всего в патологический процесс вовлекаются желудочно-кишечный тракт, эндокринные железы, кожа и печень [15], более редкими являются поражения костно-мышечной, центральной нервной (ЦНС) и сердечно-сосудистой систем, легких и органов кровообращения*.

ПОРАЖЕНИЕ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ

Неврологические токсические явления — достаточно редкие побочные проявления терапии иИКТ, однако они представляют особый интерес из-за их потенциальной клинической тяжести и фатальных последствий. Эти осложнения охватывают нарушения регуляции как центральной, так и периферической нервной системы (ПНС). Вовлечение центральной нервной системы и ПНС включает довольно широкий спектр неврологических расстройств: энцефалит, асептический менингит, синдром задней обратимой энцефалопатии, поперечный миелит, миастению/миастенический синдром, сенсорно-двигательную невропатию или синдром Гийена — Барре (СГБ), болезненную сенсорную и парасимпатическую невропатию [56]. Пациенты могут страдать от головной боли, изменений психического статуса, двигательного или сенсорного дефицита, ненормального поведения, изменения личности, расстройств речи или двигательных нарушений. Метаанализ 9208 пациентов, получавших терапию иИКТ, показал, что частота неврологических нарушений варьировала от 3,8 до 6,1 % при монотерапии анти-CTLA4 и анти-LD-1 соответственно и до 12,0 % при комбинированной терапии [56]. Случаи ИЗПЭ с поражением ЦНС с высокой степенью достоверности регистрировались с частотой < 1 % [56]. Среднее время манифестации энцефалита от момента старта терапии иИКТ составляло 6 недель.

Диагностическая оценка. Первым шагом в менеджменте пациентов является исключение прогрессирования рака с поражением ЦНС, инфекций и метаболических нарушений как причин появившихся неврологических симптомов. Консультация невролога рекомендуется для всех неврологических ИЗПЭ для определения типа и степени неврологических нарушений и тактики дальнейшего ведения пациентов. У пациентов с головной болью, которая

* Данные о поражении кожи, желудочно-кишечного тракта, эндокринной системы и ревматологических иммунозависимых побочных эффектах представлены в первой части статьи в «Новостях медицины и фармации», 2020, № 2.

изолированно может указывать на асептический менингит, важно оценить наличие нарушения сознания, изменения поведения, афазии, судорожной активности или кратковременной потери памяти, что может указывать на энцефалит [57].

Перечень необходимых исследований включает ОАК, определение функции печени, почек и щитовидной железы, а также оценку состояния гипофиза. При подозрении на васкулит дополнительно следует определять уровни СРБ, ANA и антинейтрофильных цитоплазматических антител. Для исключения анти-NMDA-рецепторного энцефалита рекомендуется определять уровень аутоантител к NR1- и NR2-субъединицам глутаматного NMDA-рецептора [58].

MPT-сканирование головного мозга с контрастированием и электроэнцефалография (ЭЭГ) необходимы для дифференциальной диагностики метастазов в мозг и выявления субклинической судорожной активности. Диагностическое обследование неврологических ИЗПЭ также должно включать MPT позвоночника и анализ спинномозговой жидкости (СМЖ), проведение цитологического анализа для исключения лептоменингеального метастазирования, инсульта, инфекции. Анализ СМЖ полезен в случаях клинического подозрения на энцефалит, асептический менингит и сенсорно-двигательную невропатию или синдром Гийена — Барре, для которых характерен лимфоцитарный плеоцитоз и повышенный уровень белка. ЭМГ может помочь в диагностике сенсорных симптомов и мышечной слабости [59].

Менеджмент. Быстрая диагностика и оперативный менеджмент ИЗПЭ необходимы для потенциального полного неврологического выздоровления [58]. Первым шагом в лечении является исключение поражения нервной системы вследствие прогрессирования рака, инфекции и метаболических нарушений. При развитии неврологических ИЗПЭ 1-й степени токсичности терапия ИИКТ может быть продолжена под тщательным наблюдением. При неврологических симптомах 2-й степени токсичности и выше от терапии ИИКТ следует временно воздержаться до тех пор, пока не будет определена природа ИЗПЭ и отсутствие прогрессирования симптомов. В случае значительной неврологической токсичности 2-й степени или выше следует начинать лечение ГК [11]. При ухудшении состояния для контроля симптомов может потребоваться повышение дозы ГК в дополнение к внутривенному введению иммуноглобулинов или плазмаферезу. Пиридостигмин может быть полезен при миастении в дополнение к терапии ГК [57]. Недавняя серия случаев из 9 пациентов с неврологической токсичностью, вызванной ИИКТ, продемонстрировала значительное симптоматическое улучшение у 77,8 % пациентов после прекращения иммунотерапии и лечения ГК в дозе 1–4 мг/кг или пульс-терапии метилпреднизолоном в дозе 1000 мг в течение последовательных 5 дней [58]. В стероид-рефрактерных случаях могут рассматриваться дополнительные терапевтические стратегии: внутривенный иммуноглобулин, ритуксимаб или плазмаферез, поскольку эта токсичность опосредована образованием аутоантител [12].

Миастения гравис (Myasthenia gravis)

По экспертным оценкам, миастения встречается у 0,1–0,2 % пациентов, получающих иммунотерапию [60]. Это клиническое проявление обычно манифестирует в течение 2–3 недель от начала лечения ИИКТ [61] с интермиттирующими симптомами моторной слабости и усталости, которые часто ассоциированы с глазной и бульбарной дисфункцией.

Диагностическая оценка. Любые подозрения в пользу миастении требуют быстрой диагностики и лечения, учитывая возможность развития дыхательной недостаточности. Необходимо исследовать уровень специфичных для миастении антител к ацетилхолиновым рецепторам

и против поперечнополосатых мышц, уровень мышечно-специфических киназ и липопротейна-4 [12]. Пациентам следует назначать электродиагностические исследования, включая тестирование нервно-мышечной передачи с итерационной стимуляцией нерва (repetitive nerve stimulation, RNS) или дрожания, исследование нервной проводимости для исключения невропатии, игольчатую ЭМГ для диагностики миозита и исследование функции внешнего дыхания [11]. В целях дифференциального диагноза с миозитом необходимо определение миозит-специфических ферментов: креатининкиназы, альдолазы, скорости оседания эритроцитов и СРБ. Для исключения вовлечения ЦНС или сопутствующей патологии следует провести MPT головного мозга и/или позвоночника в зависимости от преобладающих симптомов [11].

Достаточно часто среди ИЗПЭ у пациентов, получавших лечение ИИКТ, наблюдалось сосуществование миастении, миозита и миокардита, что подтверждается в исследовании, где была обнаружена 25% распространенность случаев ниволумаб-ассоциированной миастении [62]. Поэтому назначение кардиологического исследования с проведением ЭКГ и трансторакальной эхокардиографии считается оправданным и целесообразным у всех пациентов с мышечной слабостью и миалгией.

Менеджмент. Миастения, вызванная ИИКТ, ассоциирована с более высокой частотой миастенического криза, чем идиопатическая миастения [63]. Таким образом, высокий уровень подозрения и быстрое начало терапии ГК в дозе 1–1,5 мг/кг/сут являются обязательными для предотвращения клинического ухудшения, которое может привести к дыхательной недостаточности и смерти [11]. Пациентов с токсичностью 3-й или 4-й степени следует вести в условиях отделения интенсивной терапии, учитывая риск развития острой дыхательной недостаточности. Терапия высокими дозами ГК рекомендуется внутривенным иммуноглобулином в дозе 2 г/кг в течение 5 дней или плазмаферез в течение 5 дней [11]. Пиридостигмин можно титровать для достижения оптимального облегчения симптомов начиная с 30 мг трижды в день и повышая до максимума — 120 мг [12]. Следует избегать назначения лекарственных препаратов, способных усугубить миастению: β-блокаторы, препараты магния внутривенно, фторхинолоны, аминогликозиды и макролиды.

Периферическая невропатия

Периферическая нейротоксичность ИИКТ может проявляться как периферическая невропатия, вегетативная невропатия, синдром Гийена — Барре и некротизирующий миозит.

Синдром Гийена — Барре

При подозрении на синдром Гийена — Барре у пациентов, получающих ИИКТ, диагностический подход включает следующие этапы: консультация невропатолога, MPT позвоночника с контрастом или без него для исключения компрессионного поражения и оценки утолщения нервного корешка, проведение люмбальной пункции с оценкой СМЖ с обязательным выполнением цитологического исследования [12]. Высокую диагностическую ценность при СГБ имеет уровень сывороточных антиганглиозидных антител и их подтипов (например, анти-GQ1b для варианта Миллера — Фишера, связанного с атаксией и офтальмоopleгией) [11]. При развитии СГБ все классы токсичности требуют отмены ИИКТ и проведения неотложной терапии, учитывая, что прогрессирующий СГБ может привести к острой дыхательной недостаточности. Рекомендуется госпитализация в стационар с возможностью быстрого перехода к мониторингу на уровне отделения интенсивной терапии. Терапию проводят внутривенными иммуноглобулинами в дозе 0,4 г/кг/сут в течение 5 дней с общей дозой 2 г/кг или плазмаферез плюс одно-

временный прием ГК в средних и высоких дозах [13]. Необходимо также проводить постоянный мониторинг оценки функции внешнего дыхания.

Вегетативная невропатия

При развитии вегетативной невропатии на фоне терапии ИИКТ необходимо в первую очередь провести скрининг на другие причины вегетативной дисфункции: сахарный диабет, надпочечниковая недостаточность, ВИЧ, паркинсонизм, амилоидоз, ботулизм, паркинсонизм и другие состояния [11], провести электродиагностические исследования для оценки сопутствующей полинейропатии, рассмотреть целесообразность тестирования на антитела, характерные для паранеопластической аутоиммунной вегетативной дисфункции (например, антиганглионарный рецептор ацетилхолина, антинейрональное ядерное антитело типа 1 и антитела к потенциал-управляемым кальциевым каналам N-типа) [13]. Дифференциальная диагностика в данной ситуации всегда сложная. Пациенты с вегетативной невропатией 1-й степени токсичности могут продолжить прием ИИКТ под тщательным наблюдением невролога с регулярным контролем симптомов; при развитии токсичности 2–4-й степени от ИИКТ следует воздержаться. В лечебной тактике рекомендуется прием преднизолона в дозе 0,5–1 мг/кг при 2-й степени токсичности и пульс-терапия метилпреднизолоном по 1000 мг/сут трижды при 3–4-й степени токсичности с последующим назначением оральных доз ГК [11].

Асептический менингит

Диагностика асептического менингита на фоне приема ИИКТ базируется на проведении MPT головного мозга, исследовании уровня кортизола и АКГГ для исключения надпочечниковой недостаточности, люмбальной пункции с оценкой цитоза в СМЖ, уровня белка и глюкозы, проведении окрашивания по Граму, культурологического анализа, полимеразной цепной реакции (ПЦР) для исключения вирусных инфекций. Для асептического менингита в СМЖ характерно повышенное количество лейкоцитов с нормальным уровнем глюкозы, нормальная культура и окраска по Граму [11]. При развитии ИИКТ-индуцированного асептического менингита терапию ИИКТ следует отменить. Должна быть рассмотрена эмпирическая противовирусная (ацикловир в/в) и антибактериальная терапия до получения результатов СМЖ. При отрицательных ПЦР и культурологических исследованиях могут быть назначены ГК преднизолон 0,5–1 мг/кг или в/в метилпреднизолон 1 мг/кг при умеренных/тяжелых формах этого побочного эффекта [13].

Энцефалит

На MPT головного мозга при ИИКТ-индуцированном энцефалите в режиме T2/FLAIR (инверсия-восстановление с ослаблением сигнала от жидкости) можно выявить типичные изменения, которые наблюдаются при аутоиммунных энцефалопатиях или лимбических энцефалитах [13]. В СМЖ характерно повышенное количество лейкоцитов с преобладанием лимфоцитов и повышенное содержание белка [11]. Для исключения субклинической судорожной активности необходимо провести ЭЭГ, а для оценки возможных причин энцефалита проводят анализ ОАК, СРБ, антинейтрофильных цитоплазматических антител (при подозрении на васкулит, патологии щитовидной железы), включая антитела к тиреопероксидазе и тиреоглобулин.

Менеджмент. При развитии ИИКТ-индуцированного энцефалита терапию ИИКТ следует отменить. Как и в случае с асептическим менингитом, рекомендуется вводить ацикловир в/в до получения результатов ПЦР [11]. К лечению добавляют МП 1–2 мг/кг, а при наличии тяжелых или прогрессирующих симптомов или зон олигоклональных иммуноглобулинов на электрофореграмме иммуноглобулинов в

СМЖ необходимо провести пульс-терапию метилпреднизолоном 1000 мг в/в ежедневно в течение 3–5 дней плюс в/в иммуноглобулины в дозе 2 г/кг в течение 5 дней [12]. В стероид-резистентных случаях терапией выбора являются ритуксимаб и/или плазмаферез [11].

Поперечный миелит

Предпочтительным методом исследования является МРТ позвоночника (с тонкими осевыми срезами в области предполагаемой аномалии) и МРТ головного мозга с контрастом и без него. Необходимо также проведение исследования СМЖ с оценкой зон олигоклональных иммуноглобулинов и онкогенеральных антител [11]. В анализах крови следует уделить внимание уровню витамина B₁₂, обследовать пациента на ВИЧ, сифилис, определить ANA, ТТГ, аквапорин-4, иммуноглобулин G [11].

Менеджмент. Такой же, как при энцефалите.

КАРДИОВАСКУЛЯРНАЯ ПАТОЛОГИЯ

Миокардит является наиболее часто регистрируемым поражением сердца вследствие ИЗПЭ [64]. Сердечно-сосудистые осложнения в результате терапии ИИКТ могут быть потенциально смертельными [50]. D. Wang и соавт. (2018) обнаружили, что именно миокардит имеет самый высокий уровень летальности среди всех описанных ИЗПЭ [6]. Это иммунозависимое осложнение может иметь молниеносное и прогрессирующее течение и быть жизнеугрожающим проявлением [6]. Сообщается, что абсолютная частота кардиоваскулярных ИЗПЭ составляет < 1 %, однако истинная частота, вероятно, выше в связи с недооценкой кардиотоксичности этой терапии. Недавно J. Salem и соавт. (2018) сообщили, что вероятность развития миокардита у пациентов, получающих ИИКТ, была в 11 раз выше, чем у лиц, не получавших эту терапию [50], со средним временем начала через 30 дней после первоначального воздействия препаратов. Риск может быть увеличен при использовании комбинированной терапии ипилимумабом и ниволумабом имела более высокие показатели сердечно-сосудистых осложнений, чем монотерапия ниволумабом (0,28 против 0,06 %) [54]. Клинический спектр проявлений миокардита может варьировать от слабости, боли в груди, острой сердечной недостаточности до нарушения проводимости, желудочковых аритмий, кардиогенного шока и внезапной смерти [65]. Также могут иметь место острая ишемия миокарда, впервые выявленная систолическая дисфункция, перикардит и синдром Такоцубо [66].

Диагностическая оценка. Миокардит характеризуется повышенными уровнями сердечных ферментов (тропонин, промозговой натрийуретический пептид (про-BNP)) с дисфункцией левого желудочка или без нее и с признаками воспаления миокарда по данным МРТ сердца или позитронно-эмиссионной томографии [11]. В случаях неопределенности в диагностике необходимо проведение эндомикардиальной биопсии, хотя неинвазивным исследованиям отдается предпочтение [11].

Менеджмент. Терапия кардиальной токсичности требует учета степени развития сердечной недостаточности. Эффективное лечение требует тщательного мониторинга с помощью мультимодального терапевтического плана, состоящего из приостановки терапии ИИКТ (временный отказ при 1–3-й степени токсичности и полный отказ — при 4-й), высоких доз ГК (1–2 мг/кг преднизолона в сутки) и ранней консультации кардиолога и ревматолога для предотвращения острых кардиоваскулярных событий [67]. В случае развития стероид-резистентного миокардита необходимо к лечению добавить миофенолата мофетил, инфликсимаб или антилимфоцитарный глобулин [68]. Однако конкретных данных, демонстрирующих эффективность этих иммуносупрессивных

препаратов, нет. Нарушение проводимости является распространенной и потенциально серьезной причиной внезапной смерти, вызванной ИИКТ, даже при отсутствии миокардита [69]. В этом случае необходима консультация электрофизиолога для рассмотрения вопроса об имплантации кардиостимулятора или дефибрилятора; решение о продолжении терапии ИИКТ должно приниматься совместно с пациентом, кардиологом и онкологом. Недавно была предложена стратегия, которая предлагает базовую оценку сердечно-сосудистой системы для всех пациентов, получающих ИИКТ, включая оценку факторов кардиоваскулярного риска, электрокардиограмму, сердечный тропонин и про-BNP в дополнение к неинвазивному протоколу наблюдения для пациентов с сердечной недостаточностью [69]. Учитывая риск смертности от этих осложнений, данный подход может быть целесообразным, однако его еще предстоит оценить в проспективных исследованиях.

ПОРАЖЕНИЕ ПОЧЕК

Нефрит является наиболее распространенным клиническим проявлением почечной токсичности у пациентов на фоне терапии анти-PD-1/PD-L1 и чаще встречается у лиц с НМРЛ, получавших комбинацию химиотерапии и иммунотерапии, которая в настоящее время является стандартной терапией первой линии для пациентов с прогрессирующим НМРЛ [70]. Существует значительная гетерогенность во времени возникновения повреждения почек: нефротоксичность на фоне терапии CTLA-4 возникает ранее (диапазон — 2–3 месяца) по сравнению с более поздним началом повреждения почек, ассоциированным с применением PD-1 (диапазон — 3–10 месяцев) [71]. Чаще всего при терапии ИИКТ возникает острый интерстициальный нефрит [72]. ИИКТ-опосредованное повреждение почек варьирует от 1 до 2 % в монотерапии и 4,5 % — в комбинированной терапии [73], однако исследование R. Wanchoo и соавт. (2017) представило более высокую заболеваемость — в диапазоне от 9,9 до 29 % [74].

Диагностическая оценка. Почечные ИЗПЭ часто протекают бессимптомно, поэтому для своевременного выявления необходим регулярный мониторинг почечных показателей (сывороточный креатинин, электролиты, общий анализ мочи и УЗИ почек) [11]. При ИИКТ-индуцированном нефрите можно выявить пиурию (68 %), гематурию (16 %) и/или протеинурию в анализе мочи и эозинофилию (21 %) в ОАК [75]. У симптомных пациентов могут наблюдаться тошнота, рвота, усталость, изменение психического статуса, уменьшение количества мочи и ее прозрачности, периферические отеки или одышка.

Менеджмент. Терапия ИИКТ должна быть временно приостановлена для оценки основной причины поражения почек. Если альтернативной причины не выявлено, предполагается, что у пациентов имеется иммуноопосредованная токсичность, при которой от терапии ИИКТ следует воздержаться. При 2-й степени токсичности следует назначать преднизолон в дозе 0,5–1 мг/кг/сут, а при 3-й — более высокие дозы в диапазоне 1–2 мг/кг/сут [11]. Дополнительная иммуносупрессия, включая микофенолата мофетил, может рассматриваться в случаях, устойчивых к ГК, и при отсутствии эффекта от терапии ГК в течение 3–5 дней [11]. Биопсия почки не рекомендуется, пока не предпринята попытка лечения кортикостероидами, которые являются основой лечения.

Терапия ИИКТ безопасна у пациентов с исходной почечной недостаточностью неиммунного характера (например, нефрэктомия, поликистоз почек, диабетическая и гипертензивная нефропатия) [76]. Ограниченные данные свидетельствуют о том, что риск отторжения почечного аллотрансплантата на фоне терапии анти-CTLA-4 меньше, чем при лечении анти-PD-1 [76].

ПОРАЖЕНИЕ ОРГАНОВ ЗРЕНИЯ

Распространенность офтальмологических ИЗПЭ составляет < 1 % среди пациентов, получавших ИИКТ. Офтальмологические ИЗПЭ чаще проявляются как увеит и/или синдром сухого глаза [77, 78]. Глазные ИЗПЭ в среднем отмечаются через 2 месяца от начала терапии и чаще ассоциируются с другими сопутствующими ИЗПЭ, поэтому в данном случае клиническое подозрение на другие побочные эффекты иммунотерапии должно быть высоким [78]. Пациенты жалуются на боль в глазах, усиливающуюся при движении, покраснение склер, нарушение зрения, диплопию и светобоязнь. Менее характерные ИИКТ-индуцированные поражения глаз включают воспалительную орбитопатию, кератит, хориоидальную неоваскуляризацию, серозную отслойку сетчатки, ретинопатию, нейроретинит и глазную миастению [77]. Однако такие редкие офтальмологические проявления описаны в литературе в связи с приемом ИИКТ.

Диагностическая оценка и менеджмент. Обычно большинство глазных ИЗПЭ не требуют прекращения ИИКТ и разрешаются при назначении местного лечения. Все пациенты должны быть проконсультированы офтальмологом для исследования глазного дна с оценкой наличия лейкоцитов в передней камере глаза и степени воспаления. Тем не менее при наличии токсичности 2–3-й степени на фоне лечения ИИКТ терапию следует временно прекратить [11]. Искусственные слезы, теплые компрессы и циклоплегические препараты достаточно эффективны в управлении этой токсичностью, но в редких случаях могут потребоваться системные ГК [11]. Нарушения зрения (< 20/40) являются показанием к неотложной офтальмологической помощи для оценки необходимости специализированных вмешательств и прекращения терапии ИИКТ до улучшения состояния [11]. Дополнительные терапевтические стратегии включают системные и местные (введение в стекловидное тело) ГК, применение ингибиторов ФНО. В частности, прием инфликсимаба можно рассматривать в стероид-резистентных случаях [79].

ПОРАЖЕНИЕ ОРГАНОВ ДЫХАНИЯ (ПНЕВМОНИТ)

Пневмонит, ассоциированный с ИИКТ, определяется как развитие новых инфильтратов в легочной паренхиме при визуализации грудной клетки в сочетании с одышкой или другими респираторными симптомами, но в отсутствие признаков инфекции, сердечной дисфункции или прогрессирования опухоли. Клинические проявления поражения легких при применении ИИКТ неоднородны, начиная от бессимптомных рентгенологических изменений, болей в груди, кашля или одышки и заканчивая тяжелой дыхательной недостаточностью [80]. Согласно данным исследования J. Naidoo и соавт. (2017), общая частота пневмонитов на фоне лечения ИИКТ колеблется от 0 до 10 %, со средним временем до начала 1–3 месяца [81]. Пациенты, получающие комбинированную терапию ИИКТ, подвергаются повышенному риску развития поражения легких (10 против 3 % соответственно; $p < 0,001$), причем симптомы у этих пациентов проявлялись намного раньше [80]. В исследовании причин смертельных токсических эффектов, связанных с ИИКТ, пневмониты, ассоциированные с анти-PD-1/PD-L1, обуславливали 35 % всех смертельных исходов [6].

Новые данные, полученные группой из госпиталя Джона Хопкинса, показали, что гистология опухоли также может быть фактором риска развития пневмонитов у пациентов с НМРЛ [82]. Риск развития ИИКТ-ассоциированного пневмонита варьирует в зависимости от типа опухоли. По данным метаанализа M. Nishino и соавт. (2016) [83], вероятность развития пневмонита была

выше у пациентов с НМРЛ, чем у лиц с меланомой. Кроме того, в этом исследовании пациенты с почечноклеточным раком также были значительно более склонны к развитию пневмонита всех классов токсичности, чем пациенты с меланомой [83]. В дополнение к типичным признакам пневмонита с CTLA-4- и с PD-1/PD-L1-таргетной терапией были ассоциированы саркоидоподобные гранулематозные реакции, включая субплевральные микронодулярные инфильтраты, внутригрудную лимфаденопатию и плевральный выпот [84]. Клинические проявления пневмонита разнообразны и индивидуальны, могут включать кашель, хрипы, слабость, боль в груди или отсутствие симптомов вообще. При различной клинической картине клиницистам целесообразно осознавать возможность возникновения легочных реакций, связанных с ИЗПЭ, поскольку они могут имитировать прогрессирование заболевания.

Диагностическая оценка. Физикальное обследование при пневмонитах может быть очень малоинформативным, и поэтому врачи должны быть бдительными для раннего выявления этого осложнения на фоне лечения ИИКТ. Дифференциальная диагностика должна включать респираторную инфекцию, пневмоцистную пневмонию или аспергиллез (особенно при лечении высокими дозами ГК), прогрессирование опухоли, радиационно-индуцированный пневмонит, ИИКТ-индуцированный миокардит и/или сердечную недостаточность [11]. Диагностическая оценка базируется на исключении прежде всего инфекционной этиологии — бактериальный посев мокроты, исследования на предмет вирусной этиологии, бактериальный посев крови, сыровороточный галактоманнан, компьютерная томография легких, при необходимости — бронхоскопия с бронхоальвеолярным лаважем и биопсия легкого [11]. Последнее исследование, как правило, не обладает высокой диагностической ценностью, но может быть полезно для исключения инфекции или оценки распространенности лимфогитической опухоли. КТ грудной клетки с высоким разрешением является предпочтительным методом визуализации. При помощи этого исследования можно выявить помутнение по типу «матового стекла» или очаговые узловые инфильтраты, преимущественно в нижних долях, при ИИКТ-ассоциированных пневмонитах [85]. Кроме того, пациентам следует проводить оценку функции внешнего дыхания и диффузионной способности легких к монооксиду углерода. КТ и спирометрию следует повторить через 3–4 недели после проведенного лечения для определения ее эффективности. Для исключения легочной тромбоэмболии необходимо провести КТ с внутривенным контрастированием.

Менеджмент. Терапия ГК является основой лечения ИИКТ-индуцированных пневмонитов, причем у более чем 80 % пациентов разрешение поражения легких происходит на фоне изолированного лечения преднизолоном [84]. Для лечения пневмонита 1-й или 2-й степени токсичности используют низкие дозы ГК (0,5–1 мг/кг/сут) и тщательное наблюдение [11]. Пневмониты с развитием более высокого уровня токсичности требуют высоких доз ГК, иногда в виде пульс-терапии [12]. Требуется также консультация пульмонолога и инфекциониста для исключения инфекционного процесса. В некоторых случаях может назначаться эмпирическая противомикробная терапия при невозможности полного исключения инфекции. У пациентов без клинического улучшения пневмонита в течение 48–72 ч с момента назначения преднизолона должны быть рассмотрены препараты второй линии, которые включают инфликсимаб 5 мг/кг, микофенолата мофетил в/в 1 г два раза в день, внутривенный иммуноглобулин в течение 5 дней или циклофосфамид [12]. Ретроспективные исследования отмечают, что течение 86 % пневмонитов улучшается на фоне ле-

чения ГК, однако вызывает беспокойство очень слабый ответ на дополнительную иммуносупрессию [86].

ГЕМАТОЛОГИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ

Гематологические ИЗПЭ, индуцированные анти-PD-1/PD-L1/CTLA-4, включают аутоиммунную гемолитическую анемию, приобретенную тромбоцитическую тромбоцитопению, гемолитический уремический синдром, иммуноопосредованную тромбоцитопению, лимфопению и приобретенную гемофилию [86].

Апластическая анемия

Апластическая анемия встречается примерно у 11 % пациентов, получающих ИИКТ, причем с развитием 3–4-й степени токсичности в среднем у 5,4 % (от 1,1 до 17 %) [87]. Анемия может трансформироваться в панцитопению с развитием аутоиммунной апластической и гемолитической анемии и миелодисплазии [88]. Гематологическая токсичность различных ИИКТ одинакова.

Диагностическая оценка. Необходимо исключить сопутствующие возможные причины апластической анемии: прием лекарственных препаратов, воздействие радиации, токсинов, перенесенные недавно вирусные инфекции. Обязательными диагностическими исследованиями при развитии анемии у пациентов, получающих ИИКТ, являются: ОАК, подсчет ретикулоцитов, вирусологическое исследование (цитомегаловирусная инфекция (ЦМВ), вирус герпеса человека 6, вирус Эпштейна — Барр, парвовирус), уровень витамина B₁₂, фолатов, железа, меди, церулоплазмина, витамина D, исследование функции печени и почек.

Менеджмент. При развитии такого ИЗПЭ, как апластическая анемия, от терапии ИИКТ следует воздержаться; пациентам назначают препараты факторов роста, гемотрансфузию, при необходимости с ежедневной лабораторной оценкой [13]. При развитии токсичности 2–4-й степени к терапии добавляют антигитотитарный глобулин и гранулоцитарный колониестимулирующий фактор [89]. При отсутствии положительной динамики на фоне проведенной терапии к лечению следует добавить иммуносупрессивную терапию (циклоsporин и алемтузумаб) [13].

Аутоиммунная гемолитическая анемия

Диагностическая оценка. У пациентов с развитием аутоиммунной гемолитической анемии на фоне терапии ИИКТ необходимо тщательно собрать анамнез на предмет использования лекарственных препаратов, вызывающих гемолиз (рибавирин, рифампин, дапсон, интерферон, цефалоспорины, пенициллины, НПВП, хинин/хинидин, флуларабин, ципрофлоксацин, лоразепам и др.), возможных укусов насекомых, пауков или змей накануне, провести скрининг пароксизмальной ночной гемоглобинурии и метгемоглобинемии. Среди дообследований с особым вниманием следует оценить выраженность анемии, наличие макроцитоза и признаков гемолиза: гаптоглобин, билирубин, количество ретикулоцитов, свободный гемоглобин [13]. Рекомендуется исследование панели внутрисосудистой коагуляции, включая протромбиновое время (ПТ) и международное нормализованное отношение (МНО), проведение электрофореза белков и их фракций и оценку наличия криоглобулинемии [13]. Кроме того, следует обратить внимание на уровни витамина B₁₂, фолатов, железа, глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы. При отсутствии очевидной причины гематологического поражения необходимо провести цитогенетический анализ костного мозга.

Менеджмент. При развитии гематологической токсичности 1-й степени прием ИИКТ может быть продолжен на фоне тщательного клинического наблюдения и лабораторной оценки. При развитии аутоиммунной гемолитической анемии 2-й

степени токсичности и выше настоятельно рекомендуется рассмотреть вопрос о постоянном прекращении применения иИКТ [13]. При появлении токсичности рекомендуется начать пероральный прием преднизолона; при 2-й степени токсичности и выше — перейти на внутривенное введение и пульс-терапию метилпреднизолоном; при 3–4-й степени рекомендуется дополнительный прием фолиевой кислоты 1 мг/сут [13]. Следует оценивать необходимость переливания крови в соответствии с существующими рекомендациями — трансфузия минимального количества эритроцитарных единиц, необходимого для уменьшения симптомов анемии или для возврата пациента к безопасному уровню гемоглобина (70–80 г/л) [13]. При отсутствии улучшения или ухудшении состояния на фоне назначения кортикостероидов или выраженных симптомов следует начать прием других иммунодепрессантов, таких как ритуксимаб, иммуноглобулины, циклоспорин А и микофенолата мофетил [13].

Лимфопения

При развитии лимфопении на фоне терапии иИКТ необходимо уделить особое внимание возможным сопутствующим причинам — терапия препаратами, вызывающими деплецию лимфоцитов: флударабин, анти-тимоцитарный глобулин, цитотоксическая химиотерапия, облучение, аутоиммунное заболевание в анамнезе. Кроме того, необходимо выполнить рентгенографию органов грудной клетки для исключения тимомы, провести бактериологическое исследование для исключения инфекционной этиологии лимфопении (грибковые, вирусные, бактериальные инфекции, особенно ЦМВ/ВИЧ) [13]. Следует отметить, что лимфопения не является редким побочным проявлением терапии иИКТ, и степень лимфопении следует оценивать по количеству CD4.

Менеджмент. При развитии токсичности 1–3-й степени иИКТ возможно продолжать с еженедельным контролем ОАК. При развитии токсичности 4-й степени необходимо инициировать комплексную профилактику *Mycobacterium avium*, профилактику пневмонии *Pneumocystis jirovecii* и ЦМВ [13].

Тромбоцитопения

Тромбоцитопения, индуцированная иИКТ, встречается сравнительно редко, по данным исследований, и составляет в среднем 8 % (от 1 до 28 %) [90].

Диагностическая оценка. При развитии тромбоцитопении следует исключить другие возможные этиологические факторы, включая тромбоцитопеническую микроангиопатию, гемолитико-уремический синдром, синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания, миелодиспластический синдром. Необходимо оценить ОАК, уровень активности ADAMTS13, гаптоглобина, количество ретикулоцитов, билирубина, ПТ, активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ), фибриногена, провести прямой тест на антиглобулин, серологическое исследование на ЦМВ, ВИЧ, вирус гепатита В и С.

Менеджмент. Первым шагом в менеджменте иИКТ-индуцированной тромбоцитопении является высокий индекс подозрений и своевременное распознавание. У большинства пациентов развитие этого ИЗПЭ любой степени токсичности требует прекращения иммунной терапии, консультации гематолога и назначения пероральных ГК и гемотрансфузии при необходимости [13]. Доза преднизолона при 1–2-й степени токсичности составляет 0,5–1 мг/кг/сут. При развитии токсичности 3–4-й степени следует назначить курсы плазмафереза в соответствии с существующими рекомендациями. Количество процедур зависит от клинического прогресса. После первого плазмафереза назначают пульс-терапию метилпреднизолоном по 1000 мг в/в ежедневно в течение 3 последовательных дней с последующим переходом на пероральный прием преднизолона из рас-

чета 1–2 мг/кг/сут [13]. Возможно применение дополнительных методов лечения, таких как в/в иммуноглобулин, рекомендуется однократное введение в дозе 1 г/кг [91]. При неэффективности терапии ГК и в/в иммуноглобулина последующее лечение может включать спленэктомии, применение ритуксимаба, агонистов рецептора тромбопоэтина или более сильную иммуносупрессию циклоспорином А, микофенолата мофетилем и циклофосфамидом [13].

Гемолитико-уремический синдром

Диагностическая оценка. Развитие гемолитико-уремического синдрома (ГУС) на фоне терапии иИКТ является жизнеугрожающим осложнением с высоким риском фатального исхода. Необходимо тщательно собрать анамнез с особым вниманием к приему препаратов высокого риска, оценить ОАК с определением количества ретикулоцитов и среднего объема эритроцитов, а при наличии макроцитоза исследовать уровень витамина В₁₂ и фолатов, обратить внимание на наличие шисточитов в мазке крови, что имеет решающее значение для диагностики, исследовать уровни креатинина, определить ADAMTS13 (для исключения тромбоцитопенической пурпуры), активность фракций комплемента — С3, С4, СН50 (антитела, ингибирующие комплемент, при подозрении на врожденные мутации генов) [92]. Учитывая, что в 90 % случаев причиной ГУС является инфекция, вызванная бактериями, продуцирующими веротоксин, — энтерогеморрагическим штаммом *Escherichia coli* (ЕНЕС, серотип O157:H7 и O104:H4) или *Shigella dysenteriae*, необходимо провести исследования на эти возбудители. Кроме того, диагностический поиск включает проведение скрининга на вирус Эпштейна — Барр, ЦМВ, вирус герпеса человека 6. Для исключения других причин гемолита следует провести прямой тест на антитела (тест Кумбса), определение гаптоглобина и ЛДГ [13].

Менеджмент. В случаях развития токсичности 1–2-й степени рекомендуется продолжать лечение иИКТ с тщательным клиническим наблюдением и лабораторной оценкой. При развитии токсичности 3–4-й степени препараты необходимо отменить, инициировать терапию экулизумабом 900 мг в неделю № 4, 1200 мг на 5-й неделе и затем 1200 мг каждые 2 недели [13].

Приобретенная гемофилия

Диагностическая оценка у пациента с подозрением на гемофилию, индуцированную терапией иИКТ, включает ОАК с определением числа тромбоцитов, фибриногена, ПТ, АЧТВ, МНО. При использовании иИКТ были описаны коагулопатии, ассоциированные с дефицитом VIII фактора свертывания [93]. Типичным признаком у пациентов с приобретенной гемофилией А является увеличение длительности АЧТВ с нормальным ПТ. Инструментальные методы показаны для верификации места кровотечения.

Менеджмент. При развитии такого ИЗПЭ, как гемофилия, лечение иИКТ следует немедленно прекратить, проконсультироваться с гематологами. При токсичности 1-й степени преднизолон назначают в дозе 0,5–1 мг/кг/сут, 2–4-й — к преднизолону в дозе 1 мг/кг/сут добавляют ритуксимаб (375 мг/м² в неделю в течение 4 недель) и/или циклофосфамид (от 1 до 2 мг/кг/сут) [13]. При 4-й степени токсичности могут использоваться факторы свертывания (фактор VII, VIII) [13].

ОБСУЖДЕНИЕ

В настоящее время научных данных об иммунопатогенезе специфических ИЗПЭ мало, однако было предложено несколько механизмов, которые варьируют в зависимости от рассматриваемого побочного эффекта. При аутоиммунном миокардите и аутоиммунной дилатационной кардиомиопатии развитие ИЗПЭ обусловлено

повышенной активностью Т-клеток, направленных против перекрестно реагирующих антигенов нормальных и раковых клеток [94]. Кроме того, было обнаружено, что нейтрализация PD-1 пути может способствовать развитию ревматоидного артрита и гигантоклеточного артериита на фоне терапии иИКТ [95]. Витилиго, в свою очередь, являясь наиболее распространенным кожным ИЗПЭ у пациентов с меланомой, вероятно, обусловлено наличием общих антигенов на клетках меланомы и меланоцитах [96]. Также в патофизиологии ИЗПЭ участвуют повышенные уровни воспалительных цитокинов. Обнаружено, что терапия как анти-PD-1, так и анти-CTLA-4 стимулирует Th1- и Th17-опосредованные иммунные ответы, что приводит к повышенным уровням циркулирующего интерлейкина-17 и интерферона-γ и способствует развитию ИЗПЭ, в частности энтероколита [97]. Понимание патогенеза ипилимумаб-индуцированного энтероколита обосновывает использование таких стероид-сберегающих агентов, как инфликсимаб и ведолизумаб [98].

Другим потенциальным механизмом развития ИЗПЭ является повышение уровня уже существующих аутоантител с развитием иИКТ-индуцированной миастении, аутоиммунной гемолитической анемии, аутоиммунного тиреоидита и сахарного диабета 1-го типа [99, 100].

Наконец, было обнаружено, что терапия анти-CTLA-4 агентами вызывает гиподизит, вероятно, из-за усиленного воспаления, опосредованного комплементом, и из-за прямого связывания анти-CTLA-4 с CTLA-4, экспрессируемого на нормальной ткани гиподиза [101]. Дальнейшее понимание механизмов возникновения ИЗПЭ позволит разработать персонализированные и целевые методы лечения для пациентов, потенциально снижая воздействие длительной иммуносупрессии, тем самым повышая эффективность и снижая токсичность лечения рака.

Изучается также связь ИЗПЭ с эффективностью терапии иИКТ. Как уже было описано, развитие витилиго имеет значительную связь с благоприятными клиническими исходами [20]. Недавнее многоцентровое ретроспективное исследование пациентов с прогрессирующим НМРЛ, получавших монотерапию ниволумабом, показало, что развитие ИЗПЭ является предиктором лучшей выживаемости [102]. Действительно, пациенты, у которых развивались два или более ИЗПЭ, имели лучшую выживаемость, что предполагает механистическую связь между ИЗПЭ и эффективностью иммунотерапии. Эти результаты не получили универсального подтверждения, но, несомненно, ставят вопрос о том, связана ли степень иммунной активации с лучшим терапевтическим эффектом.

Также оценивались факторы риска развития ИЗПЭ. Клинические проявления, сроки и степень тяжести ИЗПЭ, по-видимому, зависят от режима иммунотерапии, причем более высокая частота и тяжесть были продемонстрированы при комбинированной терапии [7, 36, 103]. Пациенты с предшествующим аутоиммунным заболеванием, по-видимому, подвергаются более высокому риску развития ИЗПЭ. Ряд ретроспективных исследований продемонстрировал, что хотя пациенты с ранее существовавшими аутоиммунными заболеваниями могут подвергаться повышенному риску как обострения их аутоиммунного состояния, так и возникновения аутоиммунного заболевания *de novo*, однако эти состояния не должны быть противопоказанием для лечения иИКТ [104]. Исследования относительно других факторов риска в отношении развития ИЗПЭ отсутствуют. Вероятно, существует генетическая предрасположенность к развитию ИЗПЭ, учитывая роль генетических факторов в развитии аутоиммунных заболеваний. Действительно, у мышей с дефицитом PD-1 отмечалось развитие различных аутоиммунных состояний с различной степенью выраженности [94].

L. Cappelli и соавт. (2018) провели оценку иммуногенетического статуса у пациентов с иИКТ-индуцированными ИЗПЭ. В ходе исследования было установлено, что пациенты европеоидного происхождения с большей вероятностью были положительными в отношении общих аллелей эпитопа HLA-DRB1 [105]. Кроме того, пациенты с меланомой и генным вариантом CTLA-4 1661A>G больше предрасположены к развитию эндокринных ИЗПЭ [106]. Группа из госпиталя Джона Хопкинса недавно продемонстрировала, что при НМРЛ гистологический тип опухоли может быть фактором риска развития иИКТ-индуцированного пневмонита и что развитие этого ИЗПЭ ухудшает выживаемость у пациентов, получающих иммунотерапию [82].

Новая волна исследований в настоящее время направлена на идентификацию биомаркеров развития ИЗПЭ, которые позволят детерминировать пациентов с более высоким риском развития ИЗПЭ. Было отмечено, что воспалительный фенотип может влиять как на терапевтические реакции иИКТ, так и на их риск токсичности [107]. Также полезно учесть исходные профили воспаления, присутствующие у пациента до приема иИКТ, однако эта область требует дополнительных исследований. Еще одна интересная научная находка при изучении развития ИЗПЭ касается микробиоты кишечника: риск как терапевтических, так и побочных эффектов иИКТ может модулироваться микробиомом [108]. Доклинические исследования показали, что бифидобактерии способствуют естественным противоопухолевым иммунным реакциям, возможно, путем сдвига функционирования иммунной системы в сторону преобладания Th1-ответа [109]. Пациенты, получавшие терапию анти-CTLA-4 с преобладанием *Bacteroidetes phylum* в микробиоте кишечника, имели более низкую частоту колита, индуцированного ипилимумабом [110]. Эти данные показывают, что изменения в желудочно-кишечной флоре влияют как на иммунитет хозяина, так и на риск развития ИЗПЭ. Действительно, различия в микробиоме кишечника пациентов могут объяснять некоторые неоднородности в результатах эффективности иммунотерапии и развитии токсичности у пациентов, получающих терапию иИКТ. В настоящее время изучается ряд диагностических возможностей. Anderson и Rapport (2018) недавно предложили профиль биомаркеров, включающий IL-17/IFN-γ/IL-10/TGF-β1/СРБ, полученных на основании результатов лечения ипилимумаб-ассоциированного колита [111]. Другие потенциальные биомаркеры включают измерение активации циркулирующих нейтрофилов с использованием миелопероксидазы/матриксной металлопротеиназы 9/L-селектина [112].

Выводы

Иммунотерапия рака ассоциирована с уникальным профилем побочных эффектов, приводя к значительной заболеваемости и смертности. Иммуноопосредованная токсичность требует быстрой диагностики и немедленного вмешательства для оптимизации клинических результатов и исходов. Поскольку иммунотерапия в настоящее время все шире используется в онкологической практике, чрезвычайно важным является междисциплинарное сотрудничество онкологов с ревматологами, пульмонологами, эндокринологами, гематологами, нефрологами, окулистами и дерматологами для ранней диагностики и оптимального менеджмента пациентов, получающих лечение иИКТ. Для улучшения понимания иммунопатогенеза ИЗПЭ, разработки стратегий профилактики, раннего выявления и целевой терапии необходимы дальнейшие исследования иИКТ-индуцированных иммунозависимых поражений органов и систем.

Список литературы находится в редакции ■

ПОЛЕЗЕН ЛИ АСПИРИН ПРИ COVID-19, ПРОВЕРЯТ В ИССЛЕДОВАНИИ RECOVERY

21 октября в журнале «Anesthesia & Analgesia» вышла статья «Применение аспирина связано со снижением частоты ИВЛ, госпитализаций в ОРИТ и внутрибольничной смертности у госпитализированных пациентов с COVID-19». В исследование включили 412 пациентов с новой коронавирусной инфекцией. 98 из них получали аспирин, 314 — нет. Большинство из получавших (75,5 %) применяли его до поступления в больницу, и 86,7 % получили аспирин в течение 24 часов после поступления (в среднем в дозе 81 мг), затем получали в среднем в течение 6 дней.

По результатам исследования у тех, кто получал аспирин, на 43 % меньше был относительный риск госпитализации в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ), на 44 % меньше относительный риск оказаться на искусственной вентиляции легких (ИВЛ) и на 47 % меньше относительный риск летального исхода. Авторы были сдержанно оптимистичны и говорили о необходимости рандомизированных контролируемых исследований.

В настоящее время аспирин включается в самое большое мировое клиническое исследование у госпитализированных пациентов с COVID-19 — RECOVERY.

RECOVERY расшифровывается как Randomized Evaluation of COVID-19 therAPY. Исследование проводится на базе 176 больниц в Великобритании и уже включило более 16 000 пациентов (если помните, то как раз в RECOVERY в свое время доказали пользу дексаметазона у госпитализированных больных с COVID-19, нуждающихся в кислороде).

Исследователи надеются, что с учетом того, что аспирин является антиагрегантом, возможно, он сможет снизить риск образования тромбов у пациентов с COVID-19, сообщается в пресс-релизе.

Планируют включить по крайней мере 2000 человек в группу аспирина (150 мг в день + стандартная терапия) и 2000 человек в контрольную группу со стандартной терапией. Не будут включать паци-

ентов с известной гиперчувствительностью к аспирину, с недавним большим кровотечением, а также тех, кто уже принимает аспирин или другие антиагреганты. Главным исходом будет 28-дневная летальность. Кроме того, в качестве других исходов будут оценены влияние на длительность пребывания в стационаре и необходимость искусственной вентиляции легких. Вероятно, понадобится несколько месяцев, чтобы понять, приносит ли аспирин значимую пользу пациентам с COVID-19, сообщается в новости на сайте RECOVERY.

Соруководитель исследования профессор Мартин Лэнрей говорит о том, что аспирин широко используется для предотвращения тромбообразования при других состояниях, включая острый коронарный синдром, инсульт, преэклампсию. Однако единственный способ оценить, есть ли четкие преимущества для пациентов с COVID-19 и перевешивают ли они потенциальные побочные эффекты, такие как риск кровотечения, — это включить пациентов в рандомизированное исследование, такое как RECOVERY. Один из руководителей RECOVERY, профессор Питер Хорби, также считает очень важным включить аспирин в исследование.

Решение добавить аспирин в RECOVERY было принято специалистами Оксфордского университета совместно со СТАР — группой специалистов департамента здравоохранения и социальной защиты по всем возможным способам лечения COVID-19.

Будем с надеждой ждать результатов.

<https://www.recoverytrial.net/news/aspirin-to-be-investigated-as-a-possible-treatment-for-covid-19-in-the-recovery-trial>
<https://www.pharmaceutical-journal.com/news-and-analysis/news/aspirin-added-to-recovery-covid-19-trial-mps-told/20200822.article?firstPass=false>
<https://www.medscape.com/viewarticle/940492> ■

ИССЛЕДОВАТЕЛИ НАЗВАЛИ ЛУЧШИЕ ЛЕКАРСТВА ОТ БОЛИ

Сотрудники Медицинской школы Университета Миссури провели первое в своем роде проспективное сравнительное исследование, в которое включили 402 пациента из 40 клинических центров, чтобы выяснить, какие препараты наиболее эффективны против нейропатической боли.

По крайней мере 25 % случаев нейропатической боли классифицируются как необъяснимые и диагностируются как криптогенная сенсорная полинейропатия. При этом какой-либо информации, которая могла бы помочь врачу в выборе препаратов для лечения этого состояния, нет: данные об эффективности лекарств, используемых при нейропатической боли, очень ограничены. Специалисты из Медицинской школы Университета Миссури решили восполнить этот пробел, для чего провели первое в своем роде проспективное сравнительное исследование. Результаты исследования медики изложили в публикации «JAMA network».

Чтобы определить, какие препараты проявляют максимальную эффективность при нейропатической боли, исследователи сравнили в большой группе пациентов с криптогенной сенсорной полинейропатией четыре препарата с разными механизмами действия. Как критерий включения использовалась оценка интенсивности боли от 4 или более баллов по 10-балльной шкале.

Участникам назначили одно из четырех лекарств, обычно используемых для лечения криптогенной сенсорной полинейропатии:

- ➡ трициклический антидепрессант нортриптилин;
- ➡ ингибитор обратного захвата серотонина-норадренина дулоксетин;
- ➡ противосудорожный препарат прегабалин;
- ➡ антиаритмический препарат мексилетин.

Пациенты получали назначенное лекарство в течение 12 недель и оценивались через четыре, восемь и двенадцать недель. Считалось, что любой



участник, сообщивший об уменьшении боли как минимум на 50 %, продемонстрировал эффективный результат.

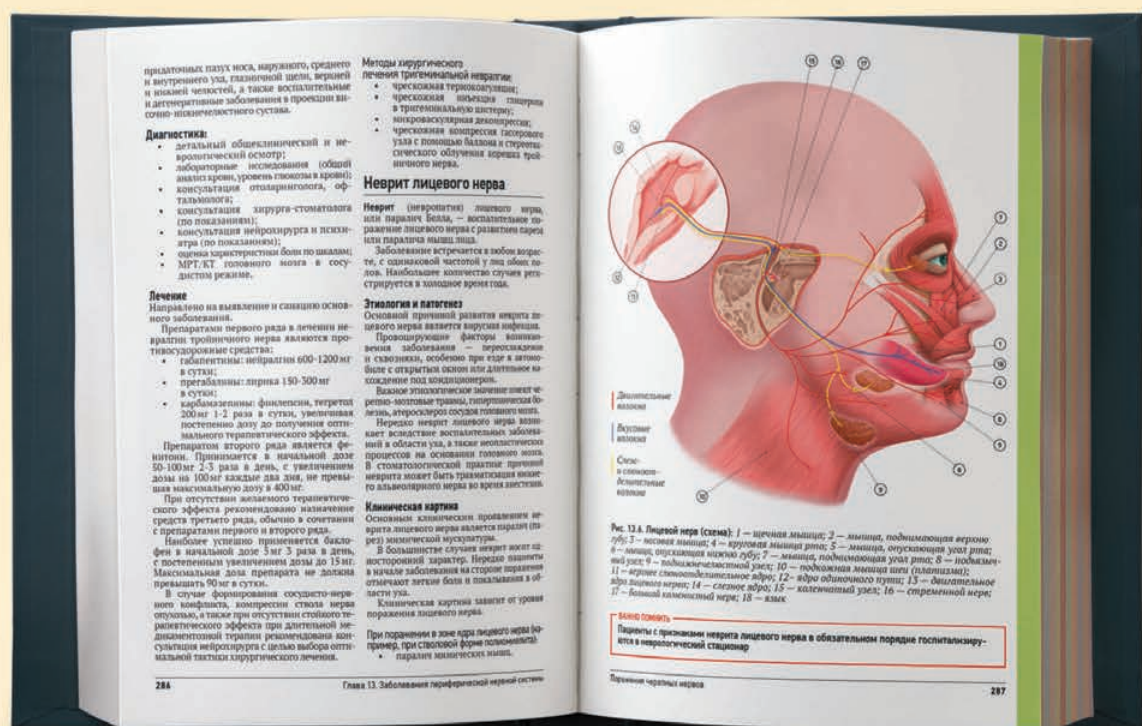
Исследователи также сосредоточили внимание на побочных действиях указанных препаратов, отдельно оценив данные пациентов, которые прекратили лечение препаратом из-за нежелательных эффектов.

Самый высокий процент эффективности продемонстрировал нортриптилин: 25 %.

На втором месте оказался дулоксетин (23 %), при этом он же продемонстрировал самый низкий показатель исключения из исследования в результате нежелательных эффектов (37 %).

Самую низкую эффективность имел прегабалин — всего 15 %.

Поскольку нортриптилин и дулоксетин показали лучшие результаты в реальных условиях, авторы рекомендовали рассматривать в случае криптогенной сенсорной полинейропатии в первую очередь возможность применения либо нортриптилина, либо дулоксетина. В то же время существуют и другие ненаркотические анальгетики, используемые при этой патологии, включая габапентин, венлафаксин и другие ингибиторы натриевых каналов. С этими препаратами должны проводиться дополнительные сравнительные исследования, которые помогут улучшить рекомендации по лечению криптогенной сенсорной полинейропатии. ■



По вопросам приобретения книги «Неврология: атлас-справочник» обращайтесь по тел.:

(067) 675 71 04, (044) 223 27 42,
(099) 095 24 94, (067) 325 10 26

У ПРОДАЖУ!
WWW.BOOKVAMED.COM.UA

Предлагаемый атлас-справочник содержит краткие и вместе с тем исчерпывающие сведения об основных нозологических формах неврологических расстройств, симптомах и синдромах, представленных в лаконичном текстовом и ярком иллюстративном формате, включающем уникальные рисунки, фотографии, схемы и инфографику, что облегчает восприятие материала.

Используя современные диагностические и лечебные протоколы, специалист сможет выбрать наиболее оптимальную тактику индивидуальной терапии с учетом требований доказательной медицины.

Особое внимание уделено анатомо-физиологическим особенностям нервной системы, алгоритму проведения первичного осмотра неврологического больного и интерпретации полученных результатов.

Значительное место занимает описание прионных заболеваний нервной системы, психосоматических расстройств, синдрома хронической усталости, поражения нервной системы при нарушениях обмена веществ и воздействии физических факторов, а также экзогенных интоксикаций и неотложных состояний в неврологии.

Раскрыты основы хрономедицины в неврологии и методы современной нейрореабилитации.

В приложениях специалист может найти часто используемые в практической деятельности диагностические шкалы, показатели общеклинических исследований, терминологический словарь и краткий русско-английский медицинский разговорник.

Атлас-справочник будет полезен неврологам, нейрохирургам, психиатрам, врачам общей практики — семейным врачам, терапевтам, студентам старших курсов высших медицинских учебных заведений, а также врачам в процессе последипломного образования.

АНКЕТА ПЕРЕДПЛАТНИКА

Одержувач (П.І.Б.)

Спеціальність

Місце роботи

Посада

Телефон: робочий

домашній

ДОМАШНЯ АДРЕСА:

Індекс

Область

Район

Місто

Вулиця

Будинок (корпус) №

Кв.

ОФОРМИТИ ПЕРЕДПЛАТУ НА ГАЗЕТУ «НОВИНИ МЕДИЦИНИ ТА ФАРМАЦІЇ» ВИ МОЖЕТЕ:

— У будь-якому відділенні зв'язку України за каталогом «Укрпошти». Передплатний індекс 21742.

— За безготівковим розрахунком (за рахунком-фактурою) (юридичні особи).

— На сайті mif-ua.com.

Усіх, хто оформив передплату на наше видання у поштовому відділенні, просимо надіслати заповнену анкету передплатника на адресу: Україна, 04107, м. Київ, а/с 74.

Професійне спеціалізоване видання для лікарів

МЕДИЦИНИ ТА ФАРМАЦІЇ

Газета

«НОВИНИ МЕДИЦИНИ ТА ФАРМАЦІЇ»
«НОВОСТИ МЕДИЦИНЫ И ФАРМАЦИИ»
«NEWS OF MEDICINE AND FARMACY»

Заснована у 1997 році

ПЕРЕДПЛАТНИЙ ІНДЕКС 21742

Включена в наукометричні й спеціалізовані бази даних Google Scholar, Science Index

Свідцтво про державну реєстрацію друкованого засобу масової інформації КВ № 23005-12845ПР

Видано Міністерством юстиції України 11.12.2017.

ЗАСЛАВСКИЙ

Издательский дом

Засновник і видавець: О. ЗАСЛАВСЬКИЙ

Головний редактор: Т. БРАНДИС

Заступник головного редактора: Н. КУПРІНЕНКО

Заступник головного редактора: Т. ТЛУСТОВА

www.mif-ua.com

Адреса редакції: а/с 74, м. Київ, 04107

Газета «Новини медицини та фармації»

+38 (044) 223-27-42

З питань публікації статей:

redactor@mif-ua.com

З питань передплати:

info@mif-ua.com,
+38 (044) 223-27-42
+38 (067) 325-10-26

З питань розміщення реклами й інформації про лікарські засоби:

reclama@mif-ua.com
office@zaslavsky.kiev.ua
pavel89karpinskiy@gmail.com
v_iliyna@ukr.net

Видавець Заславський О.Ю.

Адреса для кореспонденції: а/с 74, м. Київ, 04107

Свідцтво суб'єкта видавничої діяльності ДК № 2128 від 13.05.2005

Друк: ТОВ «Ландпресс»

Вул. Алчевських, 2, м. Харків, 61002.

Наклад 50 000 прим.

Редакція не завжди поділяє точку зору авторів публікації. Відповідальність за зміст, вірогідність і орфографію рекламних матеріалів несе рекламодавець. Відповідальність за вірогідність фактів, власних імен та іншої інформації, використаної в публікації, несе автор. Передрук та інше відтворення в будь-якій формі в цілому або частково статей, ілюстрацій, рекламних або інших матеріалів дозволені тільки за попередньої письмової згоди редакції та з обов'язковим посиланням на джерело. Усі права захищені.

© ЗАСЛАВСЬКИЙ О.Ю., 2020

8

redactor@mif-ua.com

РЕДАКЦІЙНА РАДА:

АБАТУРОВ О.Є.
Д.м.н., професор, завідувач кафедри педіатрії 1 та медичної генетики Дніпропетровської медичної академії МОЗ України

БЕРСЕНЄВ В.А.
Лікар-невролог вищої категорії, заслужений лікар України

БОБРОВ О.Є.
Академік УАН, д.м.н., професор

БОГАДЕЛЬНИКОВ І.В.
Д.м.н., професор, завідувач курсу дитячих інфекційних хвороб, Кримський державний медичний університет ім. С.І. Георгієвського

ВОЛОШИН П.В.
Д.м.н., професор, заслужений діяч науки і техніки України, лауреат Державної премії, Інститут неврології, психіатрії та наркології НАМН України

ГОРЧАКОВА Н.О.
Д.м.н., професор, кафедра фармакології та клінічної фармації Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця

ГЛУЗМАН С.Ф.
Президент Асоціації психіатрів України

ГУБЕРГРІЦ Н.Б.
Д.м.н., професор, член правління Асоціації гастроентерологів України, кафедра внутрішніх хвороб № 2 ДонНМУ (м. Лиман)

ДОЛЖЕНКО М.М.
Д.м.н., професор, завідувач кафедри кардіології та функціональної діагностики НМАПО ім. П.Л. Шупика

ДОРОФЄЄВ А.Є.
Д.м.н., професор, кафедра внутрішньої медицини № 1, Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця

ЄВТУШЕНКО С.К.
Д.м.н., професор, лауреат Державної премії, заслужений діяч науки і техніки України, кафедра неврології і дитячої неврології ХМАПО

ЗВЯГІНЦЕВА Т.Д.
Д.м.н., професор, завідувач кафедри гастроентерології ХМАПО

ЗУПАНЕЦЬ І.А.
Д.м.н., професор, заслужений діяч науки і техніки України, завідувач кафедри клінічної фармакології з фармацевтичною опікою Національного фармацевтичного університету

ІВАНОВ Д.Д.
Д.м.н., професор, завідувач кафедри нефрології та нирково-замісної терапії НМАПО ім. П.Л. Шупика

МАВРОДИЙ В.М.
Д.м.н., професор, голова Асоціації сімейних лікарів Одеського регіону

МІЩЕНКО Т.С.
Д.м.н., професор, завідувач кафедри клінічної неврології, психіатрії та наркології медичного факультету Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна

НАЙШТЕТИК В.Я.
Академік УАН, директор НВП «НІР»

НІКБЕРГ І.І.
Д.м.н., професор, член-кореспондент Російської академії природознавства, Сідней, Австралія

НІКОНОВ В.В.
Д.м.н., професор, завідувач кафедри медицини невідкладних станів та медицини катастроф ХМАПО

ПАНЧЕНКО О.А.
Д.м.н., доктор філософії, професор, заслужений лікар України, директор ДУ «Науково-практичний медичний реабілітаційно-діагностичний центр МОЗ України», президент ГО «Всеукраїнська професійна психіатрична ліга»

ПАНЬКІВ В.І.
Д.м.н., професор, завідувач відділу профілактики ендокринних захворювань Українського науково-практичного центру ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин МОЗ України

ПОВОРОЗНИК В.В.
Д.м.н., професор, керівник відділу клінічної фізіології та патології опорно-рухового апарату Інституту геронтології ім. Д.Ф. Чеботарьова НАМН України, директор Українського науково-медичного центру проблем остеопорозу

ПУХЛИК Б.М.
Д.м.н., професор, Ізраїль

СІРЕНКО Ю.М.
Д.м.н., професор, завідувач відділу симптоматичних гіпертензій ННЦ «Інститут кардіології ім. М.Д. Стражеска» НАМН України

СТЕПАНОВ Ю.М.
Д.м.н., професор, головний спеціаліст НАМН України з гастроентерології та дієтології, директор Інституту гастроентерології НАМН України

ТРАХТЕНБЕРГ І.М.
Академік НАМН України, чл.-кор. НАН України, заслужений діяч науки і техніки, д.м.н., професор

ФЕСЬКОВ О.Є.
К.м.н., доцент, кафедра медицини невідкладних станів та медицини катастроф ХМАПО

ЮЛІШ Є.І.
Д.м.н., професор, Ізраїль

лінія згину

1

МЕДИЦИНИ ТА ФАРМАЦІЇ

МЕДИЦИНИ ТА ФАРМАЦІЇ

№ 12 (733) • 2020

ЗМІСТ

Проект наказу МОЗ України «Деякі питання ведення Реєстру медичних висновків в електронній системі охорони здоров'я»

1

Зміни до деяких наказів Міністерства охорони здоров'я України

7

ПРОЄКТ НАКАЗУ МОЗ УКРАЇНИ
«ДЕЯКІ ПИТАННЯ ВЕДЕННЯ РЕЄСТРУ МЕДИЧНИХ ВИСНОВКІВ
В ЕЛЕКТРОННІЙ СИСТЕМІ ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я»

Міністерством охорони здоров'я України на громадське обговорення пропонується проект наказу Міністерства охорони здоров'я України «Деякі питання ведення Реєстру медичних висновків в електронній системі охорони здоров'я» (далі — проект наказу).

Проект наказу розроблено Міністерством охорони здоров'я України з метою запровадження ведення медичних висновків про народження в електронній системі охорони здоров'я.

Проект наказу, прогноз впливу реалізації акта на ключові інтереси заінтересованих сторін, аналіз регуляторного впливу та пояснювальна записка оприлюдне-

ні шляхом розміщення на офіційному вебсайті Міністерства охорони здоров'я України у мережі Інтернет (www.moz.gov.ua).

Пропозиції та зауваження щодо проекту наказу надсилати на адресу МОЗ України в письмовому або електронному вигляді за адресою: вул. Грушевського, 7, м. Київ, 01601, Директорат розвитку цифрових трансформацій в охороні здоров'я, телефон: (044) 253-33-31, (e-mail: b.marushkevych@moz.gov.ua).

Генеральний директор Директорату розвитку цифрових трансформацій в охороні здоров'я М. Карчевич

ПОЯСНЮВАЛЬНА ЗАПИСКА
до проекту наказу Міністерства охорони здоров'я України
«Деякі питання ведення Реєстру медичних висновків
в електронній системі охорони здоров'я»

1. РЕЗЮМЕ

Проект наказу Міністерства охорони здоров'я України «Деякі питання ведення Реєстру медичних записів, записів про направлення та рецептів в електронній системі охорони здоров'я» (далі — проект наказу) розроблено Міністерством охорони здоров'я України з метою запровадження ведення медичних висновків про народження в електронній системі охорони здоров'я (далі — система).

2. ПРОБЛЕМА, ЩО ПОТРЕБУЄ РОЗВ'ЯЗАННЯ

Відповідно до Закону України «Про державні фінансові гарантії медичного обслуговування населення» електронна система охорони здоров'я — інформаційно-телекомунікаційна система, що забезпечує автоматизацію ведення облі-

ку медичних послуг та управління медичною інформацією шляхом створення, розміщення, оприлюднення та обміну інформацією, даними і документами в електронному вигляді, до складу якої входять центральна база даних та електронні медичні інформаційні системи, між якими забезпечено автоматичний обмін інформацією, даними та документами через відкритий програмний інтерфейс (API). Порядок функціонування електронної системи охорони здоров'я затверджується Кабінетом Міністрів України з урахуванням вимог законодавства про захист персональних даних.

Кабінет Міністрів України постановою від 25 квітня 2018 року № 411 затвердив Порядок функціонування електронної системи охорони здоров'я, який визначає механізм функціонування системи та її компонентів, реєстрації ко-

www.mif-ua.com

1

ристувачів, внесення та обміну інформацією і документами в системі. Зазначено постановою визначено, що до складу центральної бази даних системи включено Реєстр медичних висновків (далі — Реєстр).

Однак на сьогодні залишається неврегульованим питання щодо ведення Реєстру медичних висновків в електронній системі охорони здоров'я, що у свою чергу гальмує процеси розвитку такої системи, а також створює додаткові незручності пацієнтам та надавачам медичних послуг.

Разом із тим у процесі забезпечення надання комплексної послуги «єМалютко», що забезпечить створення сприятливих умов для належної реалізації прав дитини та внесення відомостей про дитину до Реєстру пацієнтів, що ведеться в центральній базі даних електронної системи охорони здоров'я, Міністерством охорони здоров'я України було розроблено механізм забезпечення реєстрації медичного факту народження дитини шляхом реєстрації електронного медичного висновку про народження в Реєстрі.

Тому з метою запровадження ведення медичних висновків в електронній системі охорони здоров'я та врегулювання процесу видачі медичного висновку про народження, переліку відомостей та взаємодії Реєстру (у частині медичних висновків про народження) з іншими державними електронними інформаційними ресурсами, Міністерством охорони здоров'я України розроблено проект наказу «Деякі питання ведення Реєстру медичних висновків в електронній системі охорони здоров'я».

3. СУТЬ ПРОЄКТУ АКТА

Проектом наказу пропонується затвердити Порядок ведення Реєстру медичних висновків в електронній системі охорони здоров'я, Порядок формування та видачі медичних висновків про народження та внести зміни до деяких наказів Міністерства охорони здоров'я України.

Цей наказ буде обов'язковим для суб'єктів господарювання, які отримали ліцензію на провадження господарської діяльності з медичної практики в частині медичних висновків про народження з 01 вересня 2020 року для всіх закладів охорони здоров'я та фізичних осіб — підприємців, які отримали ліцензію на провадження господарської діяльності з медичної практики за спеціальністю «акушерство та гінекологія» та надають медичну допомогу при пологах, а в частині медичних висновків інших видів у строки, що визначатимуться законодавством щодо формування та видачі таких висновків.

Передбачається, що Реєстр буде вестися в центральній базі даних системи та формуватися з медичних висновків, у тому числі медичних висновків про народження, в електронній формі, що будуть внесені медичними працівниками до системи за результатами медичного обслуговування пацієнта.

Розпорядником Реєстру та володільцем інформації в них буде МОЗ.

Проект наказу визначає перелік відомостей, що повинні міститися у відповідному Реєстрі, уточнює перелік відомостей для медичного висновку про народження, встановлює особливості збереження інформації та виправлення помилок, врегульовує питання розподілу прав доступу (право внесення записів до Реєстру та права перегляду інформації) між різними користувачами.

Проектом наказу вносяться зміни до Порядку реєстрації живонароджених і мертвнонароджених, затвердженого наказом Міністерства охорони здоров'я України від 29 березня 2006 року № 179, зареєстрованим в Міністерстві юстиції України 12 квітня 2006 року за № 428/12302, Інструкції щодо заповнення та видачі медичного свідоцтва про народження (форма № 103/о), затвердженої наказом МОЗ України від 08 серпня 2006 року № 545, зареєстрованим в Міністерстві юстиції України 25 жовтня 2006 року за № 1150/13024 та Порядку ведення Реєстру медичних записів, записів про направлення та електронних рецептів, затвердженого наказом МОЗ України від 28 лютого 2020 року № 587, зареєстрованим в Міністерстві юстиції України 05 березня 2020 року за № 236/34519.

4. ВПЛИВ НА БЮДЖЕТ

Реалізація проекту наказу не матиме впливу на надходження та витрати місцевого та/або державного бюджету.

5. ПОЗИЦІЯ ЗАІНТЕРЕСОВАНИХ ОСІБ

Проект наказу не стосується питань функціонування місцевого самоврядування, прав та інтересів територіальних громад, місцевого та регіонального розвитку, соціально-трудової сфери, прав осіб з інвалідністю.

Проект наказу не стосується сфери наукової та науково-технічної діяльності.

Прогноз впливу реалізації проекту на ключові інтереси заінтересованих сторін додається.

6. ПРОГНОЗ ВПЛИВУ

Реалізація наказу не матиме негативного впливу на ринкове середовище, забезпечення захисту прав та інтересів суб'єктів господарювання, громадян та держави.

Реалізація наказу не матиме впливу на окремі регіони.

Реалізація наказу не матиме впливу на ринок праці, рівень зайнятості населення.

Затвердження наказу та його реалізація слугуватиме однією з передумов для зміцнення та збереження громадського здоров'я. Забезпечення доступу пацієнтів до електронних сервісів системи сприятиме забезпеченню їхніх прав на вільний вибір лікаря первинної медичної допомоги та доступності медичних послуг.

Видання наказу та його реалізація слугуватиме однією з передумов для зміцнення та збереження громадського здоров'я. Своєчасний доступ медичних працівників до уніфікованої інформації про пацієнта, що зберігається в системі, сприятиме підвищенню якості медичного обслуговування населення.

Проект наказу є регуляторним актом. Аналіз регуляторного впливу додається.

7. ПОЗИЦІЯ ЗАІНТЕРЕСОВАНИХ ОРГАНІВ

Проект наказу потребує погодження з Міністерством цифрової трансформації України, Міністерством юстиції України, Державною службою спеціального зв'язку та захисту інформації України, Уповноваженим Верховної Ради України з прав людини, Національною службою здоров'я України, Державною регуляторною службою України.

Проект наказу потребує державної реєстрації Міністерством юстиції України.

лінія згину

Затверджено Наказ Міністерства охорони здоров'я України

ЗМІНИ ДО ДЕЯКИХ НАКАЗІВ МІНІСТЕРСТВА ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ

1. У Порядку реєстрації живонароджених і мертвнонароджених, затвердженого наказом Міністерства охорони здоров'я України від 29 березня 2006 року № 179, зареєстрованим в Міністерстві юстиції України 12 квітня 2006 року за № 428/12302:

1) пункт 1 викласти в такій редакції:

«1. При надходженні вагітної до пологового будинку (відділення) з повного 22-го тижня вагітності відомості про жінку записуються в «Журнал обліку прийому вагітних, роділь і породіль» (ф. № 002/о).

У випадках переривання вагітності, починаючи з повного 22-го тижня, заповнюється первинна облікова документація, а саме: «Історія пологів» (ф. № 096/о), «Журнал запису пологів у стаціонарі» (ф. № 010/о); на дітей, що народились (живими і мертвими) — «Карта розвитку новонародженого» (ф. № 097/о) та «Журнал обліку новонароджених у відділенні (палаті)» (ф. № 102/о).

Усі народжені живими при вагітності менше ніж 22 тижні підлягають виходжуванню, на них заповнюється «Карта розвитку новонародженого» (ф. № 097/о) і здійснюється запис в окремому «Журналі обліку новонароджених у відділенні (палаті)» (ф. № 102/о). Якщо вони прожили понад 7 повних діб (168 годин після народження), відомості про них вносяться у загальний «Журнал обліку новонароджених у відділенні (палаті)» як про живонароджених, які народились при передчасних пологах.

На кожний випадок народження живої дитини, яка народилась у терміні вагітності 22 тижні вагітності та більше:

заповнюється «Медичне свідоцтво про народження» (ф. № 103/о) у випадку народження дитини жінкою без документів, що посвідчують особу, або яка є громадянкою іноземної держави чи особою без громадянства, що тимчасово перебуває на території України;

формується медичний висновок про народження дитини у випадку народження дитини жінкою, яка є громадянкою України, громадянкою іноземної держави, особою без громадянства, яка постійно проживає на території України, або особою, яку визнано біженцем або особою, яка потребує додаткового захисту.

У разі народження дитини поза закладом охорони здоров'я, коли таким закладом не проводився огляд жінки та дитини, видається лише «Медична довідка про перебування дитини під наглядом лікувального закладу» (ф. № 103-1/о) на підставі висновку про підтвердження факту народження дитини поза закладом охорони здоров'я.

Цей документ видає лікар, який надає первинну медичну допомогу і про вибір якого жінкою, яка народила дитину, або її чоловіком, родичами, іншими особами, подана відповідна декларація згідно із законодавством, до якого звернулися з живою новонародженою дитиною, яка народилась поза лікувальним закладом без надання медичної допомоги.

Трупи мертвнонароджених або померлих протягом перших 168 годин життя плодів, які народилися при терміні вагітності між 20 та 22 тижнем, підлягають антропометрії, результати якої заносяться до форми № 097/о. За необхідності проводять патологоанатомічний розтин їх, результати якого у вигляді другого примірника «Протоколу патологоанатомічного дослідження трупа плода, мертво-

народженого, новонародженого, дитини першого року життя» (ф. № 013-2/о) підклеюються до первинної облікової документації матері/дитини (ф. № 097/о).

Трупи мертвнонароджених або померлих новонароджених протягом перших 168 годин, які народились при терміні вагітності 22 тижні та більше незалежно від маси тіла, підлягають обов'язковому патологоанатомічному розтину. Примірник «Протоколу патологоанатомічного дослідження трупа плода, мертвнонародженого, новонародженого, дитини першого року життя» (ф. № 013-2/о) підклеюються до первинної документації дитини (ф. № 097/о).

Примірник «Протоколу патологоанатомічного дослідження посліду» (ф. № 013-1/о) у вищезазначених випадках вноситься до «Історії пологів» (ф. № 096/о).

На кожний випадок смерті в перинатальному періоді в порядку, встановленого МОЗ, заповнюється «Лікарське свідоцтво про перинатальну смерть» (ф. № 106-2/о).

У разі смерті новонародженого в перші 168 годин життя: заповнюється «Медичне свідоцтво про народження» (ф. № 103/о) у випадку народження дитини жінкою без документів, що посвідчують особу, або яка є громадянкою іноземної держави чи особою без громадянства, що тимчасово перебуває на території України;

формується медичний висновок про народження дитини у випадку народження дитини жінкою, яка є громадянкою України, громадянкою іноземної держави, особою без громадянства, яка постійно проживає на території України, або особою, яку визнано біженцем або особою, яка потребує додаткового захисту.

Зазначені первинні облікові документи реєструються в «Журналі обліку випадків перинатальної смерті» (ф. № 153/о).»;

2) пункт 3 виключити.

2. Пункт 1.1 Інструкції щодо заповнення та видачі медичного свідоцтва про народження (форма № 103/о), затвердженої наказом Міністерства охорони здоров'я України від 08 серпня 2006 року № 545, зареєстрованим в Міністерстві юстиції України 25 жовтня 2006 року за № 1150/13024, доповнити новим абзацом такого змісту:

«Зкладами охорони здоров'я та фізичними особами — підприємцями, які отримали ліцензію на провадження господарської діяльності з медичної практики, якими внесено медичні висновки про народження до Реєстру медичних висновків в електронній системі охорони здоров'я, форма № 103/о не ведеться.».

3. Абзац перший підпункту 1 пункту 11 Порядку ведення Реєстру медичних записів, записів про направлення та електронних рецептів, затвердженого наказом Міністерства охорони здоров'я України від 28 лютого 2020 року № 587, зареєстрованим в Міністерстві юстиції України 05 березня 2020 року за № 236/34519, викласти в такій редакції:

«1) медичні записи про медичний огляд, надання консультації або лікування, у тому числі за результатами надання первинної медичної допомоги:».

Генеральний директор Директорату розвитку цифрових трансформацій в охороні здоров'я М. Карчевич ■

Продовження у наступному номері ■

Затверджено
Наказ Міністерства охорони здоров'я України

ПОРЯДОК
ФОРМУВАННЯ ТА ВИДАЧІ МЕДИЧНИХ ВИСНОВКІВ ПРО НАРОДЖЕННЯ
В РЕЄСТРІ МЕДИЧНИХ ВИСНОВКІВ ЕЛЕКТРОННОЇ СИСТЕМИ ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я

1. Цей Порядок визначає порядок формування та видачі медичних висновків про народження в Реєстрі медичних висновків (далі — Реєстр) в електронній системі охорони здоров'я (далі — система), перелік відомостей, що вносяться до Реєстру, та права доступу до них.

2. Цей Порядок є обов'язковим для закладів охорони здоров'я та фізичних осіб — підприємців, які одержали ліцензію на провадження господарської діяльності з медичної практики за спеціальністю акушерство та гінекологія та надають медичну допомогу при пологах (далі — суб'єкти господарювання).

3. У цьому Порядку термін «медичний висновок про народження» вживається у значенні електронного документа, що формується на підставі медичних записів у системі та містить висновок лікаря про факт народження дитини та є підставою для реєстрації народження дитини в органах державної реєстрації актів цивільного стану.

Інші терміни вживаються у значеннях, наведених в Основах законодавства України про охорону здоров'я, Законі України «Про державні фінансові гарантії медичного обслуговування населення», Законі України «Про інформацію», Законі України «Про захист персональних даних», Законі України «Про захист інформації в інформаційно-телекомунікаційних системах», Законі України «Про електронні документи та електронний документообіг», Законі України «Про електронні довірчі послуги», постановах Кабінету Міністрів України від 25 квітня 2018 року № 411 «Деякі питання електронної системи охорони здоров'я».

4. Формування та видача медичних висновків про народження в Реєстрі здійснюється з урахуванням Порядку ведення Реєстру медичних висновків в електронній системі охорони здоров'я.

5. Обробка персональних даних у Реєстрі здійснюється з метою засвідчення лікарем факту народження дитини, забезпечення передачі відомостей для реєстрації в органах державної реєстрації актів цивільного стану народження дитини та забезпечення функціонування електронної системи охорони здоров'я.

6. Кожен медичний висновок про народження повинен містити такі відомості:

- 1) номер запису в Реєстрі;
- 2) посилання на запис про новонародженого в Реєстрі пацієнтів;
- 3) посилання на запис про матір у Реєстрі пацієнтів;
- 4) посилання на запис про лікаря в Реєстрі медичних працівників, що сформував та підписав медичний висновок;
- 5) посилання на запис про суб'єкта господарювання в Реєстрі суб'єктів господарювання у сфері охорони здоров'я;
- 6) повне найменування суб'єкта господарювання;
- 7) адреса місця надання медичних послуг;
- 8) посилання на запис у Реєстрі медичних записів, записів про направлення та електронних рецептів, на підставі якого здійснюється формування та видача медичного висновку про народження;

9) дату та час формування й реєстрації медичного висновку в Реєстрі;

10) вид медичного висновку («медичний висновок про народження»);

11) категорію медичного висновку («за результатом огляду пологів»);

12) суть висновку лікаря:
дата народження дитини;
стать новонародженого;

13) строк дії медичного висновку визначається як безстроковий (дата завершення дії медичного висновку не зазначається).

7. Медичні висновки категорії «за результатом огляду пологів» реєструються в Реєстрі на підставі медичних записів про медичний огляд, надання консультації або лікування в Реєстрі медичних записів, записів про направлення та електронних рецептів (далі — медичних записів) щодо результатів первинного огляду новонародженого.

8. Право ознайомлення з медичними висновками про народження у Реєстрі мають користувачі системи, яким, відповідно до Порядку ведення Реєстру медичних записів, записів про направлення та рецептів в електронній системі охорони здоров'я, затвердженого наказом Міністерства охорони здоров'я України від 28 лютого 2020 року № 587, зареєстрованим у Міністерстві юстиції України 05 березня 2020 року за № 236/34519, надано право на ознайомлення з тим медичним записом, на підставі якого зареєстровано відповідний медичний висновок.

9. Для забезпечення державної реєстрації народження дитини за запитом передаються:

- 1) електронний примірник медичного висновку про народження;
- 2) номер запису в Реєстрі;
- 3) дата народження дитини;
- 4) стать дитини.

Запит може бути направлений через системи електронної взаємодії державних електронних інформаційних ресурсів відомості:

1) від органу державної реєстрації актів цивільного стану шляхом автоматизованого обміну відомостями між інформаційними ресурсами НСЗУ та Мін'юсту;

2) Єдиного державного вебпорталу електронних послуг у процесі отримання комплексної послуги «єМалютко».

Запит на отримання відомостей про народження дитини з Реєстру повинен містити відомості, достатні для пошуку в Реєстрі відповідного медичного висновку про народження та однозначної ідентифікації системою особи матері, посилання на запис у Реєстрі пацієнтів, про яку зазначені в такому медичному висновку.

Набори даних та порядок взаємодії визначається відповідно до чинного законодавства про електронну взаємодію державних електронних інформаційних ресурсів.

Генеральний директор Директорату з розвитку цифрових трансформацій в охороні здоров'я М. Карчевич ■

8. РИЗИКИ ТА ОБМЕЖЕННЯ

Проект наказу не містить норм, що порушують права та свободи, гарантовані Конвенцією про захист прав людини і основоположних свобод.

У проекті наказу відсутні положення, які порушують принцип забезпечення рівних прав і можливостей жінок і чоловіків.

Проект наказу не містить положень, які мають створювати підстави для дискримінації.

У проекті наказу відсутні положення, які містять ризики вчинення корупційних правопорушень та правопорушень, пов'язаних з корупцією.

Проект наказу потребує проведення цифрової експертизи у зв'язку з тим, що проект стосується питань інформатизації, використання національних електронних ресурсів, розвитку інформаційного суспільства та цифрового розвитку.

Проект наказу не передбачає надання державної допомоги суб'єктам господарювання та відповідно дія Закону

України «Про державну допомогу суб'єктам господарювання» не поширюється на зазначений проект нормативно-правового акта та суб'єктів господарювання. У зв'язку з цим відповідне рішення Антимонопольного комітету, передбачене зазначеним Законом, не потребується.

9. ПІДСТАВИ РОЗРОБЛЕННЯ ПРОЄКТУ АКТА

Проект наказу розроблено відповідно до пункту 7, підпункту 9 пункту 20 та пункту 21 Порядку функціонування електронної системи охорони здоров'я, затвердженого постановою Кабінету Міністрів України від 25 квітня 2018 року № 411, пункту 8 Положення про Міністерство охорони здоров'я України, затвердженого постановою Кабінету Міністрів України від 25 березня 2015 року № 267 (у редакції постанови Кабінету Міністрів України від 24 січня 2020 року № 90).

Міністр охорони здоров'я України
Максим Степанов ■

ПРОГНОЗ ВПЛИВУ
реалізації проєкту наказу Міністерства охорони здоров'я
України «Деякі питання ведення Реєстру медичних висновків
в електронній системі охорони здоров'я»
на ключові інтереси заінтересованих сторін

1. Суть проєкту акта. Наказ дозволить визначити особливості ведення Реєстру медичних висновків в електронній системі охорони здоров'я.
2. Вплив на ключові інтереси усіх заінтересованих сторін:

Заінтересована сторона	Ключовий інтерес	Очікуваний (позитивний чи негативний) вплив на ключовий інтерес із зазначенням передбачуваної динаміки змін основних показників (у числовому або якісному вимірі)		Пояснення (чому саме реалізація акта призведе до очікуваного впливу)
		короткостроковий вплив (до року)	середньостроковий вплив (більше року)	
Заклади охорони здоров'я та фізичні особи — підприємці, які отримали ліцензію на провадження господарської діяльності з медичної практики	Зменшення витрат на ведення, обмін та зберігання медичної документації	—	+	У короткостроковій перспективі очікується негативний вплив через необхідність навчання працівників правильно вносити медичні висновки в систему. У середньостроковій перспективі очікується позитивний вплив через зменшення паперового документообігу та економія часу внаслідок звільнення медичних працівників від обов'язку вести первинну облікову документацію та іншу медичну документацію за затвердженими формами на папері у разі внесення відповідних записів до системи
Пацієнти	Доступність електронних послуг	+	+	У короткостроковій та середньостроковій перспективах очікується позитивний вплив через впровадження автоматизованого обміну даними про медичні висновки при реєстрації дитини в органах державної реєстрації актів цивільного стану

Проект оприлюднений на сайті МОЗ України 11.09.2020 р. ■

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ

НАКАЗ

ДЕЯКІ ПИТАННЯ ВЕДЕННЯ РЕЄСТРУ МЕДИЧНИХ ВИСНОВКІВ В ЕЛЕКТРОННІЙ СИСТЕМІ ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я

Відповідно до підпункту 9 пункту 20 та пункту 21 Порядку функціонування електронної системи охорони здоров'я, затвердженого постановою Кабінету Міністрів України від 25 квітня 2018 року № 411, пункту 8 Положення про Міністерство охорони здоров'я України, затвердженого постановою Кабінету Міністрів України від 25 березня 2015 року № 267 (у редакції постанови Кабінету Міністрів України від 24 січня 2020 року № 90), з метою запровадження ведення медичних висновків про народження в електронній системі охорони здоров'я

наказую:

1. Затвердити Порядок ведення Реєстру медичних висновків в електронній системі охорони здоров'я, що додається.
2. Затвердити Порядок формування та видачі медичних висновків про народження в Реєстрі медичних висновків електронної системи охорони здоров'я.
3. Затвердити Зміни до деяких наказів Міністерства охорони здоров'я України, що додаються.
4. Національній службі здоров'я України забезпечити створення Реєстру медичних висновків як складової центральної бази даних електронної системи охорони здоров'я.
5. Установити, що за умови наявності відповідної технічної можливості в електронній системі охорони здоров'я внесення медичних висновків до Реєстру медичних висновків відповідно до порядків формування та видачі медичних висновків відповідного виду, затверджених Міністерством охорони здоров'я України, є обов'язковим:
 - 1) у частині медичних висновків про народження з 01 жовтня 2020 року для всіх закладів охорони здоров'я та фізичних осіб — підприємців, які отримали ліцензію на провадження господарської діяльності з медичної практики та надають медичну допомогу при пологах;

- 2) у частині медичних висновків інших видів для закладів охорони здоров'я та фізичних осіб — підприємців, які отримали ліцензію на провадження господарської діяльності з медичної практики та в строки, що визначатимуться законодавством щодо формування та видачі таких висновків.
6. Установити, що технічна можливість в електронній системі охорони здоров'я, передбачена пунктом 5 цього наказу, виникає з дати оприлюднення на вебсайті електронної системи охорони здоров'я інформації про підключені до центральної бази даних електронні медичні інформаційні системи та відповідне розширення їх функціональних можливостей, які передбачені технічними вимогами, затвердженими Національною службою здоров'я України.
7. Установити, що відомості, що містяться в Реєстрі медичних висновків в електронній системі охорони здоров'я враховуються надавачами медичних послуг при складанні відповідних звітів та форм звітності, затверджених Міністерством охорони здоров'я України.
8. Директорату з розвитку цифрових трансформацій в охороні здоров'я (Карчевич М.) забезпечити подання цього наказу в установленому порядку на державну реєстрацію до Міністерства юстиції України.
9. Контроль за виконанням цього наказу залишаю за собою.
10. Цей наказ набирає чинності з дня його офіційного опублікування.

Міністр Максим Степанов ■

Затверджено

Наказ Міністерства охорони здоров'я України

ПОРЯДОК

ВЕДЕННЯ РЕЄСТРУ МЕДИЧНИХ ВИСНОВКІВ В ЕЛЕКТРОННІЙ СИСТЕМІ ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я

1. Цей Порядок визначає перелік відомостей, що вносяться до Реєстру медичних висновків (далі — Реєстр) в електронній системі охорони здоров'я (далі — система), особливості ведення Реєстру, порядок його формування та надання інформації з Реєстру.
2. Дія цього Порядку поширюється на заклади охорони здоров'я та фізичних осіб — підприємців, які одержали ліцензію на провадження господарської діяльності з медичної практики (далі — суб'єкти господарювання) та формують медичні висновки відповідного виду відповідно до порядків формування та видачі медичних висновків

- відповідного виду, затверджених МОЗ, та інших користувачів системи.
3. У цьому Порядку термін «медичний висновок» вживається у значенні електронного документа, що формується на підставі медичних записів в системі та містить висновок лікаря про тимчасову або постійну втрату працездатності, придатність до певних видів діяльності, про стан здоров'я пацієнта або щодо інших питань, визначених законодавством.
- Інші терміни вживаються у значеннях, наведених в Основах законодавства України про охорону здоров'я, Законі

України «Про державні фінансові гарантії медичного обслуговування населення», Законі України «Про інформацію», Законі України «Про захист персональних даних», Законі України «Про захист інформації в інформаційно-телекомунікаційних системах», Законі України «Про електронні документи та електронний документообіг», Законі України «Про електронні довірчі послуги», постанові Кабінету Міністрів України від 25 квітня 2018 року № 411 «Деякі питання електронної системи охорони здоров'я».

4. Мета та порядок обробки персональних даних для кожного виду медичного висновку визначається порядками формування та видачі медичних висновків відповідного виду, затвердженими МОЗ.
5. Реєстр створюється та ведеться в центральній базі даних системи та формується із медичних висновків, що внесені до системи відповідно до порядків формування та видачі медичних висновків відповідного виду, затверджених МОЗ. Медичні висновки, що внесені до Реєстру відповідно до цього Порядку, є первинною обліковою медичною документацією в електронній формі.
6. Медичні висновки, що вносяться до Реєстру, підписуються кваліфікованим електронним підписом лікаря.
7. Запис про медичний висновок у Реєстрі містить такі відомості:
 - 1) номер запису в Реєстрі;
 - 2) посилання на запис про пацієнта в Реєстрі пацієнтів;
 - 3) посилання на запис про лікаря в Реєстрі медичних працівників, що сформував та підписав медичний висновок;
 - 4) посилання на запис про суб'єкта господарювання в Реєстрі суб'єктів господарювання у сфері охорони здоров'я;
 - 5) дату та час формування і реєстрації медичного висновку в Реєстрі;
 - 6) вид медичного висновку;
 - 7) суть висновку лікаря відповідно до виду медичного висновку;
 - 8) строк дії медичного висновку або зазначення «безстроково»;
 - 9) відомості, передбачені відповідними порядками формування та видачі медичних висновків відповідного виду, затвердженими МОЗ.
8. Персональні дані, які містяться в Реєстрі у формі посилань на записи в інших реєстрах системи, обробляються протягом строку, визначеного порядками ведення відповідних реєстрів. Після закінчення строку обробки персональних даних медичні висновки зберігаються в системі у знеособленому вигляді безстроково. Система забезпечує фіксацію та збереження інформації про всі операції, пов'язані з обробкою персональних даних і доступом до них.
- Зміни до медичного висновку вносяться шляхом створення нового запису в Реєстрі з одночасним проставленням відмітки про відміну запису, до якого вносяться зміни. По-

чатковий зміст інформації, що міститься в медичному висновку, зберігається в центральній базі даних та не підлягає зміні чи видаленню.

9. У випадку виявлення технічної неточності в медичному висновку особою, яка його внесла до Реєстру, така особа повинна внести відповідні зміни до запису, а також повідомити про це пацієнта (його законного представника) телефоном, електронною поштою або іншим доступним способом зв'язку протягом трьох днів з дня внесення таких змін.

У випадку, якщо пацієнт (його законний представник) або інша особа, яка має доступ до медичного висновку відповідно до наданих прав доступу, виявила технічну неточність або недостовірну інформацію в медичному висновку, пацієнт (його законний представник) або така особа мають право особисто, у тому числі засобами комунікацій, звернутись до особи, яка внесла такий запис до Реєстру, щодо внесення до системи відповідних змін. Зазначена особа обов'язково повідомляє про це пацієнта (його законного представника) телефоном, електронною поштою або іншим доступним способом зв'язку протягом трьох днів з дня внесення таких змін.

Зміни та доповнення до інформації, що міститься в Реєстрі, за заявою пацієнта (його законного представника) також здійснюються НСЗУ в порядку, визначеному законодавством.

10. На прохання пацієнта (його законного представника) медичний працівник з правом доступу до відповідних даних у системі повинен надати йому інформацію про цього пацієнта, що міститься в Реєстрі, у формі витягу з Реєстру, з дотриманням вимог Закону України «Про захист персональних даних».

11. Доступ користувачів до реєстрації медичних висновків та ознайомлення з відомостями в Реєстрі визначається відповідно до Порядку функціонування електронної системи охорони здоров'я, затвердженого постановою Кабінету Міністрів України від 25 квітня 2018 року № 411, та порядків формування та видачі медичних висновків відповідного виду, затверджених МОЗ.

12. Електронна взаємодія Реєстру з іншими державними електронними інформаційними ресурсами здійснюється через систему електронної взаємодії державних електронних інформаційних ресурсів відповідно до порядків формування та видачі медичних висновків відповідного виду, затверджених МОЗ, Порядку функціонування електронної системи охорони здоров'я, затвердженого постановою Кабінету Міністрів України від 25 квітня 2018 року № 411 та Закону України «Про захист персональних даних».

Генеральний директор Директорату розвитку цифрових трансформацій в охороні здоров'я Марія Карчевич ■