

НОВИНИ МЕДИЦИНИ ТА ФАРМАЦІЇ у світі

50 000 прим.

№ 5 (757) • 2021

Індексується: Google Scholar, Ulrichsweb Global Serials Directory

БЕЗКОШТОВНА ПЕРЕДПЛАТА на електронні видання

Сторінка
18 у світі

Олег Юдин

Частная
медицинская
практика

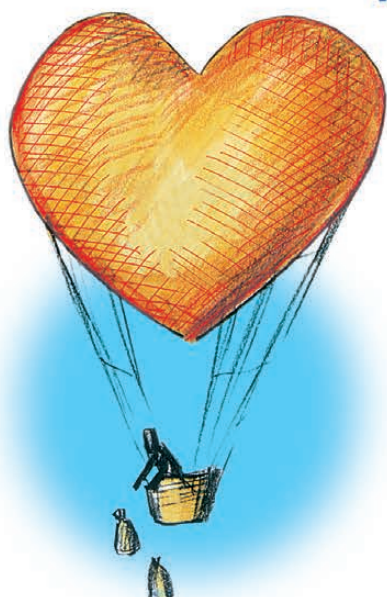
Юридические советы
по построению
и защите бизнеса



Інформація для спеціаліста в галузі охорони здоров'я про рецептурний лікарський засіб

торасемід Трифас®

Петльовий діуретик тривалої дії^{2,3}



**Нижча смертність при ХСН
в порівнянні з фуросемідом
або іншими діуретиками^{1*}**
(не первинна кінцева точка)

- **51,5% достовірне зменшення ризику загальної смертності¹**
- **59,7% достовірне зменшення ризику кардіальної смертності¹**

1. Cosin J, Díez J; TORIC investigators. Torasemide in chronic heart failure: results of the TORIC study. Eur J Heart Fail. 2002 Aug;4(4):507-13 (open-label, non-randomized, postmarketing surveillance trial; 778 pts NYHA class II-III, 10 mg of torasemide daily during 12 months in addition to other therapy). 2. Bagriy A.E. Diuretics in modern clinical practice, 2012, p. 40. 3. George C. Roush et al. Diuretics: A Review and Update. J Cardiovasc Pharmacol Ther, 2014, Vol 19(1), p: 5-13.

* Відкрите, нерандомізоване, післямаркетингове дослідження, 1377 пацієнтів з ХСН II-III функціональних класів за NYHA, 12 міс. спостереження (торасемід 10 мг/день, фуросемід 40 мг/день та інші діуретики перорально).

ІНСТРУКЦІЯ СКОРОЧЕНА

Склад. Діюча речовина: 1 таблетка Трифас® 10 містить торасеміду 10 мг, 1 таблетка Трифас® Сог містить торасеміду 5 мг, 1 ампула (4 мл) розчину для ін'єкцій містить торасеміду натрію 21,262 мг (що еквівалентно 20 мг торасеміду). **Показання.** Трифас® Сог. Есенціальна гіпертензія. Лікування та профілактика набряків, спричинених серцевою недостатністю. Трифас® 10. Лікування та профілактика набряків, спричинених серцевою недостатністю. Трифас® 20 ампули. Лікування набряків та/або випотів, спричинених серцевою недостатністю, якщо необхідне внутрішньовенне застосування лікарського засобу. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до діючої речовини, інших препаратів сульфонілсечовини та до допоміжних речовин. Ниркова недостатність з анурією. Печінкова кома або прекома. Артеріальна гіпотензія. Гіповолемія. Гіпонатріємія. Гіпокаліємія. Період годування груддю. **Спосіб застосування та дози.** Есенціальна гіпертензія. Лікування розпочинається із застосування 1/2 таблетки препарату Трифас® Сог на добу, що еквівалентно 2,5 мг торасеміду. Добова доза може бути підвищена до 1 таблетки препарату Трифас® Сог. **Набряки та випоти.** Лікування розпочинається із застосування добової дози 5 мг торасеміду. Звичайно ця доза вважається підтримуючою. Якщо добова доза 5 мг є недостатньою, то застосовують добову дозу 10 мг торасеміду, яку призначають щоденно. Добова доза може бути збільшена до 20 мг торасеміду. **Гострий набряк легень.** Лікування треба починати з внутрішньовенного введення разової дози 4 мл препарату Трифас® 20 ампули. Цю дозу можна повторити з інтервалом в 30 хв. Не можна перевищувати добову максимальну дозу 20 мл препарату Трифас® 20 ампули. **Побічні реакції.** Посилення метаболічного алкалозу. Спазми м'язів (особливо на початку лікування). Підвищення концентрації сечової кислоти та глюкози в крові, холестерину та тригліцеридів. Гіпокаліємія при супутній дієті із низьким вмістом калію, блюванні, проносі та у хворих з хронічною дисфункцією печінки. Можливі порушення водного та електролітного балансів. Розлади травного тракту (особливо на початку лікування). Підвищення концентрації деяких печінкових ферментів (гаммаглутамілтранспептидази) в плазмі. Головний біль, запаморочення, підвищена втомлюваність, загальна слабкість (особливо на початку лікування).

Виробник Трифас® 10, Трифас® Сог – БЕРЛІН-ХЕМІ АГ. Місцезнаходження. Глінікер Вег 125, 12489, Берлін, Німеччина.

Виробник Трифас® 20 ампули – А. Менаріні Мануфактурінг, Логістік енд Сервісес С.р.Л. Місцезнаходження. Віа Сете Санті 3, 50131 Флоренція, Італія.

Представництво в Україні – «Берлін-Хемі/А.Менаріні Україна ГмбХ».

Адреса: Київ, вул. Березняківська, 29. Тел.: (044) 494-33-88, факс (044) 494-33-89

За детальною інформацією звертайтеся до інструкцій для медичного застосування Трифас® 20 ампули від 21.11.2019, Трифас® 10 від 28.11.2019, Трифас® Сог від 06.02.2020, що затверджені відповідними наказами МОЗ України № 2320, 2352, 270

UA/2540/03/02

Трифас® 20 ампули

Торасемід · Діуретик

розчин для ін'єкцій 20 мг / 4 мл · 20 мг / 4 мл · 5 ампул

Для повільної внутрішньовенної ін'єкції

Трифас® 10

Торасемід · Діуретик

30 таблеток · Для внутрішнього застосування!

BERLIN-CHEMIE
MENARINI

UA/2540/01/01

Трифас® Сог

Торасемід · Діуретик

30 таблеток · Для перорального застосування

BERLIN-CHEMIE
MENARINI

UA/2540/01/02



**BERLIN-CHEMIE
MENARINI**

UA_Tri_02_2020_V1_advert.
Останнє оновлення 02.04.2020.



Флосін®

тамсулозину гідрохлориду 0,4 мг

Лікування функціональних розладів з боку нижніх сечовивідних шляхів при доброякісній гіперплазії передміхурової залози¹

- Швидкий початок дії²
- Уроселективний³: не викликав клінічно значущого зниження АТ¹
- Діє цілодобово¹

СКОРОЧЕНА ІНСТРУКЦІЯ для медичного застосування лікарського засобу ФЛОСІН® (FLOSIN®)¹

ЛІКАРСЬКА ФОРМА. Капсули тверді з модифікованим вивільненням. **ПОКАЗАННЯ.** Лікування функціональних розладів з боку нижніх сечовивідних шляхів при доброякісній гіперплазії передміхурової залози. **ПРОТИПОКАЗАННЯ.** Підвищена чутливість до діючої речовини, включаючи медикаментозно-індукований ангіонабряк, або до будь-якої з допоміжних речовин лікарського засобу; наявність в анамнезі ортостатичної гіпотензії; тяжка печінкова недостатність. **СПОСІБ ЗАСТОСУВАННЯ ТА ДОЗИ.** Одна капсула щодня, яку приймають після сніданку або першого вживання їжі за день. **ПОБІЧНІ РЕАКЦІЇ:** запаморочення, головний біль, непритомність, відчуття серцебиття, ортостатична гіпотензія; риніт; запор, діарея, нудота, блювання; висипання, свербіж, кропив'янка, ангіонабряк; розлади еякуляції, включаючи ретроградну еякуляцію і недостатність еякуляції, пріапізм; астенія та інші.

КАТЕГОРІЯ ВІДПУСКУ. За рецептом.

¹За повною детальною інформацією звертайтеся до інструкції для медичного застосування лікарського засобу ФЛОСІН®, затвердженої наказом МОЗ України № 1635 від 07.09.2018, Р.П. № UA/8350/01/01.

Виробник ФЛОСІН® – «Менаріні – Фон Хейден ГмБХ». Місцезнаходження. Лейпцігер штрассе 7-13, 01097, Дрезден, Німеччина.

1. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу ФЛОСІН®, затверджена наказом МОЗ України № 1635 від 07.09.2018, Р.П. № UA/8350/01/01. 2. Lepor H. Phase III multicenter placebo-controlled study of tamsulosin in benign prostatic hyperplasia. Tamsulosin Investigator Group. Urology. 1998. Jun; 51(6):892-900. 3. Lowe FC. Summary of Clinical Experiences With Tamsulosin for the Treatment of Benign Prostatic Hyperplasia. Reviews in Urology. 2005; 7(Suppl 4):S13-S21. 4. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу ПРОСТАМОЛ® УНО, затверджена наказом МОЗ України № 91 від 17.01.2020, Р.П. № UA/10417/01/01.

*Фармакологічні властивості.

За додатковою інформацією щодо лікарських засобів звертатися до Представництва «Берлін-Хемі / А. Менаріні Україна ГмБХ». м. Київ, 02098, вул. Березняківська, 29. Тел.: +38 (044) 494 33 88. Факс: +38 (044) 494 33 89.

Інформація про лікарські засоби. Інформація для професійної діяльності медичних і фармацевтичних працівників.

UA_Pro_03-2020_V1_Press. Останній перегляд 11.02.2020.



Простамол® УНО

густого спиртового екстракту із плодів пальми піллоподібної (Serenoa repens) 320 мг

Лікування дорослих чоловіків із утрудненим сечовипусканням при доброякісній гіперплазії передміхурової залози I та II стадії за класифікацією Alken⁴

- Гальмування росту тканин передміхурової залози^{4*}
- Зменшення розладів сечовипускання⁴
- Протизапальна і протинабрякова дія^{4*}
- Не впливає на статеву функцію⁴

СКОРОЧЕНА ІНСТРУКЦІЯ для медичного застосування лікарського засобу ПРОСТАМОЛ® УНО (PROSTAMOL® UNO)⁴

ЛІКАРСЬКА ФОРМА. Капсули м'які. **ПОКАЗАННЯ.** Простамол® уно застосовується для лікування дорослих чоловіків із утрудненим сечовипусканням при доброякісній гіперплазії передміхурової залози I та II стадії за класифікацією Alken. **ПРОТИПОКАЗАННЯ.** Підвищена чутливість до діючої речовини або до інших допоміжних речовин.

СПОСІБ ЗАСТОСУВАННЯ ТА ДОЗИ. Дозування. Простамол® уно приймають по 1 м'якій капсулі 1 раз на добу в один і той же час.

ПОБІЧНІ РЕАКЦІЇ: нечасто – нудота, блювання, діарея, біль у животі (особливо при прийомі препарату натще); частота невідома – алергічні реакції або реакції гіперчутливості, головний біль.

КАТЕГОРІЯ ВІДПУСКУ. Без рецепта.

⁴За повною детальною інформацією звертайтеся до інструкції для медичного застосування лікарського засобу ПРОСТАМОЛ® УНО, затвердженої наказом МОЗ України № 91 від 17.01.2020, Р.П. № UA/10417/01/01.

Виробник ПРОСТАМОЛ® УНО – «БЕРЛІН-ХЕМІ АГ». Місцезнаходження. Глінікер Бер 125, 12489, Берлін, Німеччина.



**BERLIN-CHEMIE
MENARINI**

ЗМІСТ


ДОВІДНИК
ФАХІВЦЯ

Доброякісна гіперплазія
передміхурової залози
в практиці сімейного лікаря3


МЕДИЦИНА
СЬОГОДНІ

Патогенетическое обоснование
применения метаболитотропной
терапии в комплексном лечении
SARS-CoV-2.
Первые успехи при назначении
Тиотриазолина6



НОВИНИ

На вакцины против COVID-19
мир потратит около 157 млрд долларов
в течение ближайших 4 лет12

Pfizer/BioNTech хотят расширить
применение своей вакцины
от COVID-19
в странах Европейского союза12

Ученые испытали
уникальную вакцину против рака
на основе ДНК опухоли12



ДАЙДЖЕСТ

Во всем мире использовано
780 млн доз вакцин
от коронавируса13

Опубликованы результаты
большого исследования
о неврологических и психических
исходах через полгода
после COVID-1913

Витамин D защищает от COVID-1913

«Хороший» холестерин действительно
хорош — он защищает
от коронавируса13

Хлорированная вода в бассейне
убивает вирус,
вызывающий COVID-1913

Дієтологія16


КЛІНІЧНІ
ДОСЛІДЖЕННЯ

Клініко-патогенетичне значення
ясенної мікробіоти
при ревматоїдному артриті14


ПИТАННЯ
ОСВІТИ

Проблематика мовної культури
у вищій медичній освіті17



ПЕРЕДПЛАТА

Передплата — 202118


УЛЮБЛЕНА
СТОРІНКА

Улюблена сторінка20

ДОБРОЯКІСНА ГІПЕРПЛАЗІЯ ПЕРЕДМІХУРОВОЇ ЗАЛОЗИ В ПРАКТИЦІ СІМЕЙНОГО ЛІКАРЯ

Доброякісна гіперплазія передміхурової залози (ДГПЗ) — одне з найчастіших хронічних захворювань у чоловіків похилого віку, що призводить до збільшення передміхурової залози доброякісного генезу, простатичної обструкції і виникнення симптомів нижніх сечових шляхів (СНСШ) (1). Поширеність цієї патології зростає з віком. Згідно зі статистичними даними, морфологічні ознаки ДГПЗ виявляються в 75 % чоловіків віком від 60 до 80 років і 90 % чоловіків віком понад 80 років. Клінічно захворювання також має досить значне поширення, при цьому ознаки порушеного сечовипускання встановлюються в 60 % чоловіків віком понад 60 років (2). Зменшення діаметра струменя сечі констатують у 25 % чоловіків віком 55 років, а серед пацієнтів, старших за 75 років, їх число досягає вже 50 % (3). Крім того, відзначається тенденція до омолодження захворювання, про що свідчить наявність морфологічних ознак ДГПЗ у 50 % чоловіків віком 40–50 років (2, 3).

КЛЮЧОВІ МОМЕНТИ ПАТОГЕНЕЗУ ДГПЗ ТА ОСНОВНІ ФАКТОРИ ЇЇ РОЗВИТКУ

Дослідження останніх років дозволили розширити уявлення про патогенез ДГПЗ. Так, була доведена найважливіша роль гіпоталамо-гіпофізарно-гонадної взаємозалежності, що забезпечує зростання передміхурової залози. Визначено, що лютеїнізуючий гормон проникає в передню частку гіпофіза й визначає виділення фолікулоstimулюючого й адренкортикотропного гормонів. Лютеїнізуючий гормон впливає на інтерстиціальні клітини яєчок і стимулює продукцію чоловічого статевого гормону — тестостерону. У яєчках синтезується близько 95 % загальної кількості тестостерону. Із загальної кількості циркулюючого в крові тестостерону 98 % пов'язано з білками плазми і лише 2 % знаходиться у вільному й біологічно активному вигляді й проникає в клітини передміхурової залози [4].

Перетворення вільного тестостерону в дигідротестостерон у клітинах передміхурової залози регулюється впливом ферменту 5 α -редуктази. У цитоплазмі клітини дигідротестостерон зв'язується з андрогенним білковим рецептором і формується андрогенно-рецепторний комплекс. Цей комплекс проникає в клітинне ядро і активує ДНК, що, у свою чергу, призводить до зростання й диференціації клітин передміхурової залози, тобто виникнення доброякісної гіперплазії простати (залозистої гіперплазії) [5].

Також доведена роль естрогенів у патогенезі ДГПЗ. Відносно підвищення рівня естрогенів, які в чоловічому організмі утворюються переважно шляхом конверсії андростендіону в естрадіол за участю ензим-комплексу ароматази, сприяє виробленню фібробластичного фактора росту й проліферації стромального компонента в передміхуровій залозі (стромальній гіперплазії) [4]. Є дані про те, що найбільша активність ароматази в передміхуровій залозі припадає на періуретральну зону, що відіграє роль у розвитку ДГПЗ [6].

Останніми роками було доведено, що невелика частина 5 α -дигідротестостерону у хворих на ДГПЗ під впливом ферменту 5 α -редуктази перетворюється на 5 α -андростандіол, який виконує роль біологічного блокатора α -1-адренорецепторів простати й визначає координовану роботу детрузора й замикального механізму шийки сечового міхура [7]. З активацією утворення андрогенно-рецепторного комплексу в клітинах передміхурової залози зменшується кількість 5 α -андростандіолу, що лежить в основі збільшення кількості й підвищення активності α -1-адренергічних рецепторів простати, шийки сечового міхура й про-

статичного відділу уретри. Це призводить до скорочення гладкої мускулатури цих органів, розвитку динамічного компонента й появи іритативних симптомів захворювання.

Порушення мікроциркуляції в тканині передміхурової залози призводить до формування метаболічних змін, а уретропростатичний рефлюкс унаслідок підвищення внутрішньоуретрального тиску викликає асептичний запальний процес. Він супроводжується набряком залози. Так формується обструктивний компонент клінічної картини ДГПЗ. Вивільнення лімфоцитами тромбоцитоподібного фактора росту внаслідок асептичного запального процесу відіграє важливу роль у генезі проліферації простатичних клітин [7].

На сьогодні відомо, що серед факторів, які сприяють розвитку ДГПЗ, важливе місце посідає метаболічний синдром (МС). Одним з провідних механізмів патогенетичної єдності МС та індукованого росту передміхурової залози є інсулінорезистентність/гіперінсулінемія як ключовий компонент МС [8–10]. Інсулінорезистентність веде до збільшення симпатичної активності через порушення метаболізму глюкози у вентромедіальних гіпоталамічних нейронах, що призводить до підвищеної системної активності α -адренорецепторів (автономної симпатичної гіперактивності або нейропатії), у тому числі гладких м'язів простатичної капсули й шийки сечового міхура. Це, у свою чергу, призводить до індукції росту передміхурової залози й розвитку СНСШ навіть за відсутності зростання простати [8, 9].

Хронічне запалення простати також визнається провідним фактором розвитку ДГПЗ [11]. Його гістологічними ознаками є запальні інфільтрати в передміхуровій залозі, що складаються з Т-лімфоцитів (CD3+), В-лімфоцитів (CD19, CD20+) і макрофагів [12]. У цих запальних інфільтратах продукуються цитокини (інтерлейкіни-2, -6, -8, -15 і γ -інтерферон), які посилюють проліферацію клітин передміхурової залози, зокрема фібробластів. Клітини простати, що межують з вогнищами запалення, гинуть, їх місце займають ділянки стромальної гіперплазії [10].

Згідно з даними клінічного дослідження МТОPS, наявність інфільтратів у біоптаті передміхурової залози було виявлено в 40 % пацієнтів із ДГПЗ, особливо в осіб, які мали високий рівень специфічного простатичного антигену [11]. Такі пацієнти мали більш високий ризик прогресування ДГПЗ і розвитку затримки сечі [13]. У дослідженні J.L. St Sauver et al. (2008) було показано, що середній час від встановлення діагнозу простатиту до діагнозу ДГПЗ становив 8,1 року, від вста-

новлення діагнозу простатиту до лікування — 9,8 року, від діагнозу простатиту до гострої затримки сечі — 6 років [14].

Також слід зазначити, що до факторів, які сприяють розвитку ДГПЗ, належить генетична схильність, важка фізична праця, стаж куріння понад 10 років, вживання алкоголю більше ніж 1 раз на тиждень, гіподинамія, стреси, незбалансоване харчування й нерегулярне статеве життя [15].

КЛІНІЧНІ ПРОЯВИ ДГПЗ

Виникнення симптомів ДГПЗ обумовлене механічним здавлюванням уретри вузлами гіперплазії й підвищенням тону гладкої мускулатури передміхурової залози й сечового міхура. Ці зміни визначають наявність двох основних груп симптомів, характерних для аденоми: симптомів спорожнення (обструктивні) та симптомів накопичення (іритативні) [16].

Симптоми спорожнення обумовлені трьома факторами [17]: 1) пасивним — унаслідок збільшення маси залози й здавлювання простатичного відділу уретри; 2) динамічним, обумовленим стимуляцією α -адренорецепторів, які регулюють скорочення гладком'язових елементів передміхурової залози, що призводить до підвищення тону гладком'язових структур, які займають близько 40 % об'єму гіперплазованої передміхурової залози; 3) гіпоксичним, що пов'язано з розвитком гіпоксії детрузора й зниженням його скорочувальної здатності. Для симптомів спорожнення характерні: млявий струмінь сечі; утруднене сечовипускання; необхідність напружувати черевну стінку при сечовипусканні; збільшення часу сечовипускання; переривчастість сечовипускання; відділення сечі по краплях у кінці сечовипускання; неповне спорожнення сечового міхура; парадоксальна ішурія.

Симптоми накопичення є проявом гіперактивності детрузора, викликаной подразненням рецепторів у шийці сечового міхура і у фіброзно-м'язовій стромі передміхурової залози. Вони проявляються у вигляді частого сечовипускання, у тому числі в нічні години, імперативних позивів до сечовипускання, неможливості утримати сечу при позиві [18].

Для І (компенсованої) стадії ДГПЗ характерні розлади сечовипускання при повному спорожненні сечового міхура. Хворі відзначають зміну акта сечовипускання, що стає менш інтенсивним і більш частим. З'являється ноктурія до двох і більше разів. Надалі спостерігається збільшення частоти денних сечовипускань, поява імперативних позивів, при яких хворий не може відстрочити початок сечовипускання, аж до нейтралізації сечі. Сеча виділяється млявим струменем, іноді падає майже вертикально, а не утворює, як раніше, криву характерної

параболічної форми. При цьому для полегшення спорожнення сечового міхура хворим нерідко на початку або в кінці сечовипускання доводиться напружувати передню черевну стінку. У цій стадії стан хворого може залишатися стабільним без прогресування протягом довгих років за рахунок резервних можливостей сечового міхура, верхніх сечових шляхів і нирок [16, 17].

У II стадії нарастають симптоми обструкції сечового міхура і з'являється залишкова сеча > 50 мл. Для спорожнення сечового міхура хворі змушені напружувати м'язи живота протягом усього акту сечовипускання. Сечовипускання здійснюється хвилюподібно, переривчасто, різноманітно з періодами відпочинку, що досягають кількох хвилин. Наростає зниження функцій нирок проявляється спрагою, сухістю, гіркотою в роті, поліурією та іншими характерними симптомами [17, 18].

У III стадії розвивається повна декомпенсація функції сечового міхура й спостерігається парадоксальна ішурія. У цій стадії спорожнення сечового міхура неефективне навіть за участю екстравезикальних сил. Стінка сечового міхура розтягнута, він переповнений сечею і може бути визначений візуально або при пальпації внизу живота. Для повної декомпенсації сечового міхура характерні втрата тонуусу як детрузора, так і внутрішнього сфінктера сечового міхура. При цьому спостерігається парадоксальне поєднання затримки і нетримання сечі — мимовільне виділення сечі по краплях при переповненому сечовому міхурі (ischuria paradoxa). Порушення функції нирок і верхніх сечових шляхів призводить до хронічної ниркової недостатності [17, 18].

Отже, наростання клінічної симптоматики визначається прогресуванням ДГПЗ, що залежить від багатьох факторів. При аналізі даних про прогресування ДГПЗ у 737 чоловіків, які були рандомізовані в групу плацебо в дослідженні MTOPS, було встановлено, що ризик прогресування ДГПЗ був значно вище в пацієнтів, які приймали плацебо, з базовим об'ємом простати 31 мл і більше, рівнем простатоспецифічного антигену (ПСА) 1,6 нг/мл і вище, піковою швидкістю потоку сечі $Q_{\max}$ менше за 10,6 мл/с, залишковим об'ємом сечі 39 мл і більше, віком 62 роки і старше. Протягом 5 років спостереження даної групи клінічне прогресування захворювання спостерігалось у 16,6 % пацієнтів. Найбільш частим проявом прогресування (79,5 %) стало суб'єктивне погіршення СНСШ (збільшення балу за Міжнародною шкалою симптомів простати (IPSS) ≥ 4), збільшення об'єму передміхурової залози на 24 %, рівня ПСА — на 14 % [19].

У ретроспективному аналізі, проведеному F. Di Silverio et al. [31], були оцінені гістологічні дослідження 3942 пацієнтів, прооперованих з приводу СНСШ/ДГПЗ за 20-річний період. Ознаки хронічного запалення були виявлені в 43 % чоловіків даної вибірки, а також відзначено зв'язок між наявністю хронічного запалення в передміхуровій залозі та її об'ємом.

МЕТОДИ ДІАГНОСТИКИ ДГПЗ

Метою діагностичних заходів є виявлення захворювання, визначення його стадії і супутніх ускладнень, а також параметрів захворювання, що дозволяють вибрати оптимальний метод лікування. Крім цього, під час діагностичного процесу доводиться проводити диференціальну діагностику ДГПЗ з іншими захворюваннями передміхурової залози, які також проявляються СНСШ.

Клінічна діагностика включає збір скарг і анамнезу, заповнення щоденника сечовипускання і анкети з 35-бальною шкалою сумарної оцінки симптомів при

захворюваннях простати (IPSS). При сумі балів 0–7 симптоми інтерпретуються як незначні, 8–19 балів — як помірні, 20–35 балів — як виражені [17].

Проводять фізикальне обстеження, що включає пальцеве ректальне дослідження простати й пальпацію сечового міхура. Під час виконання пальцевого ректального дослідження визначаються приблизний розмір передміхурової залози, її консистенція і болочистість при пальпації, вираженість середньої борозенки, рухливість слизової оболонки прямої кишки над залозою і тонус сфінктера прямої кишки.

Серед лабораторних методів дослідження діагностичну цінність має визначення рівня простатоспецифічного антигену сироватки крові (під час першого візиту до лікаря для скринінгу раку передміхурової залози), вимірювання креатиніну сироватки крові, загальний аналіз сечі й крові [1, 17].

Ультразвукове дослідження (у тому числі трансректальне) дозволяє визначити розміри й форму передміхурової залози, виявити її структуру, наявність фіброзу, кальцинатів, гіпо- і гіперехогенних ділянок, об'єм залишкової сечі [20].

Урофлоуметрія є неінвазивним методом, заснованим на визначенні й графічній реєстрації змін об'ємної швидкості сечовипускання. При інфравезикальній обструкції, викликаній ДГПЗ, знижується максимальна й середня об'ємна швидкість потоку сечі й збільшується тривалість сечовипускання. Уродинамічне дослідження тиску струменя сечі рекомендоване, якщо об'єм сечовипускання становить < 150 мл; уретроцистоскопія показана перед ендouroлогічними операціями [1, 17, 20].

МЕДИКАМЕНТОЗНА ТЕРАПІЯ ДГПЗ. МІСЦЕ ЕКСТРАКТУ SERENOA REPENS

Метою лікування ДГПЗ є полегшення СНСШ і поліпшення якості життя пацієнта, а також запобігання ускладненням, пов'язаним із ДГПЗ [21]. Для досягнення цих цілей застосовується немедикаментозна терапія — пильне очікування, хірургічне (трансуретральна резекція передміхурової залози) і медикаментозне лікування.

На початковому етапі ДГПЗ, що перебігає з незначною клінічною симптоматикою, традиційно застосовується пильне очікування, що включає обмеження споживання рідини й продуктів, які мають сечогінну дію (чай, кава, алкоголь, фрукти, ягоди, молочні продукти) за 3 години до сну, обов'язкове спорожнення сечового міхура перед сном, використання техніки двохетапного сечовипускання, лікування запорів та інші заходи. Однак у даний час стало відомо, що ця тактика в чоловіків, які мають фактори прогресування, не виправдана. Так, згідно з результатами одного з досліджень, 36 % пацієнтів із ДГПЗ із групи пильного очікування були прооперовані протягом 5 наступних років.

У дослідженні B. Djavan et al. [32] за участю 397 пацієнтів з легкими симптомами ДГПЗ було встановлено, що при пильному очікуванні рівень клінічного прогресування становить 6, 13, 15, 24, 28 і 31 % на 6, 12, 18, 24, 36 і 48-му місяці відповідно. Через рік погіршення симптоматики відзначили 60 % пацієнтів, через два роки — 65 %, а через три й чотири роки — 75 і 84 % відповідно, що свідчить про необхідність використання фармакологічної терапії.

Згідно із сучасними рекомендаціями, поданими Європейською асоціацією урологів у 2021 році, для медикаментозного лікування ДГПЗ можуть бути використані 6 груп препаратів: антагоністи α -1-адренергічних рецепторів (α -1-блокатори), інгібітори 5 α -редуктази, антагоністи мускаринових рецепторів,

інгібітори фосфодіестерази 5-го типу, аналог вазопресину й рослинні препарати (фітотерапія) [21].

На сьогодні застосування рослинних препаратів в лікуванні ДГПЗ популярне в багатьох країнах Європи та Азії як серед лікарів, так і серед пацієнтів, що пояснюється оптимальним співвідношенням їх ефективності й безпечності, доброю переносимістю й мінімальною кількістю побічних ефектів. Відомо, що в Італії фітопрепарати для лікування СНСШ, обумовлених ДГПЗ, призначаються частіше, ніж α -адреноблокатори й інгібітори 5 α -редуктази. У Німеччині й Австрії рослинні препарати є терапією першої лінії при легких СНСШ у чоловіків. За даними G. Bales et al., кожен третій чоловік, який проходить консервативне лікування ДГПЗ, віддає перевагу рослинним засобам [43].



Найбільш вивченими і найчастіше призначуваними є препарати з екстрактом із плодів пальми пилкоподібної (*Serenoa repens*). На сьогодні існує величезна кількість робіт, присвячених вивченню цих препаратів, що підтвердили їх безпечність і ефективність як при лікуванні СНСШ, так і для профілактики прогресування ДГПЗ, а також загострення хронічного простатиту (22–24).

Найбільш повний метааналіз ефективності екстрактів *Serenoa repens* наведено в Cochrane report [44]. У ньому було узгальнено понад 30 рандомізованих порівняльних досліджень, що тривали від 4 до 60 тижнів і включали 5222 пацієнти. Згідно із цим звітом, не було виявлено переваг в ефективності за динамікою бала IPSS, максимальної швидкості потоку сечі й об'єму простати порівняно з плацебо, фінастеридом і тамсулозином. Єдиний показник, динаміка якого порівняно з плацебо виявилася позитивною, — це вираженість ніктурії. Однак аналогічні рівні IPSS і показники максимальної швидкості потоку сечі в порівняльних випробуваннях екстрактів *Serenoa repens* із фінастеридом і тамсулозином можуть свідчити і про еквівалентність терапії. У керівництві з менеджменту СНСШ у чоловіків 2021 року також вказується на провідну роль екстракту *Serenoa repens* в лікуванні даної патології.

Механізм дії препаратів з екстрактом *Serenoa repens* комплексний і включає антиандрогенний, антипроліферативний, протизапальний і протинабряковий ефекти [37]. Антиандрогенна дія екстракту *Serenoa repens* полягає в тому, що він, по-перше, інгібує вироблення ферменту 5 α -редуктази I і II типів в епітеліальних клітинах простати, гальмуючи перетворення тестостерону в дигідротестостерон. Причому за ступенем інгібування 5 α -редуктази I типу він значно перевершує фінастерид. По-друге, *Serenoa repens* перешкоджає проникненню молекул дигідротестостерону до ядерних рецепторів клітин передміхурової залози. Завдяки антиандрогенній дії екстракту *Serenoa repens* зменшується ріст простати [25, 26].

Антипроліферативний ефект екстракту *Serenoa repens* реалізується шляхом інгібування епідермального й фібробластичного факторів росту, що було показано в дослідженні M. Paubert-Braquet. Це, у свою чергу, сприяє активації апоптозу клітин залозистого епітелію простати й призводить до зменшення об'єму аденоматозних вузлів [27, 29]. У роботі C.W. Wayne [36] було продемонстровано, що екстракт *Serenoa repens* має високу селективність щодо клітин простати, ініціюючи в них апоптоз, тоді як клітини, отримані з грудної залози, придатків яєчок і нирок, несприйнятливі до нього.

Протизапальний і протинабряковий ефекти екстракту *Serenoa repens* обумовлені його здатністю інгібувати ферменти арахідонового каскаду в клітинах простати: фосфоліпазу A2 (яка бере активну участь в перетворенні фосфоліпідів мембран в арахідонову кислоту), циклооксигеназу і 5-ліпоксигеназу (що відповідає за утворення медіаторів запалення — простагландинів і лейкотрієнів) [28].

Додатковими механізмами дії екстракту *Serenoa repens* вважають інгібування росту простати за допомогою зв'язування пролактину з рецепторами в передміхуровій залозі, антиестрогенний ефект (інгібування ароматази) і вплив на α -1-рецептори, за рахунок чого досягається спазмолітична дія препарату [45].

ЕКСТРАКТ SERENOA REPENS — ДОВЕДЕНА ЕФЕКТИВНІСТЬ І БЕЗПЕЧНІСТЬ У ЛІКУВАННІ СНСШ, ВИКЛИКАНИХ ДГПЗ

Вплив екстракту *Serenoa repens* на запалення простати при ДГПЗ було показано в дослідженні S. Gravas [30]. У ньому брали участь 97 пацієнтів, яким проводили терапію екстрактом *Serenoa repens* 320 мг/день або плацебо протягом 6 місяців. Під час дослідження було показано, що в основній групі середня вираженість запалення вірогідно знизилася з 1,55 бала на вихідному рівні до 0,79 бала при подальшій біопсії. У контрольній групі в середньому запалення оцінювалося в 1,44 бала при першій біопсії і 1,23 бала — при другій. Середнє зниження всіх показників запалення було статистично більшим в пацієнтів, які приймали екстракт *Serenoa repens*, порівняно з контрольною групою. Імуногістохімічне забарвлення показало значну зміну експресії досліджуваних антитіл у пацієнтів, яким проводили терапію екстрактом *Serenoa repens*, порівняно з першою біопсією. У групі плацебо при другій біопсії не було виявлено істотних відмінностей.

У дослідженні A. Latil et al. [38] вивчався вплив екстракту *Serenoa repens* 320 мг/добу і тамсулозину 0,4 мг/добу на біомаркери запалення й клінічні симптоми за шкалою IPSS у 206 чоловіків із ДГПЗ і СНСШ протягом 3 місяців. Біомаркери запалення знизилися на 65,4 % у групі екстракту *Serenoa repens* і на 46,2 % — у групі тамсулозину. Пацієнти з початково вираженим запаленням передміхурової залози, які отримували екстракт *Serenoa repens*, показали більш значуще зменшення суми балів за шкалою IPSS, ніж ті, хто приймав тамсулозин: —6,4 проти —4,5 відповідно.

У порівняльних дослідженнях показано рівнозначне зменшення вираженості СНСШ, пов'язаних з ДГПЗ, при використанні екстракту *Serenoa repens* і альфа-блокатора тамсулозину. Так, у рандомізованому дослідженні PERMAL було показано, що ліпідостероловий екстракт *Serenoa repens* 320 мг/добу перевершував тамсулозин 0,4 мг/добу щодо зменшення виражених СНСШ у хворих на ДГПЗ через 3 і 12 місяців застосування [35].

У подвійному сліпому рандомізованому дослідженні F. Debruyne [39] порівнювалася ефективність екстракту *Serenoa repens* і тамсулозину в 704 пацієнтів протягом року. Суб'єктивна оцінка проводилася за допомогою IPSS і шкали якості життя (QoL), за допомогою урофлоуметрії визначали $Q_{\max}$ на вихідному рівні й протягом 1 року. Об'єм простати й ПСА вимірювали на початку й у кінці терапії. Аналіз отриманих результатів був виконаний для 542 пацієнтів (тамсулозин: n = 273; екстракт *Serenoa repens*: n = 269).

Результати дослідження показали, що через 12 місяців показник за шкалою IPSS знизився на 4,4 бала в кожній групі, і ніяких відмінностей не спостерігалось ні щодо поліпшення іригитивних, ні щодо поліпшення обструктивних симптомів.

Збільшення $Q_{\max}$ було однаковим в обох групах лікування (тамсулозин: +1,9 мл/с; екстракт *Serenoa repens*: +1,8 мл/с). ПСА залишався стабільним, у той час як об'єм простати трохи зменшився в пацієнтів, які отримували екстракт *Serenoa repens*. Це дослідження продемонструвало, що екстракт *Serenoa repens* і тамсулозин були порівнянними за ефективністю при лікуванні СНСШ у чоловіків із ДГПЗ при довготривалій терапії протягом року.

У порівняльному дослідженні Сагаго et al. [33] було продемонстровано клінічну еквівалентність екстракту *Serenoa repens* і фінастериду, однак екстракт *Serenoa repens* був кращим за фінастерид щодо статевої функції, тому що спричинив значно менше скарг на зниження лібідо й імпотенцію.

У проспективному багатоцентровому дослідженні QUALIPROST [40] оцінювали вплив терапії різними групами препаратів на якість життя і СНСШ/ДГПЗ у реальній клінічній практиці. У ньому взяли участь 1713 пацієнтів: 8,9 % ($n = 153$) учасників дослідження не отримували лікування (пильне очікування); 70,3 % ($n = 1204$) призначали монотерапію (α -адреноблокатори; екстракт *Serenoa repens*; інгібітори 5α -редуктази) і 20,8 % ($n = 356$) отримували комбіноване лікування — α -адреноблокатори + інгібітори 5α -редуктази або α -адреноблокатори + екстракт *Serenoa repens*.

У всіх групах дослідження відзначалася ефективність терапії, про що свідчило зменшення СНСШ (за шкалою IPSS) і поліпшення якості життя (за опитувальником QoL). Екстракт *Serenoa repens* показав ефективність, аналогічну α -адреноблокаторам та інгібіторам 5α -редуктази, як у монотерапії, так і в комбінації з α -адреноблокаторами. Найкраща переносимість і безпечність терапії була виявлена при прийомі препарату з екстрактом *Serenoa repens* — 0,8 %.

Отже, результати мультицентрових досліджень підтвердили ефективність, високий рівень безпечності й переносимості екстракту *Serenoa repens*.

ПРОСТАМОЛ® УНО (СПИРТОВИЙ ЕКСТРАКТ SERENOA REPENS) — ДОСТУПНА Й ЕФЕКТИВНА ТЕРАПІЯ СНСШ, СПРИЧИНЕНИХ ДГПЗ, В УКРАЇНІ

На українському ринку вже понад 20 років використовується препарат Простамол® Уно (виробник «Берлін-Хемі АГ»), що містить 320 мг етанольного екстракту з плодів пальми пілоподібної (*Serenoa repens*). Простамол® Уно має власні вітчизняні й зарубіжні клінічні дослідження, у яких продемонстрована висока ефективність і безпечність препарату, у тому числі при тривалому безперервному застосуванні протягом 15 років.

Ефективність і безпечність препарату Простамол® Уно в 120 пацієнтів з легкими й помірними СНСШ при ДГПЗ була показана в дослідженні I. Sinescu et al. [41]. У всіх хворих, включених у дослідження, максимальна швидкість потоку сечі не перевищувала 15 мл/с, об'єм залишкової сечі становив не більше ніж 150 мл, а показник ПСА < 4 нг/мл. Усім пацієнтам протягом 24 місяців був призначений екстракт *Serenoa repens* по 320 мг щодня.

У результаті дослідження виявлено вірогідне поліпшення середнього бала за шкалою IPSS на 5,5; бала за шкалою QoL — на 1,8. Середній показник $Q_{\max}$ поліпшився з 10,3 мл/с під час першого відвідування до 15,9 мл/с під час 10-го відвідування на 24-му місяці. Статистичний аналіз показав значне, але не лінійне поліпшення протягом перших 18 місяців терапії (рис. 1).

Частка пацієнтів, у яких не було залишкової сечі, підвищилася з вихідного

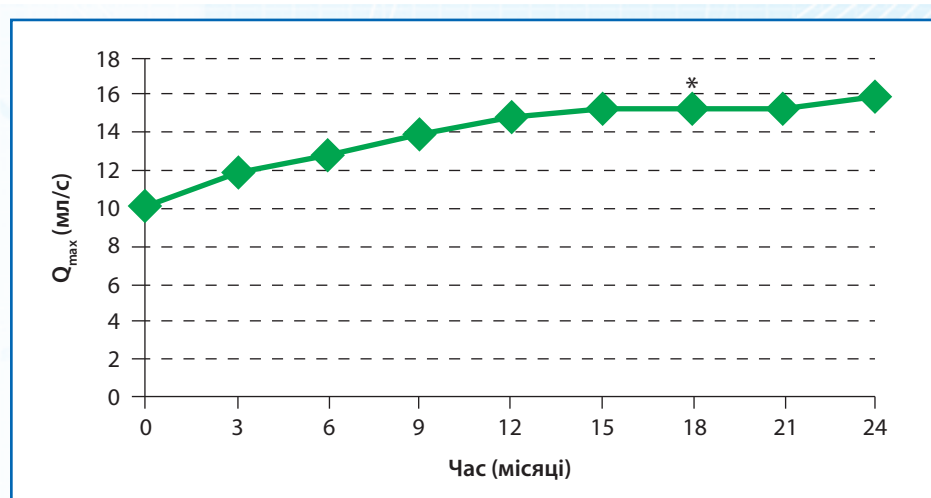


Рис. 1. Зміна $Q_{\max}$ за період дослідження ($p < 0,005$)

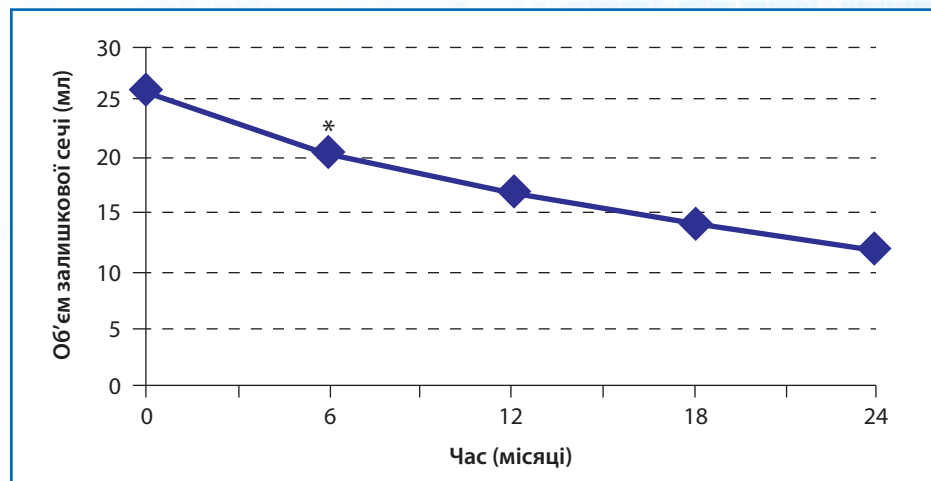


Рис. 2. Зменшення об'єму залишкової сечі за період дослідження ($p < 0,005$)

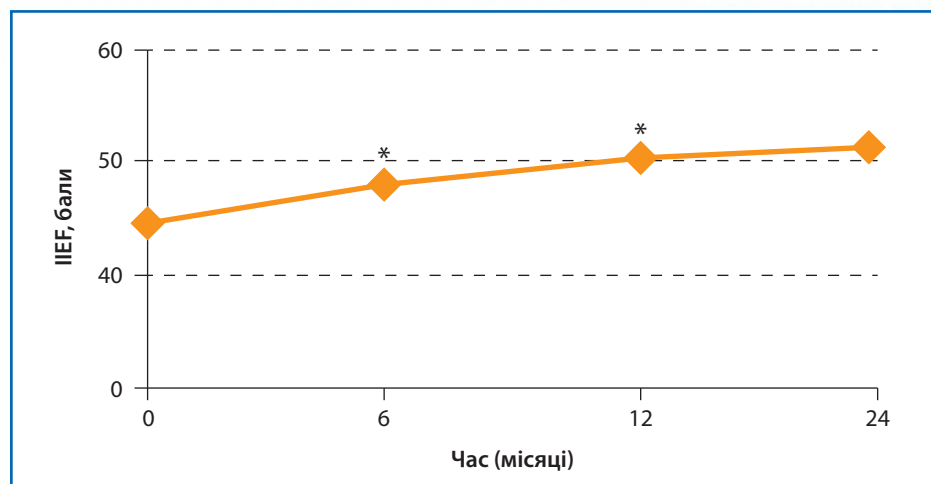


Рис. 3. Динаміка показника за шкалою IIEF за період дослідження

показника 21 % до 43 % через 24 місяці лікування. У решти пацієнтів знизився об'єм залишкової сечі, причому тільки в 6 % пацієнтів після сечовипускання в сечовому міхурі залишалося понад 40 мл сечі. Результати свідчили про те, що значні зміни цього показника відбувалися протягом перших 6 місяців (рис. 2).

Середній об'єм простати наприкінці дослідження становив 36 мл порівняно з вихідним об'ємом 39,8 мл. Значних змін показника ПСА за час дослідження не спостерігали. Що стосується сексуальної функції, то середній бал за шкалою IIEF (Міжнародний індекс еректильної функції) протягом перших 12 місяців значно поліпшився (з 44,4 до 50,3 бала). Протягом другого року мали місце лише незначні зміни (з 50,3 до 50,8 бала) (рис. 3).

У перші 12 місяців відсоток пацієнтів, які вибули з дослідження, був нульовим, а за другий рік їх частка досягла 19,2 %. За час лікування в жодного пацієнта не було відзначено побічних реакцій, пов'язаних із призначеною терапією.

Отже, автори дослідження дійшли висновку, що 24-місячна терапія препаратом Простамол® Уно в дозі 320 мг забезпечувала статистично вірогідне поліпшення показників за шкалами IPSS, QoL і $Q_{\max}$. Вона також зменшувала число пацієнтів із залишковою сечею. Поліпшення показників IPSS обумовлювалось обома субшкалами — іритативною та обструк-

тивною. За 24-місячний період дослідження поліпшення досліджуваних параметрів (QoL і $Q_{\max}$) досягло статистичної значущості, чого не було відзначено в деяких короткострокових дослідженнях. Простамол® Уно поліпшував сексуальні функції, що супроводжувалося значним підвищенням показників за шкалою IIEF під час першого року лікування.

Застосування екстракту *Serenoa repens* у пацієнтів із СНСШ/ДГПЗ запобігає прогресуванню захворювання. У відкритому непорівняльному спостережувальному дослідженні, проведеному Ю.Г. Аляєвим і співавт. [34], оцінювалася ефективність і безпечність безперервного застосування препарату Простамол® Уно в дозуванні 320 мг 1 раз на добу протягом 10 років 38 пацієнтами з ризиком прогресування ДГПЗ. За результатами дослідження констатовано відсутність прогресування як за суб'єктивними (сума балів за шкалами IPSS, QoL), так і за об'єктивними критеріями (об'єм простати, швидкість сечовипускання, об'єм залишкової сечі). При цьому в пацієнтів були відсутні небажані ефекти, безпосередньо пов'язані з прийомом досліджуваного препарату.

Це узгоджується з дослідженням А.З. Вінарова [42], у якому протягом 15 років вивчали ефективність і безпечність безперервного щоденного призначення 320 мг Простамол® Уно у пацієнтів з ДГПЗ і ризиком її прогресування. Усього

в дослідженні взяли участь 30 пацієнтів віком $\geq 39,9$ року з тяжкістю симптомів за шкалою IPSS + QoL — $11,5 \pm 1,7$ бала. Під час дослідження оцінювалися зміни показників за шкалами IPSS і QoL, а також зміни $Q_{\max}$, об'єму сечовипускання, залишкового об'єму сечі й об'єму простати.

Дослідження показало відсутність прогресування на підставі як суб'єктивних (сума балів за шкалами IPSS і QoL), так і об'єктивних (об'єм простати, частота сечовипускання, об'єм залишкової сечі) критеріїв. Крім того, у пацієнтів не було побічних ефектів, пов'язаних з досліджуваним препаратом, включно з розвитком раку простати.

Отже, результати 15-річного дослідження показали, що безперервний прийом рослинного екстракту *Serenoa repens* (Простамол® Уно) в добовій дозі 320 мг був ефективним і безпечним способом запобігання прогресуванню ДГПЗ.

Крім зарубіжних, опубліковано низку вітчизняних робіт з вивчення ефективності й безпечності препарату Простамол® Уно як монотерапії, так і в комбінації з тамсулозином, у тому числі в пацієнтів із СНСШ, які зберігалися після оперативного втручання з приводу ДГПЗ [44, 46–50].

Простамол® Уно призначається по 1 капсулі на день, що робить лікування простим і зручним. Він застосовується щодня в один і той же час. М'яку капсулу ковтають цілком після прийому їжі, запиваючи достатньою кількістю рідини. Тривалість лікування залежить від виду, ступеня тяжкості й перебігу захворювання і не обмежена часом. Регулярне щоденне застосування особливо важливе для успіху лікування. Зменшення вираженості симптомів захворювання можна очікувати тільки через 6 тижнів лікування, а максимальний ефект розвивається через 3 місяці.

У результаті лікування препаратом Простамол® Уно зменшується обструкція сечових шляхів, вираженість симптомів захворювання й значно поліпшується якість життя пацієнтів. Пацієнтам з порушенням сечовипускання унаслідок ДГПЗ доцільно як можна раніше призначати Простамол® Уно для запобігання прогресуванню даної патології і більш вартісному й травматичному хірургічному втручання.

ВИСНОВКИ

ДГПЗ — одне з найчастіших хронічних захворювань у чоловіків похилого віку, що призводить до збільшення передміхурової залози доброякісного генезу, простатичної обструкції і виникнення СНСШ. Метою лікування ДГПЗ є полегшення СНСШ і поліпшення якості життя пацієнта, а також запобігання ускладненням, пов'язаним з обструкцією вихідного відділу сечового міхура. Для досягнення цих цілей, згідно з керівництвом з менеджменту ненейрогенних СНСШ (2021), може бути рекомендоване фармакологічне лікування зі застосуванням екстракту *Serenoa repens*.

Екстракт *Serenoa repens* (Простамол® Уно) має багатобактерну дію — антиандрогенну, антипроліферативну, протизапальну, протинабрякову й спазмолітичну, завдяки чому зменшується обструкція сечових шляхів, вираженість симптомів захворювання, сповільнюється його прогресування й поліпшується якість життя пацієнтів. Ефективність і безпечність препарату Простамол® Уно доведена численними міжнародними й вітчизняними дослідженнями, у тому числі при тривалому його застосуванні, що обумовлює можливість профілактики прогресування ДГПЗ за допомогою цього фітопрепарату.

Список літератури
згадується в редакції

Підготувала Тетяна Чистик ■

ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЕ ОБОСНОВАНИЕ ПРИМЕНЕНИЯ МЕТАБОЛИТОТРОПНОЙ ТЕРАПИИ В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ SARS-COV-2. ПЕРВЫЕ УСПЕХИ ПРИ НАЗНАЧЕНИИ ТИОТРИАЗОЛИНА



КРИВЕНКО В.И.,
д.м.н., профессор



КОЛЕСНИК М.Ю.,
д.м.н., профессор



БЕЛЕНИЧЕВ И.Ф.,
д.м.н., профессор



ПАВЛОВ С.В.,
д.б.н., профессор

Запорожский государственный медицинский университет, г. Запорожье, Украина

С того момента, когда мировые СМИ сообщили о вспышке пневмонии неизвестного происхождения в провинции Хубэй в Китае, прошло 1,5 года. Был установлен этиологический агент новой коронавирусной инфекции, приводящей к развитию острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС), который получил название SARS-CoV-2. Само заболевание получило название COVID-19. SARS-CoV-2 представляет собой оболочечный, несегментированный, положительно-смысловой одноцепочечный β -коронавирус рибонуклеиновой кислоты (РНК), который имеет 80% гомологию последовательностей с SARS-CoV-1 и 50% гомологию последовательностей с Middle East Respiratory Syndrome — MERS-CoV. Как и у SARS-CoV-1, проникновение в клетки SARS-CoV-2 зависит от связывания вирусного спайкового белка с рецептором ангиотензинпревращающего фермента 2 (АПФ-2) клеток нижних дыхательных путей и праймирования спайкового белка трансмембранной сериновой протеазой 2 (TMPRSS2). У большинства пациентов COVID-19 протекает на фоне пневмонии с тяжелой дыхательной недостаточностью, требующей госпитализации, а у некоторых развиваются опасные для жизни осложнения с тяжелым прогнозом (1). Пожилой возраст и сопутствующие заболевания (в основном артериальная гипертензия, сахарный диабет и ишемическая болезнь сердца) являются наиболее значительными факторами риска, связанными с наихудшими исходами (1–3). На сегодняшний день не существует специфической терапии COVID-19; многие испытания различных вариантов лечения продолжаются, а для разработки эффективной терапии требуются дополнительные дорогостоящие исследования.

Клиническое течение болезни COVID-19 можно разделить на три фазы. Первая фаза характеризуется быстрой репликацией вируса, а симптомы вызваны прямым цитотоксическим действием. Эта фаза длится 7–8 дней и сопровождается легкими и часто неспецифическими симптомами, такими как лихорадка, недомогание, миалгия, головная боль, сухой кашель, покраснение конъюнктивы, аносмия и агевзия, боль в животе и диарея. У пациентов, которые могут контролировать инфекцию, прогноз и выздоровление отличные. Вторая фаза — острая, или фаза пневмонии, обычно наступает через 7–8 дней с момента появления симптомов и характеризуется высокой температурой, кашлем и одышкой, которые требуют тщательного наблюдения и лечения. На этом этапе у пациентов развивается явная вирусная пневмония с визуализацией, показывающей двусторонние инфильтраты или феномен «матового стекла» на КТ, ретенционные и тракционные бронхоэкстазы, а анализы крови выявляют лимфоцито-

пению и повышенные уровни лактатдегидрогеназы (ЛДГ) и С-реактивного белка. По данным исследований, проведенных за время пандемии, показатели функции легких были снижены у 53 % пациентов, что свидетельствовало о стойком нарушении легочной ткани. В ходе 15-летнего мониторингового исследования с участием 71 пациента, перенесшего SARS-CoV-1, было показано, что нарушения диффузии легких сохранялись примерно у одной трети больных [1, 3, 4]. Усиливающиеся гистопатологические изменения, аналогичные картине при SARS-CoV-1, наблюдались и при пневмониях, обусловленных COVID-19, с внутриальвеолярным и интерстициальным отложением фибрина и хроническими воспалительными инфильтратами через несколько недель после начала заболевания. У пациентов развивается иммунная дисфункция и при ее чрезмерной активации возникает фаза осложнений [4]. Эта третья фаза, которую переживает меньшая часть пациентов с COVID-19, характеризуется внелегочным систем-

ным гиперовоспалительным синдромом, также называемым цитокиновым штормом из-за чрезмерной реакции иммунной системы с избыточной выработкой провоспалительных цитокинов и других медиаторов воспаления. Синдром острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС) является наиболее частым осложнением (20 % пациентов), за которым следуют острая сердечная недостаточность, острое повреждение почек, печеночная недостаточность, шок, вторичные бактериальные инфекции, коагулопатии и диссеминированное внутрисосудистое свертывание (ДВС). Примечательно, что у 20 % пациентов с COVID-19 и почти у 100 % пациентов в критическом состоянии развиваются нарушения свертывания крови, в частности, состояние гиперкоагуляции, которое предрасполагает к ДВС-синдрому [5]. Действительно, микро- и макротромбы в легких и внелегочных областях были описаны в нескольких сериях аутопсий, что позволяет предположить, что тромбоз и воспаление — это два про-

цесса, которые усиливают друг друга в патогенезе осложнений COVID-19. Некоторые сигнальные белки врожденного иммунитета нацелены на вирус SARS-CoV-2, особенно интерфероны (IFN) и транскрипционный фактор NF- κ B, играющие центральную роль в клеточных реакциях на стресс и воспаление, контролируя экспрессию сети индукторов и эффекторов, которые определяют ответ на SARS-CoV-2. В частности, SARS-CoV-2, по-видимому, способен активировать NLRP3 (NOD-подобный рецептор, содержащий пириновый домен) инфламасому, вызывая аномальную продукцию провоспалительных цитокинов. Цитокиновый шторм вызван активацией большого количества лейкоцитов, включая В-клетки, Т-клетки, естественные киллеры (NK), макрофаги, дендритные клетки, нейтрофилы, моноциты и резидентные тканевые клетки, такие как эпителиальные и эндотелиальные клетки, которые выделяют большое количество провоспалительных цитокинов [3, 5, 6]. Среди многочисленных молекул, количество которых повышается в сыворотке во время цитокинового шторма, важное значение имеют IFN- γ , интерлейкины (IL)-1 β , -6, -12 и -17, а также фактор некроза опухоли α (TNF- α). Итальянское исследование установило повышенную способность кластера дифференцированных (CD) 4+ или CD8+ Т-клеток от пациентов с COVID-19 с пневмонией продуцировать *in vitro* IL-17, который способен усиливать воспалительный ответ и активировать нейтрофилы. Провоспалительные цитокины, в том числе IL-1 β , TNF- α , являются сильными индукторами синтазы гиалуроновой кислоты 2 (HAS2), CD31+ в эндотелии и молекул адгезии (EPCAM+) в альвеолах, а также способны регулировать образование фибробластов. В сыворотке тяжелых пациентов с COVID-19, взятой на исследование, отмечают значительно повышенный уровень цитокинов Th1 и Th2. Цитокины Th2-типа оказывают противовоспалительное действие, а IL-10 является ингибитором синтеза цитокинов [4, 5, 7]. Эти цитокины Th2-типа, такие как IL-4, IL-6

и IL-13, стимулируют В-лимфоциты для продуцирования Ig, а также стимулируют синтез коллагена фибробластов. Коронавирус индуцирует снижение клиренса ангиотензинпревращающего фермента 2 в легких, что приводит к нарушению регуляции TGF- β и фактора роста соединительной ткани CTGF (connective tissue growth factor). Следовательно, неблагоприятная реакция цитокинов Th2 на стимуляцию фиброза значительно усилена, и риск легочного фиброза у пациентов с тяжелой формой COVID-19 несравнимо выше [5, 7, 8].

К сожалению, на сегодняшний день не существует высокоэффективных и безопасных лекарственных препаратов для комплексного лечения инфекции COVID-19, вызванной новым коронавирусом SARS-CoV-2, а также ее последствий.

В комплексном лечении COVID-19 основную роль играют противовирусные препараты, получившие оценку при клиническом применении в условиях пандемии. Мы приводим в своем аналитическом обзоре клинико-фармакологические характеристики препаратов, применяемых для лечения COVID-19, и их побочные реакции.

РЕМДЕСИВИР

Ремдесивир представляет собой аналог аденозина, который включается в формирующиеся цепи вирусной РНК и ее угнетение. Ремдесивир, ранее применяемый для лечения инфекции, вызванной вирусом Эбола, является многообещающим противовирусным препаратом широкого спектра действия, активным против широкого спектра РНК-вирусов, включая SARS-CoV и MERS-CoV. Препарат, по-видимому, снижает вирусную нагрузку в легочной ткани при пневмонии SARS-CoV у мышей, что приводит к улучшению вентиляционной функции и заживлению поврежденной ткани [9, 10]. Однако стоит признать, что, когда лекарство вводили после пика вирусной репликации, когда уже произошло повреждение эпителия дыхательных путей, это не улучшало выживаемость и заживление. Это указывает на то, что ремдесивир следует назначать на ранних стадиях заболевания. Ремдесивир уменьшал клинические признаки, легочные поражения и репликацию вируса при его введении на ранней стадии экспериментального заражения приматов. Поскольку SARS-CoV и SARS-CoV-2 РНК-зависимая РНК-полимераза (RdRp) имеет 96% идентичность последовательностей, можно предположить, что препараты, нацеленные на вирусные белки RdRp SARS-CoV, могут быть эффективны и в отношении SARS-CoV-2. Установлено, что по сравнению с другими противовирусными препаратами ремдесивир противопоставляет и контролирует инфекцию SARS-CoV-2 *in vitro* при более низких микромолярных концентрациях с очень высоким индексом селективности. В ходе лечения первого заболевшего COVID-19 человека в США ввиду ухудшения клинического статуса кроме стандартной поддерживающей терапии ему назначили ремдесивир, и все симптомы заболевания устранились (за исключением кашля) [10]. В Китае ремдесивир проходит III фазу рандомизированного двойного слепого контролируемого клинического исследования, которое установит, действительно ли он безопасен и эффективен в лечении COVID-19. С 20 марта 2020 года, несмотря на то, что ремдесивир пока не одобрен FDA, решено использовать его для лечения пациентов с COVID-19, находящихся в критическом состоянии. Результаты исследования (61 пациент, получавший ремдесивир) продемон-

стрировали его эффективность за счет повышения сатурации кислородом и уменьшения симптомов заболевания даже на более позднем этапе заболевания (9–12-й день после появления первых симптомов) [10]. Однако при тестировании на более крупных популяциях пациентов результаты оказались более противоречивыми. В рандомизированном двойном слепом исследовании не было отмечено различий в 28-дневной смертности и клиническом улучшении у пациентов, получавших ремдесивир, по сравнению с лицами, получавшими плацебо. Следует признать, что это исследование проводилось на пациентах с запущенной стадией заболевания. Напротив, более крупное исследование с участием 1059 госпитализированных пациентов с COVID-19 показало, что ремдесивир, назначаемый на поздней стадии заболевания, превосходит стандартную терапию по срокам выздоровления и снижению смертности [10–12]. Однако, несмотря на статистическую достоверность, результаты применения ремдесивира были лишь ненамного лучшими, чем в группе плацебо. Наконец, исследование, в котором сравнивали 5-дневное и 10-дневное введение ремдесивира, не продемонстрировало лучших клинических результатов в зависимости от продолжительности терапии. Кроме того, у пациентов в группе с 10-дневной терапией наблюдался больший объем побочных эффектов. Эти исследования демонстрируют, что ремдесивир является наиболее эффективным противовирусным препаратом, доступным на сегодняшний день. По этим причинам Итальянское агентство по регулированию лекарственных средств (AIFA) разрешило введение ремдесивира пожилым пациентам, страдающим тяжелой формой COVID-19 [12]. Поскольку все исследования по тестированию ремдесивира при заболевании COVID-19 проводились при участии пациентов с тяжелой формой COVID-19, было бы полезно оценить эффективность препарата также и у лиц с умеренным проявлением COVID-19, что с большой вероятностью могло бы подтвердить его более высокую эффективность при лечении такой когорты пациентов. Побочные реакции: повышение активности печеночных ферментов, осложнения со стороны желудочно-кишечного тракта, сыпь, нарушение функции почек и гипотензия.

ЛОПИНАВИР И РИТОНАВИР

Комбинация лопинавир/ритонавир (Lopinavir/Ritonavir, LPV/r), известная под названием Kaletra/Aluvia (AbbVie, Deutschland GmbH, Германия), входит в состав схем высокоактивной антиретровирусной терапии вируса иммунодефицита человека. Лопинавир является ингибитором протеазы (PI), препятствующим синтезу вирусных белков, что приводит к формированию незрелого и неспособного к инфицированию вируса [10, 11]. Потенциал лопинавира подтвердила компания Innophore (Германия), специализирующаяся на структурной энзимологии. Основная протеаза, известная как химотрипсинподобная протеаза (3CLpro), в случае SARS-CoV-2 на 96 % гомологична SARS-CoV, поэтому против новой коронавирусной инфекции COVID-19 можно применять препараты этого класса. В Китае применяли комбинацию лопинавира и ритонавира. Лопинавир — ингибитор протеазы, используемый для лечения инфекции, вызванной вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ) [10, 12]. Лопинавир связывает протеазу ВИЧ и предотвращает расщепление полипротеина Gag/Pol с последующим образованием незрелых неинфекционных вирусных частиц. Ритонавир увеличивает плазматическую

концентрацию лопинавира, ингибируя изоформу цитохрома P450 3A. Препарат продемонстрировал ингибирующую активность в отношении SARS-CoV и MERS-CoV *in vitro* и на животных моделях. Показано, что сочетание LPV/r с рибавирином по сравнению с одним рибавирином оказало более выраженное влияние на развитие острого респираторного дистресс-синдрома и смертность у пациентов с тяжелой пневмонией SARS-CoV. Исходя из этого, комбинация LPV/r тестировалась с начала пандемии [10, 13]. Исследования LPV/r, проведенные до настоящего времени, имеют несколько критических замечаний: в частности, это небольшие размеры выборки и недостаточно совершенный дизайн исследования. Тем не менее интересно отметить, что в единственном доступном рандомизированном контролируемом клиническом исследовании терапия LPV/r не доказала свою эффективность у пациентов с тяжелой формой заболевания и не превосходила стандартную терапию, начатую через 12 дней или позже после появления симптомов. В нескольких исследованиях, оценивающих LPN/g в сочетании с другими препаратами, такими как умифеновир, рибавирин и интерфероны, комбинированная терапия, по-видимому, была эффективнее, чем только LPN/g. Необходимы дальнейшие исследования с улучшенным дизайном на более крупных популяциях пациентов, которые позволят установить, может ли LPN/g быть эффективным средством лечения COVID-19, а также обосновать схему и длительность применения этого препарата [10, 14]. Между тем в исследовании В. Cao et al. при использовании лопинавира/ритонавира не было обнаружено снижения вирусной нагрузки РНК по сравнению со стандартным лечением. Побочные реакции: гепатотоксичность, нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта.

ГАЛИДЕСИВИР

Галидесивир (Galidesivir) (BioCryst Pharmaceuticals, Inc., Дарем, Северная Каролина) — это нуклеозидный аналог, ингибирующий РНК-репликацию, что вызывает преждевременное прекращение роста РНК-цепи. *In vitro* галидесивир показал антивирусное действие против РНК-вирусов из девяти различных семейств [10, 13, 14].

АРБИДОЛ

К запуску готовят клинические исследования NCT04246242 фазы IV (рандомизированные двойные слепые плацебо-контролируемые исследования), которые проверят эффективность арбидола (Arbidol) («Фармстандарт», Россия) в лечении новой коронавирусной инфекции COVID-19. Побочные эффекты: аллергические реакции, повышение уровня аминотрансфераз [4].

ХЛОРОХИН И ГИДРОКСИХЛОРОХИН

Хлорохин и гидроксихлорохин применяют как противомаларийные препараты. Однако они обладают очень широким спектром действия и эффективны против бактерий, грибов, простейших и вирусов. Профиль безопасности гидроксихлорохина лучше, чем у хлорохина, поэтому первому следует отдавать предпочтение, так как его безопасность дает возможность вводить более высокие дозы в течение более длительного периода. Хлорохин и гидроксихлорохин эффективны *in vitro* против различных РНК- и ДНК-вирусов и ингибируют *in vitro* репликацию SARS-CoV-229E в эпителиальных клетках легких. Хлорохин и гидроксихлорохин имеют несколько механизмов действия. Во-первых, они способны связываться

с рецепторами сиаловой кислоты — сиглеками на клеточной мембране [6–8, 10, 15]. Гидроксихлорохин подавляет синтез сиаловой кислоты и тем самым снижает уровень трансмембранных сигнальных белков, препятствуя проникновению вируса. Кроме того, эти препараты влияют на гликозилирование рецептора АПФ-2 (ACE-2), что приводит к неспособности распознавания, связывания и проникновения вируса в клетку. Гидроксихлорохин смещает лизосомный pH в щелочную сторону и тормозит слияние вириона с клеткой (для слияния pH лизосомы должен быть кислым). Гидроксихлорохин может увеличивать внутриклеточный pH и ингибировать лизосомную активность в антигенпрезентирующих клетках, предотвращая процессинг антигена и представление аутоантигена класса II Т-клеткам, вследствие чего снижается продукция цитокинов Т- и В-клетками (IL-1, IL-6 и TNF- α), а также продукция интерферонов типа I. В начале пандемии было проведено несколько обнадеживающих исследований применения хлорохина и гидроксихлорохина у пациентов с COVID-19 [7, 10]. Примечательно, что хлорохин и гидроксихлорохин были включены в руководство по профилактике, диагностике и лечению пневмонии, вызванной SARS-CoV-2, в Китае. Однако результаты применения хлорохина и гидроксихлорохина для лечения COVID-19 противоречивы: некоторые исследования показали клинически значимое улучшение у пациентов, получавших хлорохин или гидроксихлорохин, по сравнению с лицами, не получавшими лечения, в то время как другие не выявили достоверных различий между группами. Группа французских исследователей проверила эффективность гидроксихлорохина в сочетании с азитромицином у пациентов с COVID-19 легкой и средней степени тяжести вскоре после появления симптомов в двух различных исследованиях, продемонстрировав четкую эффективность вышеупомянутых молекул по сравнению со стандартной терапией. Первое исследование подверглось резкой критике из-за ошибок его проектирования и неполных данных, а второе не имело статистически значимой выборки. Более крупное французское клиническое испытание с участием 1061 пациента с COVID-19 подтвердило клиническое улучшение и более быстрое выведение вируса у лиц, получавших гидроксихлорохин и азитромицин. Следует подчеркнуть, что в это исследование включались только пациенты с легким/умеренным течением заболевания или бессимптомные пациенты с положительным результатом полимеразной цепной реакции (ПЦР). Лечение было начато сразу после появления симптомов заболевания. После этих исследований многие другие не показали явных преимуществ терапии гидроксихлорохином и хлорохином у пациентов с COVID-19 [14–16]. Некоторые испытания на небольших популяциях тяжелых госпитализированных пациентов с COVID-19 даже продемонстрировали повышенную смертность среди лиц, получавших гидроксихлорохин и хлорохин, по сравнению с группами, не получавшими лечения. Однако сделать определенные выводы очень сложно, поскольку дизайн исследования и гетерогенные популяции явились одними из многих недостатков этих исследований. Исследования, проведенные с участием большой популяции пациентов с COVID-19 в тяжелой/критической форме, которые, как считалось, могут быть решающими и убедительными для реальной оценки эффективности этих двух препаратов, показали, что гидроксихлорохин и хлорохин само-

стоятельно при сочетании с макролидами не были эффективными и вызывали повышенную частоту побочных эффектов со стороны сердечно-сосудистой системы, приводящих к смертельным исходам. После публикации результатов исследований сразу же последовал запрет национальных регулирующих органов и ВОЗ применения гидроксихлорохина и клорохина у пациентов с COVID-19. Тем не менее ряд исследователей утверждают, что эти препараты могут быть эффективными, если вводить их сразу после появления симптомов. Хлорохин также обладает иммуномодулирующими свойствами, которые потенциально могут влиять на течение заболевания COVID-19. Рекомендованная доза клорохина — 500 мг 2 раза в сутки в течение 7 дней. Побочные реакции: кардиотоксичность, гипогликемия. В связи с возможностью возникновения побочных реакций необходимо измерение уровня глюкозы и проведение ЭКГ [17, 18].

Гидроксихлорохин (коммерческое название — Plaquenil®) используется более 70 лет при лечении малярии, ревматоидного артрита и красной волчанки. Препарат имеет схожую структуру с клорохином, но для снижения токсичности к нему добавлена гидроксизильная группа. Исследователи из Франции Gautret et al. провели исследование с выборкой из 36 пациентов, у которых был обнаружен SARS-CoV-2. Побочные реакции: высокая кардиотоксичность. Вызывает удлинение интервала QT.

РИБАВИРИН

Рибавирин (применяется перорально, таблетки) используется в комбинации с интерфероном. Его действие изучалось у пациентов с другими коронавирусами. Отмечен ряд значительных побочных эффектов (анемия), особенно в дозах для MERS-CoV (800–3600 мг/день). Кроме того, необходимая концентрация, приводящая к ингибированию репликации вируса *in vitro*, не может быть достигнута при введении людям. Поэтому рибавирин не считается вариантом для лечения COVID-19 [10, 17].

ФАВИПИРАВИР

Фавипиравир (Favipiravir, коммерческое название — Avigan; компания-производитель — Fujifilm Toyama Chemical, Япония) является ингибитором вирусной полимеразы нового поколения и зарегистрирован в Японии, но не в Европе и США для лечения гриппа, когда другие противовирусные препараты неэффективны. Китайское правительство официально решило использовать разработанный в Японии противогриппозный препарат Avigan для лечения COVID-19. Препарат был признан эффективным в клинических исследованиях двумя медицинскими организациями в Китае [5, 10, 14, 17]. Рентгеновские снимки подтвердили улучшение состояния легких примерно у 91 % пациентов против 62 % среди тех, кто не получал препарат. Сейчас в Китае и Японии проводятся исследования фавипиравира в качестве терапевтического средства для лечения COVID-19. Регулирующими органами был одобрен ряд исследований фавипиравира у пациентов с COVID-19, многие из которых все еще продолжаются. Доступные клинические испытания основаны на небольших популяциях, не являются рандомизированными и двойными слепыми. Более того, групповые характеристики были неоднородными, что затрудняло выводы о его влиянии на заболевание COVID-19. Побочные действия: удлинение интервала QT, тератогенность и индукция суицида.

ОСЕЛЬТАМИВИР

Осельтамивир (Oseltamavir, Tamiflu; Hoffmann-LaRoche Ltd., Швейцария) является пролекарством. Его активный метаболит (осельтамивира карбоксилат) конкурентно и избирательно ингибирует нейраминидазу вирусов гриппа типов А и В, фермент, который катализирует процесс высвобождения появляющихся вирусных частиц из инфицированных клеток, их проникновение в неинфицированные клетки и дальнейшее распространение вируса в организме. Установлено, что осельтамивир и занамивир оказывают незначительный неспецифический терапевтический эффект: они сокращают время, которое проходит до избавления от симптомов гриппа, лишь на полдня (на медианных 16,4 и 14,4 часа). Они не способствуют снижению риска госпитализации и серьезных осложнений гриппа. С учетом того, что осельтамивир продемонстрировал некоторую активность в ходе эмпирической терапии инфекции MERS-CoV, его стали массово назначать в больницах Китая пациентам с диагнозом COVID-19 или подозрением на него. Однако включение осельтамивира в комплексную терапию не привело к повышению ее эффективности [10, 15, 16].

ДАРУНАВИР

Дарунавир (торговая марка Prezista) является антиретровирусным препаратом, используемым для лечения и профилактики ВИЧ/СПИДа. Обычно рекомендуется для применения с другими антиретровирусными препаратами. Компания Janssen, входящая в состав Johnson & Johnson, уведомила о бесперспективности клинических испытаний препарата (дарунавир + кобистат) в терапии COVID-19. Как утверждает фармпроизводитель, нет никаких клинических или фармакологических доказательств, которые с достаточной достоверностью и убедительностью поддерживали бы идею включения этого препарата в протоколы лечения COVID-19. Результаты III фазы клинических исследований DACO-nCoV (рандомизированных открытых) в Китае засвидетельствовали неэффективность добавления дарунавира к стандартной терапии COVID-19. Структурный анализ установил, что дарунавир характеризуется незначительным взаимодействием с активным сайтом основной протеазы (Mpro) коронавируса SARS-CoV-2 и не способен заблокировать этот фермент, необходимый для репликации вируса. Поэтому дарунавир не является терапевтическим средством для лечения COVID-19 [5, 6, 10].

УМИФЕНОВИР

Умифеновир — это небольшая молекула на основе индола, разработанная в России и одобренная в России и Китае для профилактики и лечения гриппа и других респираторных вирусных инфекций. Он способен блокировать слияние вируса с клеточной мембраной у вирусов гриппа А и В. Сообщалось, что умифеновир и его производное мезилат обладают противовирусной активностью против SARS-CoV в клеточных культурах. Ретроспективное исследование, основанное на небольшой популяции пациентов с умеренным и тяжелым заболеванием COVID-19, не выявило значительных различий в вирусном клиренсе и разрешении симптомов между умифеновиром и стандартной терапией. Ограниченные данные об использовании этого препарата у пациентов с COVID-19 не позволяют сделать выводы о его эффективности [6, 10, 17].



В настоящее время проводятся доклинические испытания новых противовирусных средств для лечения COVID-19:

1. Потенциальные ингибиторы протеаз: Indinavir (Crixivan), компания Merck&Co; Saquinavir (Invirase/ Fortovase), компания Roche; Atazanavir (Reyataz), компания Bristol-Myers Squibb; Darunavir (Prezista), компания Janssen/Johnson&Johnson; Tiplanavir (Aptivus), компания Boehringer Ingelheim; Foseprenavir (Lexiva/Telzir), компания Viiv Healthcare/GlaxoSmithKline.
2. Нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы (NRTI): Abacavir (Ziagen), компания Viiv Healthcare/GlaxoSmithKline.
3. Ингибиторы интегразы: Elvitegravir (Vitekta), компания Gilead Sciences; Raltegravir (Isentress), компания Merck&Co.
4. Протеасомные ингибиторы: Bortezomib (Velcade), компания Millennium Pharmaceuticals/Takeda Pharmaceutical; Carfilzomib (Kyprolis), компания Onyx Pharmaceuticals/Angen.
5. Ингибиторы белка слияния: Enzaplavovir, компания Takeda; Tibeglusid, компания Amo Pharma; TDZD-8, компания Panther Biotechnology.

ИММУНОМОДУЛЯТОРЫ

В комплексном лечении COVID-19 представлены иммуномодуляторы.

Кортикостероиды

Кортикостероиды широко использовались во время эпидемий SARS-CoV и MERS-CoV. Во время эпидемии SARS-CoV в 2003 году системные глюкокортикоиды даже в очень высоких дозах (> 500 мг метилпреднизолона (МТП)/день) широко применялись у инфицированных пациентов, у которых развивалось тяжелое респираторное заболевание. Когортное исследование во время вспышки SARS-CoV показало, что клиническое улучшение было связано с использованием импульсных высоких доз МТП [10, 11, 13]. Однако предыдущее ретроспективное исследование продемонстрировало, что использование импульсных стероидов у пациентов с тяжелой пневмонией SARS-CoV было связано с более высокой 30-дневной смертностью. Систематический обзор и метаанализ использования кортикостероидов у госпитализированных пациентов с внебольничной пневмонией выявили снижение смертности и потребности в искусственной вентиляции легких у пролеченных больных. Однако исследование пациентов с пневмонией показало, что применение стероидов приводило к задержке выведения вируса [9]. На этом фоне ВОЗ не рекомендовала назначение стероидов при COVID-19, по крайней мере на первых этапах заболевания. Китайская консенсусная конференция предложила использовать низко-среднюю дозировку стероидов (0,5–1 мг/кг/день МТП) в течение 7 дней у пациентов с острым воспалительным ответом и одышкой. Другая китайская группа рекомендовала дозировку МТП 40–80 мг/день (с постепенным снижением) для пациентов с тяжелой пневмонией COVID-19 и 80–160 мг/день (с постепенным снижением) для пациентов в критическом состоянии. С одной стороны, стероиды обладают иммуносупрессивной активностью, которая определяет снижение скорости вирусного клиренса, а с другой — проявляют сильное противовоспалительное действие. Последнее в настоящее время считается очень важным в лечении COVID-19, поскольку воспалительный ответ иммунной системы и цитокиновый шторм вызывают промежуточную

и позднюю фазы заболевания [9, 13]. Патологические изменения в легких, вызванные пневмонией COVID-19, включали отек легких с белковым экссудатом и образованием гиалиновой мембраны, что обосновывает применение кортикостероидов у тяжелых пациентов. Поскольку исследования применения кортикостероидов среди пациентов с респираторными осложнениями, вызванными другими инфекциями, дали противоречивые результаты, необходимо дождаться результатов новых специальных клинических испытаний, чтобы сделать заключение об использовании системных глюкокортикоидов для лечения COVID-19. До настоящего времени все исследования по применению кортикостероидов при болезни COVID-19 проводились на очень небольших группах пациентов с тяжелой или критической стадией и показали более быстрое наступление клинического улучшения (снижение лихорадки, общее самочувствие, насыщение кислородом), а также лучшую выживаемость у пациентов с ОРДС, получавших стероиды, по сравнению с нелеченными пациентами без задержки вирусного клиренса. В своем самом недавнем сообщении Оксфордский университет раскрыл предварительные результаты исследования RECOVERY по использованию дексаметазона при тяжелой и умеренной формах COVID-19. Исследование проводилось на большой популяции и показало эффективность дексаметазона в снижении смертности, особенно среди пациентов, находящихся на ИВЛ, и среди лиц, получающих кислородную терапию. Результаты этого исследования подчеркивают важность стероидов как мощного средства, которое можно без опасений использовать на промежуточных и поздних стадиях заболевания COVID-19. Безусловно, необходимы дополнительные исследования, чтобы понять, какая молекула более подходящая, а также установить дозировку и время, которые могут способствовать достижению наилучших результатов [9].

Анакинра и РАИЛ

Анакинра и рецептор-антагонист IL-1 (РАИЛ) — рекомбинантные антагонисты рецептора IL-1 или IL-1B (в зависимости от дозы). IL-1 — еще один важный цитокин, участвующий в цитокиновом шторме [9, 10, 14, 16]. Некоторые исследования показали, что вирус COVID вызывает пироптоз — форму программируемой смерти клеток при массовом высвобождении IL-1β. Поэтому применение блокаторов IL-1 при инфекции SARS-CoV-2 является обоснованным и представляет интерес. В некоторых отчетах о клинических случаях задокументирована эффективность этого препарата при умеренной/тяжелой пневмонии COVID-19. Более того, ретроспективное нерандомизованное когортное исследование с небольшой выборкой на популяции пациентов с тяжелой формой COVID-19 показало эффективность анакинры в улучшении дыхательной функции и снижении 21-дневной смертности. Учитывая обнадеживающие результаты этих предварительных исследований вместе с механизмом действия препарата и его высоким профилем безопасности, анакинра или РАИЛ теоретически могут быть чрезвычайно полезными в борьбе с заболеванием COVID-19. Проводятся доклинические исследования интраназальной формы РАИЛ. Доклиническими исследованиями показано, что РАИЛ тормозит апоптоз, повышает экспрессию белков теплового шока 70 кДа [10, 15]. Таким образом, очевидна терапевтическая перспективность данного препарата в лечении COVID-19.

Тоцилизумаб

Тоцилизумаб (Tocilizumab; Aktemra®, Roche) — рекомбинантне гуманизоване моноклональне антитіло к людському рецептору інтерлейкіна-6 із підкласу імуноглобулінів IgG1 [6, 11, 14]. Тоцилизумаб селективно зв'язується і подавляє як розчинні, так і мембранні рецептори IL-6 (sIL-6R і mIL-6R). IL-6 являється багатофункціональним цитокином, виробляється різними типами кліток, що беруть участь у паракринній регуляції, системних фізіологічних і патологічних процесах, таких як стимуляція секреції імуноглобулінів, активація Т-кліток, стимуляція виробки білків гострої фази в печінці і стимуляція гемопоезу. IL-6 залучений у патогенез різних захворювань, в тому числі запальних, остеопорозу і новоутворень [10, 11]. Показанням для застосування є ревматоїдний артрит середньої або високої ступеню активності у дорослих — як в формі монотерапії, так і в комбінації з метотрексатом і/або іншими базисними протизапальними препаратами.

Для лікування COVID-19 тоцилизумаб був успішно застосований у важких пацієнтів в Китаї і Італії. Однак препарат має багато побічних реакцій (інфекції верхніх дихальних шляхів, назофарингіт, головний біль, артеріальна гіпертензія, підвищення рівня аланінамінотрансферази, реакції в місці ін'єкції і т.д.), лікування ним переноситься важко.

Баріцитиніб

Група одобрених препаратів, які можуть інгібувати клатрин-опосередований ендозитоз і, відповідно, проникнення вірусу в клітинні мішені, була виявлена з допомогою штучного інтелекту. Вибрані препарати є інгібіторами членів сімейства Numb-Associated-Kinase (NAK), включаючи AP2-асоційовану киназу 1 (AAK1) і циклін G-асоційовану киназу (GAK), інгібування яких, як було показано, знижує вірусну інфекцію *in vitro* [10, 11]. Баріцитиніб був ідентифікований як інгібітор NAK; в частности, він показав високу спорідненість до AAK. Також були запропоновані федратиніб і руксолітиніб як потенційні терапевтичні засоби, належачі до цього класу. Всі ці три препарати є потужними інгібіторами янус-кінази (JAK), одобреними для лікування ревматоїдного артриту і мієлофіброзу, і мають потужні протизапальні властивості [14]. Дослідження дозування показали, що найкращим варіантом може бути баріцитиніб з частотою прийому один раз на день, прийому профілю безпеки і подвійного механізму дії, направленої на інгібування JAK і клатрин-опосередований ендозитоз (т.е. запалення і проникнення вірусу), в переносимій дозі. І навпаки, федратиніб і руксолітиніб можуть інгібувати JAK, але не ендозитоз вірусу в переносимих дозах. Крім того, баріцитиніб можна застосовувати в поєднанні з іншими методами лікування, оскільки його низька зв'язаність з білками плазми і мінімальне взаємодія з цитохромами. Однак є також деякі побоювання щодо безпеки застосування баріцитиніба, оскільки одночасне інгібування AAK і JAK може знижувати рівні інтерферону α, визначаючи погіршення імунної відповіді з наступним клінічним погіршенням [14, 16]. По цій причині деякі автори запропонували федратиніб як кращий варіант серед цієї групи, оскільки його вибіркове інгібування JAK2. Федратиніб знижує експресію IL-17 і IL-22

лімфоцитами Т-хелперів (Th) 17, порушує функцію GM-CSF, але не порушує функцію В-кліток, опосередовану IL-2, і тим самим здатний знизити цитокіновий шторм. Необхідні додаткові лабораторні і клінічні дані, щоб прояснити застосування цих терапевтичних варіантів при COVID-19.

Інтерферони

Інтерферони — це група цитокінів, що запускають і регулюють сигнальні шляхи захисних механізмів проти патогенів. В частности, вони беруть вирішальну роль у вродженому імунній відповіді, наприклад активують природні лімфоцити-кілери і макрофаги. Вони також мають небагато противірусних активностей, включаючи індукцію деградації вірусів, зміну транскрипції РНК і синтез білка і стимулювання клітинного апоптозу [10, 11, 15, 18]. Сімейство інтерферонів складається з інтерферонів I, II і III типів. Відносячись до інтерферону I типу інтерферон α швидко виробляється при вірусній інфекції як частина вродженого імунної відповіді. Його діяльність призводить до пригнічення реплікації вірусу навіть у коронавірусів, що заражають людей і тварин. Інтерферон β пригнічує реплікацію вірусу SARS-CoV *in vitro*, в той же час γ-інтерферон — ні. Інтерферон α і, в меншій ступені, інтерферон β-1 широко застосовувалися при епідеміях SARS-CoV і MERS-CoV, виходячи з багатообіцяючих результатів досліджень *in vitro* і проведених на тваринах. Вірус SARS-CoV продукує білки, здатні інгібувати высвобождение інтерферону I типу, викликаючи затримку виробки інтерферонів I типу і уповільнюючи імунну відповідь. Підвищення рівня інтерферонів I типу в сироватці крові на пізній стадії захворювання сприяє розвитку цитокінового шторму з системним гіпервоспаленням і накопиченням макрофагів і моноцитів в легеневій тканині [18]. Цей механізм реалізується при COVID-19. В частности, вірус SARS-CoV-2 протистоїть STAT1, ключовому білку в опосередованій інтерфероном імунній відповіді. Важливість опосередованого Т-клітками імунної відповіді на респіраторні коронавіруси добре відома. Інтерфероновий відповідь I типу має вирішальне значення для виживання Т-кліток, і Т-клітки знижують цитокіновий шторм, модулюючи вроджений імунний відповідь. Було показано, що комбінація інтерферону I типу і γ-інтерферону або λ-інтерферону синергетично пригнічує реплікацію вірусу *in vitro*. Комбінування інтерферонів дає можливість знизити дозування кожного з них для зменшення побічних ефектів. Час введення інтерферону має вирішальне значення [8, 10, 14, 18]. Ефекти інтерферонів I типу захищають від вірусних інфекцій на перших етапах, а при запущеному захворюванні високі титри α- і β-інтерферонів свідчать про найкращий результат. На сьогоднішній день дані про застосування інтерферонів при пневмонії COVID-19 відсутні. Національна служба охорони здоров'я Китаю рекомендує інтраназальне введення α-інтерферону 5 млн МЕ два рази на день для лікування COVID-19. Результати дослідження китайських лікарів показали кращі результати в групах пацієнтів з COVID-19, що отримували комбінації противірусних препаратів і інтерферонів (інтраназально або шляхом підкожного введення) або тільки інтерфероном по порівнянню з одними тільки противірусними пре-

паратами. Однак на сьогоднішній день відсутні хороші сплановані дослідження на великих популяціях. Звичайно використовувалися комбінації з рибавирином інтерферони були вивчені у пацієнтів з іншими коронавірусами. Питання про те, чи можна використовувати для лікування інфекції, пов'язаної з SARS-CoV-2, залишається до кінця не ясним і суперечливим. Побічні реакції: гіпертермія, рабдоміоліз.

Емапалумаб

Емапалумаб — людське моноклональне антитіло проти інтерферону γ. Він застосовується при лікуванні рефрактерного первинного гемофагоцитарного лімфогістіоцитозу (HLH). Цитокіновий шторм, що розвивається в період прогресуючої фази гіпервоспалюючого захворювання COVID-19, має схожість з HLH, що обґрунтовує застосування цього засобу. Також було встановлено, що у пацієнтів з важкою формою COVID-19 високий рівень інтерферону γ корелює з маркерами запалення і структурними змінами в легенях. На основі вищезазначеного розпочалися клінічні випробування емапалумаба як потенційного терапевтичного засобу для лікування COVID-19 [10, 14].

АНТИКОАГУЛЯНТИ**Низкомолекулярний гепарин і нефракціонований гепарин**

Міжнародне товариство тромбозу і гемостазу (ISTH), ґрунтуючись на наявних літературних даних, рекомендує вимірювати D-димер, протромбіновий час і кількість тромбоцитів у всіх пацієнтів з COVID-19. Ця стратегія повинна допомогти клініцистам у виборі пацієнтів, яким може знадобитися госпіталізація і ретельне спостереження [2, 3, 10]. Додатковим маркером, який слід врахувати, є фібриноген сироватки, важливий для діагностики ДВС-синдрому — стану, широко розповсюдженого у пацієнтів з COVID-19, які не пережили інфекцію. Тому застосування антикоагулянтів значно підвищує ефективність комплексної терапії COVID-19. Крім того, відомо, що гепарин проявляє протизапальні, імуномодулюючі вазодилататорні дії і різні імуномодулюючі властивості [1, 14]. Таким чином, обґрунтовано профілактичне призначення гепарину або його низкомолекулярних аналогів для всіх пацієнтів, яким потрібна госпіталізація з приводу COVID-19, при відсутності яких-небудь протипоказань. Ефективність цього підходу підтверджена зменшенням смертності у пацієнтів, що отримували профілактичну терапію низкомолекулярним гепарином (НМГ) і нефракціонованим гепарином (НФГ), порівняно з нелеченими антикоагулянтами пацієнтами. С початку пандемії кількість досліджень, що підтверджують важливість антикоагулянтної терапії при COVID-19, зросло в десятки разів. В китайських дослідженнях було запропоновано лікувати всіх важких і критичних пацієнтів з COVID-19 з рівнем D-димера, в чотири рази перевищуючим нормальний, низкомолекулярними антикоагулянтами (100 ЕД/кг кожні 12 годин) в період 3–5 днів при ретельному лабораторному моніторингу. В документі Італійського товариства тромбозу і гемостазу (SISCT) виражаються сумніви щодо призначення доз антикоагулянта LWMH пацієнтам з важкою формою COVID-19, оскільки в даний час немає доказів, що підтверджують

ефективність цього підходу, а рівень D-димера у китайського населення з COVID-19 відрізняється від аналогічних показників італійців з COVID-19, що може сказатися на правильному виборі дози препарату. Остаточні рекомендації стосуються того, чи вводять НМГ, НФГ в профілактичних дозах від венозної тромбоемболії (ВТЕ) всім госпіталізованим пацієнтам з COVID-19 в період всього терміну перебування в лікарні [11, 14]. Використання НМГ в проміжних дозах (наприклад, еноксапарин 4000 МЕ підкожно кожні 12 годин) можна розглядати в індивідуальному порядку у пацієнтів з багатьма факторами ризику ВТЕ. Італійська група лікарів інтенсивної терапії підкреслила той факт, що, оскільки важке/критичне перебіг COVID-19 пов'язано з підвищеним рівнем ДВС і ВТЕ, підвищена дозування НМГ може бути корисною для зменшення ризику коагулопатії у пацієнтів з механічною вентиляцією легень. Дослідження, проведене в відділенні інтенсивної терапії на півночі Італії, не показало збільшення смертності і серйозних кровотеч після збільшення антикоагулянтної терапії (доза антикоагулянтів НМГ і НФГ), що вказує на необхідність подальших досліджень, направлених, в частности, на визначення доз, позитивно впливаючих на ефективність терапії, зменшення побічних ефектів і смертності [14].

Інгібітори ангиотензин-превращающего фермента і блокаторы ангиотензина II

Протеїн ангиотензинпревращающего фермента (ACE) 2 функціонує як монокарбоксипептидаза, яка каталізує розщеплення ангиотензину II з утворенням ангиотензину 1–7. Вазоактивний пептид ангиотензин II, в генераторі якого з ангиотензину I бере участь ACE, відповідає за системну вазоконстрикцію і высвобождение альдостерона, пептид ангиотензин 1–7 протистоїть дії пептиду ангиотензину II, викликаючи вазодилататорні, антипроліферативні і антифіброзні ефекти [11, 14, 17]. Першим об'єктом дослідження є вазодилататорний, протизапальний і протифіброзний ефект, а другим визначає звуження судин і посилює запалення. В початку пандемії COVID-19 вважалося, що вони можуть бути шкідливими, сприяючи проникненню в клітку і прикріпленню SARS-CoV-2, так як при введенні інгібіторів ангиотензинпревращающего фермента (іАПФ) і блокаторів ангиотензину II відбувається збільшення експресії ACE2, з яким зв'язаний вірус SARS-CoV-2, і збільшується ймовірність потрапляння вірусу в клітку, оскільки ACE2 грає роль білкового транспортера. Цю гіпотезу висунули вчені з Китаю, вивчивши стан здоров'я 1100 пацієнтів. В результаті було продемонстровано, що SARS-CoV-2, однажды приєднавшись до ACE2, визначає пригнічення його експресії в легенях, і, як наслідок, настає зниження ангиотензину 1–7 і підвищення ангиотензину II з можливим гострим пошкодженням легень і посиленням глобального запалення [16, 17]. Таким чином, в даний час вважається, що ці два класи препаратів можуть бути корисними при контролі пошкодження і запалення легень. Блокатори рецепторів ангиотензину II і інгібітори АПФ можуть діяти як паличка о двох кінцях: з однієї сторони, ці два препарати можуть посилювати інфекційність, індукуючи надмірну експресію АПФ, з іншої — пацієнти, що отримували блокатори ангио-

тензина II или ингибиторы АПФ, после инфицирования демонстрируют более сбалансированное равновесие между ангиотензином II и ангиотензином 1–7, что может предотвратить системное воспаление и повреждение легких. Некоторые недавние исследования показали, что пациенты, хронически принимающие блокаторы ангиотензина II и АПФ, не только не подвержены повышенному риску заражения SARS-CoV-2 или худшим исходам COVID-19, но даже могут иметь менее тяжелое течение болезни. Медикаментозное противодействие процессу связывания S-белка с мембраноассоциированным ACE2 является одним из терапевтических направлений, препятствующих инфицированию человека вирусом SARS-CoV-2. В частности, считают, что использование растворимых рецепторов ACE2 или внеклеточного домена ACE2 в качестве приманки для связывания с S-белком, антител, направленных против ACE2, или одноцепочечного антителного фрагмента (scFv), комплекса, состоящего из антителного фрагмента Fc и экстрацеллюлярного домена ACE2, блокирует связывание вируса SARS-CoV-2 с рецептором и препятствует инфицированию клеток. Клетки-мишени, экспрессирующие ACE2, в организме человека преимущественно располагаются в тканях легких и пищеварительного тракта [10, 14].

ОБОСНОВАНИЕ ПРИМЕНЕНИЯ МЕТАБОЛИТОТРОПНОЙ ТЕРАПИИ

Коронавирусная болезнь ассоциируется с выраженным воспалительным процессом, в том числе цитокиновым штормом. В последнее время ученые все больше внимания уделяют роли аутоиммунных механизмов в патогенезе COVID-19, особенно при изучении механизмов развития осложнений данной патологии, самым опасным из которых являются острый респираторный дистресс-синдром, который развивается у 15–33 % больных. Считается, что одним из главных звеньев его патогенеза является каскад цитокиновых реакций (гиперцитокинемия IL-1 β , IL-2, IL-6, IL-7, IL-8, IL-17, IFN- γ , G-CSF, MCP1, TNF- α и др.), который условно называется цитокиновым штормом и возникает в организме больного вследствие избыточной активности нейтрофилов и их способности образовывать внеклеточные нейтрофильные ловушки (NETs) [2, 10, 14, 18, 19]. Из этого вытекает логичный вопрос о роли эйкозаноидов в патогенезе COVID-19, которые выполняют роль медиаторов воспалительной реакции и неразрывно связаны с сигнальными каскадами, реализуемыми благодаря цитокинам и другим сигнальным молекулам. Предполагается, что эйкозаноиды, особенно простагландин E2, выполняют одну из ведущих функций в развитии аутоиммунных и воспалительно-деструктивных процессов при COVID-19 [17, 19, 20]. Воспаление при вирусной инфекции приводит к оксидативному стрессу, вторичной митохондриальной дисфункции, энергодифициту и лактацидозу в клетке. Так, воспаление при COVID-19 сопровождается развитием оксидативного стресса в органах и тканях. При этом происходит образование большого количества активных форм кислорода (АФК) и монооксида азота (NO), свободных радикалов и продуктов пероксидации липидов и белков. Избыток АФК и NO в условиях антиоксидантной недостаточности приводит к окислительной модификации липидов, нуклеиновых кислот и белков. Окислительная модификация белковых фрагментов рецепторов, ионных каналов, синаптических структур нейрона приводит к нарушению генерации, образования, проводимости нервного им-

пульса, синаптической передачи и, как следствие, к ухудшению функции клеток [20–22]. Известно также, что под воздействием АФК в клетке происходит активация экспрессии редокс-чувствительных генов, одни из которых необходимы для защиты клеток от токсических эффектов окислительного стресса, а другие при избытке АФК инициируют апоптоз. В развитие многих заболеваний большой вклад вносит также такое патогенетическое звено, как ишемия. Ее прямым следствием является нарушение кислородного режима тканей, резкое снижение аэробной продукции аденозинтрифосфата (АТФ) и его дефицит, активация анаэробного гликолиза и формирование метаболического лактат-ацидоза, смещение pH в кислую сторону, что приводит к снижению активности ферментов и активации многих патохимических реакций. Энергодифицит тормозит работу синапсов, ионных каналов, повышается пассивная проницаемость мембран для Ca⁺⁺. В дальнейшем формируется вторичная митохондриальная дисфункция, и митохондрии из «электростанций» клетки, вырабатывающих АТФ, становятся источниками АФК и проапоптотических белков [22–24]. В крови пациентов с COVID-19 на разных стадиях заболевания обнаруживается увеличение маркеров оксидативного стресса — нитротирозина и карбонилированных белков. Параллельно регистрируют нарушение в тиол-дисульфидной системе — повышение уровня окисленных тиолов, окисленного глутатиона, подавление активности глутатион-зависимых ферментов на фоне дефицита восстановленного глутатиона. Все это приводит к повреждению мембран клеток и клеточных оргanelл АФК, свободными радикалами и продуктами пероксидации, что, в свою очередь, ведет к нарушению функции и гибели клеток по типу апоптоза или даже некроза. В последнее время появились данные об инициировании пироптоза при COVID-19 [25, 27]. Пироптоз — это запрограммированный провоспалительный вид гибели лейкоцитов, прежде всего моноцитов и макрофагов, который индуцируется протеазой каспазой-1 или другими каспазами. Известно, что инициация пироптоза происходит при попадании в цитоплазму агентов бактериального или вирусного происхождения, например флагеллина (бактериальный белок, самоорганизующийся в полые цилиндрические структуры и способный связываться с рецептором TLR5). TLRs — это белковые рецепторы к антигенам, включающие более чем 20 подсемейств (NOD1, NOD2, NLRP1, NLRP2, NLRP3, NLRC4 и др.) [21, 23, 27]. При связывании с ними инициируется выработка провоспалительных цитокинов: TNF, INF- α/β , IL-6, -8, -12 и прежде всего IL-1 β , -18. NLRP1, NLRP2, NLRP3, NLRC4 участвуют в формировании белковых комплексов — инфламасом, которые, в свою очередь, активируют каспазу-1, которая будет собираться в активную форму из двух гетеродимеров. Под воздействием каспазы-1 происходит образование пор (путем расщепления ингибитора белка GSDMD (Gasdermin D), фрагмент которого GSDMD-N встраивается в мембрану с формированием перфораций в плазматической мембране диаметром до 10–14 нм, что приводит к осмотическому набуханию клетки и лизису). Также происходит фрагментация ДНК, которая активировалась эндонуклеазами. Цитокины, высвобождающиеся из погибающей клетки, активируют макрофаги, Т-лимфоциты, NK-клетки. Таким образом, погибающая клетка становится фактором мобилизации и аттракции новых лейкоцитов, необходимых для эффективной борьбы с инфекционным

агентом [22, 26, 27]. Также установлено, что пироптоз сопровождается изменением экспрессии белков теплового шока (HSP). Активация оксидативного стресса при COVID-19, а также дефицит восстановленных интермедиатов тиол-дисульфидной системы приводят к формированию эндотелиальной дисфункции. Это подтверждается снижением экспрессии эндотелиальной синтазы монооксида азота (eNOS) и активности eNOS в крови пациентов. Все это теоретически обосновывает перспективность применения в комплексной терапии COVID-19 Тиотриазолина, который обладает иммунномодулирующей, противовоспалительной, антиоксидантной, противоишемической, кардиопротекторной и гепатопротекторной активностью [31, 32]. Эффективность Тиотриазолина по этим видам активности доказана как на доклиническом, так и на клиническом этапах исследования и подтверждена более чем 20-летней историей применения в здравоохранении стран постсоветского пространства. Основной фармакологический эффект Тиотриазолина — антиоксидантный. В литературе накоплены многочисленные данные, касающиеся изучения механизмов оксидативного стресса и его роли в нормальном и патологическом функционировании клеток, однако, кроме главного субстрата перекисления — молекул биомембран и ядерного хроматина, АФК вызывают и окислительную модификацию белков. Считается, что в состоянии окислительного стресса атаке АФК подвергаются не липиды, а в первую очередь белки плазматических мембран. Подтверждением этого может служить феномен, названный Бергельсоном молекулярной памятью [33, 34]. Суть его заключается в том, что многие краткосрочные события, протекающие в белковой молекуле клеточной мембраны, влияют на долговременные параметры функционирования мембранного бислоя. При воздействии соответствующего агента на мембранный белок-рецептор конформация последнего изменяется и в дальнейшем индуцирует изменения белка — липидных контактов, состояние липидов, окружающих белок. Эти изменения состояния липидов сохраняются и после отщепления лиганда от рецептора, т.е. служат способом закрепления рецептора в возбужденной конформации. Таким образом, «память» липидов обеспечивает усиление сигнала, передаваемого из внешней среды на клеточную мембрану. Подтверждением первичности перекисного окисления белка является наличие выраженных изменений при окислительном стрессе в области анулярных липидов, что говорит о ведущей роли окислительной модификации белков в деструкции клеточных белковых структур мембраны — ионных каналов, рецепторов и т.д. Тиол-дисульфидная система реагирует на любое воздействие внутреннего или внешнего характера изменением своего окислительно-восстановительного состояния [24, 33, 36]. Это состояние можно охарактеризовать соотношением концентрации -SH- и -SS- групп (SH/SS) — тиосульфидное соотношение (ТДС). Изменение редокс-равновесия в этой системе имеет разнонаправленный (фазовый) характер и зависит от силы и длительности действующего фактора. Иными словами, первоначальное изменение в ТДС, характеризующееся сдвигом редокс-равновесия в сторону восстановления, сменяется изменением противоположной направленности — сдвигом редокс-равновесия в сторону окисления [35, 37]. Это можно рассматривать как признак окислительного повреждения белковой молекулы. Сдвиг ТДС в сторону окисленных эквивалентов приводит к нарушению физиологи-

ческого механизма развития пострецепторного сигналитета. Одним из механизмов формирования десенсилизации рецепторов является окислительная модификация белковых структур рецептора, образование карбонильных групп под действием избытка АФК. Кроме того, потеря чувствительности рецепторов происходит за счет непрямого взаимодействия цитотоксических форм NO (S-, N-, O-нитрозирование) с тиольными, фенольными, гидроксильными и аминокислотными группами белков. Нитрозирование функциональных групп ДНК приводит к подавлению экспрессии белков, являющихся рецепторами. Подобные механизмы лежат в основе формирования толерантности (митридатизма) к лекарственным препаратам. Вышеизложенное обосновывает включение антиоксидантов в комплексную терапию многих заболеваний для прерывания АФК-/NO-зависимых механизмов формирования лекарственной резистентности. Наиболее изученным с этой точки зрения является Тиотриазолин [38, 39]. Антиоксидантное действие Тиотриазолина заключается в том, что препарат активирует антиоксидантные ферменты — супероксиддисмутазу, каталазу, глутатион-пероксидазу, способствует более экономному расходованию эндогенного антиоксиданта — α -токоферола, нормализует тиол-дисульфидную систему и повышает уровень восстановленного глутатиона, тормозит окислительную модификацию белков, липидов, нуклеиновых кислот, снижая образование маркерных продуктов этих процессов — нитротирозина, 8-гидроксигуанина, карбонилированных белков и малонового диальдегида. По силе антиоксидантного действия Тиотриазолин достоверно превосходит в несколько раз такой природный антиоксидант, как α -токоферол, а также известные синтетические антиоксиданты — дибунол (ионол), эмокипин, мексидол, ацетилцистеин. Исследованиями *in vitro* было показано, что Тиотриазолин в диапазоне концентраций 10⁻⁵–10⁻⁷ М снижает концентрацию таких АФК, как супероксидрадикал (O₂⁻) и пероксинитрит (ONOO⁻). Подобное действие Тиотриазолина проявляется благодаря тому, что в его структуре содержится тиольная группа, наделяющая всю молекулу высокими восстановительными свойствами и способная принимать от АФК электроны. В результате сера в тиольной группе переходит с двух- к четырехвалентному состоянию. Тиотриазолин уменьшает образование АФК в биоэнергетических реакциях в митохондриях, а также в ксантиноксидазной реакции. Наиболее изучено протективное действие Тиотриазолина в отношении сульфгидрильных групп цистеиновых и метиониновых фрагментов белковых молекул. Тиотриазолин конкурирует с этими структурами за супероксидрадикал, в результате чего предотвращает как обратимую, так и необратимую их модификацию [35–38].

Более значимое по эффективности действие Тиотриазолина реализуется в отношении необратимой модификации сульфгидрильных групп ряда белковых молекул под действием АФК. Так, Тиотриазолин тормозит образование в белках необратимых сульфоксидов и сульфоновых групп, которые в дальнейшем легко подвергаются окислению. Оказывая тормозящее воздействие на необратимую окислительную модификацию сульфгидрильных групп цистеиновых фрагментов белковых молекул, Тиотриазолин нормализует сдвиги red-oxi-регуляции в условиях оксидативного стресса [33]. Прежде всего Тиотриазолин предупреждает развитие нарушения равновесия тиосульфидной системы при гиперпродукции АФК, обеспечивая такие функ-

ции, как передача клеточного сигнала через рецепторно-ионоформный комплекс, сохраняя активность белков, ферментов, факторов транскрипции и целостность клеточных мембран. Тиотриазолин препятствует необратимой инактивации фактора транскрипции NF-κB, защищая от избытка АФК чувствительные остатки цистеина — Cys 252, Cys 154 и Cys 61 в его ДНК-связывающих доменах. Кроме того, Тиотриазолин может участвовать в восстановлении этих групп при обратимой инактивации, принимая на себя роль Redox Faktor-1 [37]. Тормозя окислительную инактивацию фактора транскрипции NF-κB при избытке АФК, Тиотриазолин, возможно, усиливает активацию экспрессии редокс-чувствительных генов, ответственных за синтез белков рецепторов. Таким образом, в механизме антиоксидантного действия Тиотриазолина можно выделить следующее: уменьшая концентрацию АФК (супероксидрадикал и пероксинитрит) как за счет прямого взаимодействия с ними, так и за счет торможения путей их образования, данный препарат снижает степень окислительной модификации белковых структур рецепторов. Исследованиями член-корр. И.С. Чекмана и проф. И.Ф. Беленичева было установлено, что Тиотриазолин повышает эффективность бета-адреноблокаторов, блокаторов АТ2 при артериальной гипертензии и ИБС за счет сохранения чувствительности адренорецепторов и ангиотензиновых рецепторов в условиях активации оксидативного стресса при этих патологиях сердечно-сосудистой системы [35, 38]. Тиотриазолин способствует повышению уровня восстановленного глутатиона, который регулирует Red-/Oxi-механизмы экспрессии генов, ответственных за синтез ферментов, в том числе и регулирующих провоспалительные каскады — липоксигеназный и циклооксигеназный. Тиотриазолин может и непосредственно участвовать в регуляции транскрипционной активности, предупреждает развитие нарушения равновесия тиосульфидной системы при гиперпродукции АФК, обеспечивая такие функции, как передача клеточного сигнала через рецепторно-ионоформный комплекс, сохраняя активность белков, ферментов, факторов транскрипции и целостность клеточных мембран. Имеются данные, что Тиотриазолин проявляет иммуномодулирующую активность, повышая уровень интерферона, а также количество Т-лимфоцитов [37, 39].

В многочисленных исследованиях установлено, что Тиотриазолин проявляет противовоспалительную активность, препятствуя необратимой инактивации фактора транскрипции NF-κB, и тормозит экспрессию провоспалительных цитокинов IL-1β, IL-6, TNF-α, а также С-реактивного белка, индуцибельной синтазы монооксида азота — iNOS [19, 39]. Тиотриазолин стабилизирует мембраны базофилов, тучных клеток и эозинофилов, увеличивает фагоцитарную активность макрофагов. Учитывая вышеизложенные данные, убедительно доказывающие отрицательную роль АФК, цитотоксических интермедиатов оксида азота и оксидативного стресса в механизмах воспаления, боли и отеков, включение Тиотриазолина в комплекс лечения оказывает прогнозируемое потенцирование действия средств базовой терапии. Кроме этого, учитывая ряд серьезных побочных эффектов базовых нестероидных противовоспалительных и анальгетических ненаркотических средств, направленных на нарушение тонких звеньев метаболизма кардиомиоцитов, эндотелиоцитов, гепатоцитов и т.д., назначение в комплексную терапию воспалительных заболеваний антиоксидантов, в том числе и Тиотриазоли-

на, может повысить безопасность предлагаемого медикаментозного лечения. К весьма интересным эффектам Тиотриазолина относится его защитное действие на эндотелий сосудов, что имеет большое значение при COVID-19, так как при данной патологии неизбежно развивается эндотелиальная дисфункция. В отчетах по доклиническому изучению Тиотриазолина и в диссертационных исследованиях показано, что Тиотриазолин увеличивает биодоступность NO, повышая уровень SH-соединений, а также самостоятельно образуя нитрозотиольные комплексы с NO. Все это защищает NO от взаимодействий с активными формами кислорода и его превращения в цитотоксический и провоспалительный пероксинитрит. Тиотриазолин повышает плотность эндотелиоцитов, плотность пролиферирующих эндотелиоцитов, увеличивает экспрессию васкулоэндотелиального фактора (VEFF) и эндотелиальной синтазы монооксида азота [19, 20, 40]. Известно, что COVID-19 приводит к осложнениям и нарушает свертывающую систему крови и тромбообразование. Тиотриазолин проявляет фибринолитические и антиагрегантные свойства. Получены многочисленные данные, что при ишемии миокарда Тиотриазолин в тромбоцитах значительно повышает активность глутатионпероксидазы, снижает накопление продуктов окислительной модификации липидов, что, вероятно, приводит к уменьшению в крови уровня тромбосанов, участвующих в тромбообразовании. Не исключается влияние Тиотриазолина на АФК-зависимые механизмы экспрессии тканевого плазминогена [37].

Учитывая осложнения со стороны сердечно-сосудистой системы, вызванные воздействием как самого коронавируса, так и препаратов, применяемых при лечении COVID-19, актуальны данные о кардиопротекторном действии Тиотриазолина, которые были получены в ряде доклинических и клинических исследований, а также в результате 20-летнего опыта применения Тиотриазолина в кардиологии. Тиотриазолин улучшает показатели ЭКГ, уменьшает зону некроза при экспериментальном инфаркте миокарда, снижает летальность. Тиотриазолин усиливает синтез АТФ, нормализует дыхательную цепь митохондрий и повышает утилизацию глюкозы, свободных жирных кислот, гликогена в клетках, ограничивает малопродуктивный анаэробный гликолиз и предотвращает развитие лактоацидоза в кардиомиоцитах, нормализует работу ферментов цикла Кребса, а в условиях ишемии миокарда активирует компенсаторный малат-аспартатный шунт энергии (более продуктивный и безопасный, чем анаэробный гликолиз) [38]. По силе кардиопротективного действия Тиотриазолин превосходит такие известные кардиопротекторы, как милдронат, L-карнитин, триметазидин (предуктал), рибоксин, цитофлавин, янговит, митомин, коэнзим Q₁₀, АТФ-лонг. В клинических исследованиях с участием более 1000 пациентов (в том числе старческого возраста) было показано положительное влияние Тиотриазолина на состояние кардиогемодинамики при ИБС. Тиотриазолин заметно снижал общее периферическое сопротивление сосудов, достоверно увеличивал объем сердечного выброса с прогрессивным снижением расхода энергии миокардом. Наряду с этим в группе пациентов, получавших Тиотриазолин, повышалась толерантность к физической нагрузке, что сопровождалось заметным ростом величины инотропного резерва миокарда [38]. Также Тиотриазолин повышал эффективность базовой антигипертензивной и антиангинальной терапии. На фоне назначения Тиотриазолина при остром коронарном синдроме происходило достоверное снижение

смертности, связанное с уменьшением количества желудочковых аритмий, более быстрое восстановление сократительной функции миокарда. Показаны хорошая переносимость и безопасность курсового применения (8 недель) Тиотриазолина в суточной дозе 600 мг для лечения ИБС, стабильной стенокардии напряжения II—III функционального класса. Последние данные указывают также и на нейротоксическое влияние SARS-CoV-2, которое, в частности, проявляется в виде острого респираторного дистресс-синдрома вследствие токсического повреждения ствола мозга, что приводит к расстройству кардиореспираторного центра и остановке дыхания [37]. Доклиническими исследованиями была установлена нейропротективная активность Тиотриазолина при остром нарушении мозгового кровообращения. Так, введение Тиотриазолина приводило к уменьшению летальности, повышению плотности нейронов сенсомоторной зоны коры головного мозга, торможению нейроапоптоза, повышению уровня аденозинтрифосфата и аденозиндифосфата в тканях мозга и торможению оксидативного стресса. Также введение Тиотриазолина приводило к снижению неврологической симптоматики после моделирования острых нарушений мозгового кровообращения. Показана высокая эффективность клинического применения Тиотриазолина при лечении сосудистой патологии глаза — трансудативных форм центральных хориоретинальных дистрофий. Показано, что при включении Тиотриазолина в комплексное лечение детей с функциональной патологией центральной нервной системы улучшение состояния достигается в более короткие сроки и дает хорошие отдаленные результаты [39–41].

Медикаментозная терапия COVID-19 агрессивна и имеет ряд серьезных побочных реакций со стороны печени и определенные противопоказания (пациенты с печеночной недостаточностью, перенесшие гепатит, пожилые пациенты) [2]. В конце 80-х гг. прошлого столетия была установлена высокая гепатопротекторная активность Тиотриазолина. Показано, что Тиотриазолин приводит к нормализации активности аланинаминотрансферазы и аспартатаминотрансферазы, ЛДГ, снижает тимоловую пробу, повышает уровень белка и снижает активность оксидативного стресса.

Показано, что применение Тиотриазолина при лечении лиц с алкогольной болезнью печени сопровождается положительной динамикой клинко-биохимической активности заболевания: регрессией клинических симптомов, значительным снижением выраженности цитолитического синдрома, улучшением белково-синтетической функции печени. Включение Тиотриазолина с пирацетамом в комплексную терапию больных субкомпенсированным циррозом печени приводит к существенному снижению симптомов печеночной энцефалопатии, улучшая качество жизни пациентов. Включение Тиотриазолина в лечение больных с циррозом печени дает хороший терапевтический эффект, в том числе приводит к нормализации маркеров фибротических процессов в течение 6 месяцев [35, 40]. Таким образом, Тиотриазолин — отечественный препарат с иммуномодулирующим, противовоспалительным, антиоксидантным, кардиопротекторным, гепатопротекторным действием, большим опытом применения в клинической практике и хорошо изученным профилем безопасности — является перспективным средством для профилактики инфицирования и лечения (в составе комбинированной терапии) больных COVID-19. Все это подтверждает целесообразность клинических испытаний Тиотриазолина для дальнейшего обоснова-

ния его применения для профилактики инфицирования коронавирусом и лечения коронавирусной болезни, а также ее осложнений.

➔ Нами проведены исследования и получены данные об эффективности применения Тиотриазолина при его включении в комплексную терапию постковидного синдрома (42). Результаты проведенных нами исследований опубликованы в «Запорожском медицинском журнале».

Исследования проводились на базе Университетской клиники Запорожского государственного медицинского университета. В исследованиях принимали участие 30 больных в возрасте от 30 до 60 лет с постковидным синдромом. Из них 15 получали базовую терапию (антибиотики, антикоагулянты, ацетилсалициловая кислота), а 15 больных на фоне базовой терапии дополнительно получали Тиотриазолин в виде таблеток по 200 мг дважды в день в течение 30 суток. Критерием включения в исследование был положительный ПЦР-тест на COVID-19, а если ПЦР-тест был отрицательным, то наличие IgM COVID-19 или IgG COVID-19 (при рентгенологически подтвержденной пневмонии). Наличие пневмонии подтверждали с помощью компьютерного или рентгенологического исследования органов грудной полости. Уровень поражения легких составлял до 45 %. Пациенты имели сопутствующую патологию: сахарный диабет в стадии компенсации, артериальную гипертензию, ишемическую болезнь сердца без сердечной недостаточности. Исследовались следующие биохимические показатели: С-реактивный белок — иммунотурбидиметрическим методом (набор производства Cormay, биохимический анализатор ACCENT-200, Польша), D-димер — иммуноферментным методом (набор производства «Вектор-Бест», иммуноферментный анализатор — Immunochem-2200, США), ферритин — иммунохемилюминесцентным методом (набор производства Siemens, анализатор — Immulate 1000, Великобритания), эндотелиальная NO-синтаза (eNOS) — иммуноферментным методом (набор производства Cloud-Clone Corporation, США, иммуноферментный анализатор — Immunochem-2200, США). Также определялось международное нормализованное отношение (МНО) коагулометрическим методом (набор производства Diagon, Австрия, прибор — коагулометр Coag Chrom 3003, Польша). Параллельно с биохимическими исследованиями проводили определение агрегации тромбоцитов для оценки гемостатической функции тромбоцитов. Агрегационная активность тромбоцитов исследовалась с помощью турбидиметрического метода (оптическая агрегометрия) с помощью агрегометра Solar AP 2110 (Республика Беларусь).

При поступлении все пациенты предъявляли жалобы на выраженную слабость, повышенную утомляемость, сердцебиение, повышение температуры тела от 37,2 до 38,3 °С. Уровень поражения легких составлял до 45 %. Потеря обоняния и вкуса наблюдалось у 32 % пациентов, кашель — у 35 %, одышка — у 42 %, диарея и боли в животе — у 12 %. Пациенты также отмечали колебания артериального давления, особенно те, у которых была сопутствующая артериальная гипертензия. Колебания отмечались, несмотря на постоянный прием специфической терапии (блокаторы Ca⁺⁺-каналов, ингибиторы АПФ, сартаны, бета-адреноблокаторы). После лечения в группе пациентов, принимавших Тиотриазолин, исчезли жалобы на сердцебиение, артериальное давление стабилизировалось (без дополнительной

коррекції гіпотензивними препаратами), исчезли слабость и повышенная утомляемость. Сатурация у 14 (93,4 %) пациентов повысилась до 98–99 %. В контрольной группе только у 7 (46,7 %) из 15 пациентов сатурация была на таком уровне. В результате проведенных биохимических и коагулометрических исследований было установлено, что у больных с постковидным синдромом при поступлении в клинику наблюдалась деривация экспрессии eNOS на фоне повышения концентрации ферритина и С-реактивного белка по отношению к относительно здоровым пациентам. В результате проведенных исследований было установлено, что у больных с постковидным синдромом после курса базисной терапии (антибиотики, антикоагулянты, ацетилсалициловая кислота) наблюдалась повышенная концентрация С-реактивного белка и ферритина на фоне снижения МНО и концентрации eNOS в плазме крови по сравнению с группой относительно здоровых лиц. Однако в этой группе регистрировали снижение С-реактивного белка по сравнению с показателями до начала лечения. При исследовании содержания D-димера не было установлено статистически достоверных изменений (референтные значения до 285 DDU). Включение в базисную терапию Тиотриазолина (в течение 1 месяца) приводило к нормализации МНО (достоверное повышение по отношению к группе пациентов при поступлении и до начала лечения на 93,6 % и по отношению к группе базисной терапии на 68,5 %) и повышению содержания eNOS (достоверное повышение по отношению к группе пациентов при поступлении и до начала лечения на 92,5 % и по отношению к группе базисной терапии на 76 %), снижению уровня D-димера (достоверное снижение по отношению к группе пациентов при поступлении и до начала лечения на

29,5 % и по отношению к группе базисной терапии на 16,1 %). МНО — это одно из исследований на протромбин. С его помощью определяется состояние свертывающей системы крови у пациента. Данный белок является предшественником тромбина — белка, стимулирующего формирование тромба. Снижение содержания eNOS является признаком дисфункции эндотелия. D-димер является наиболее специфическим маркером деградации фибриновых сгустков любой локализации, проще говоря, маркером интенсивности и характера процессов тромбообразования. Увеличение концентрации D-димера четко и однозначно свидетельствует об активации фибринолиза, чему, в свою очередь, обязательно предшествует избыточное образование нерастворимого фибрина, т.е. тромба. Показатели С-реактивного белка, ферритина статистически не отличались от аналогичных значений контрольной группы больных. При определении агрегационной активности тромбоцитов было установлено, что у больных с постковидным синдромом на фоне получения базисной терапии по сравнению со здоровыми лицами наблюдалось повышение агрегационной активности тромбоцитов. Процент светопоглощения составлял в среднем 99,4 % против 60 % у относительно здоровых пациентов. Параллельно наблюдалось повышение скорости агрегации тромбоцитов на 30-й секунде при сохранении нормального количества тромбоцитов ($380 \times 10^9/\text{л} \pm 54,8$). Показатели относительно здоровых пациентов не отличались от референтных значений (агрегация тромбоцитов — 50–80 %, скорость на 30-й секунде — 58–114 %, количество тромбоцитов — $260\text{--}600 \times 10^9/\text{л}$). Введение в базисную терапию Тиотриазолина (в течение 1 месяца) приводило к уменьшению агрегационной активности тромбоцитов на 28,3 % и ско-

рости агрегации на 30-й секунде — 95,3 %. Стоит отметить, что что указанные диагностические показатели пациентов этой группы снижались до показателей относительно здоровых лиц.

Нами получены данные касательно защитного действия Тиотриазолина на эндотелий сосудов, что имеет большое значение при COVID-19, так как при данной патологии неизбежно развивается эндотелиальная дисфункция. Отмечено, что формирование эндотелиальной дисфункции при COVID-19 более быстро происходит у пожилых пациентов [20]. Эндотелиальная дисфункция является предиктором таких грозных заболеваний, как инсульт и инфаркт миокарда. Общеизвестно, что NO является нестабильным короткоживущим радикалом, и для его стабилизации и дальнейшей транспортировки предусмотрены такие механизмы, как взаимодействие с тиолсодержащими низкомолекулярными соединениями (глутатион, цистеин, метионин) и воспроизведение устойчивых S-нитрозольных комплексов [38, 39]. В условиях дефицита тиольных соединений при COVID-19 нарушается транспорт NO, так как он подвергается атаке таких АФК, как супероксидрадикал и гидроксилрадикал, с преобразованием в цитотоксический продукт — пероксинитрит [19]. При этом наблюдается усиление формирования дисфункции эндотелия [20, 24]. В отчетах о доклиническом изучении Тиотриазолина и диссертационных исследованиях показано, что Тиотриазолин увеличивает биодоступность NO, повышая уровень SH-соединений, а также самостоятельно образуя нитрозотиольные комплексы с NO [38–41]. Все это защищает NO от взаимодействий с активными формами кислорода и его превращения в цитотоксический провоспалительный пероксинитрит. Тиотриазолин повышает плотность эндотелиоцитов, плотность

пролиферирующих эндотелиоцитов, экспрессию васкулоэндотелиального фактора (VEGF) и эндотелиальной синтазы окиси азота. В клинических исследованиях показано, что комбинирование Тиотриазолина и аргинина приводит к усилению эндотелиопротекторного действия и оказывает протекторное действие в отношении синтета и транспорта NO, его биодоступности [40, 41]. Также были получены данные об антикоагулянтном действии Тиотриазолина [33–37]. Известно, что COVID-19 приводит к осложнениям и нарушает свертываемость крови и тромбообразование [14]. Тиотриазолин проявляет антикоагулянтные и антиагрегантные свойства. Получены многочисленные данные о том, что при ишемии миокарда Тиотриазолин в тромбоцитах значительно повышает активность глутатионпероксидазы, снижает накопление продуктов окислительной модификации липидов, что приводит к уменьшению в крови уровня тромбоксанов, участвующих в тромбообразовании [33–41]. Не исключается влияние Тиотриазолина на АФК-зависимые механизмы экспрессии тканевого плазминогена.

Таким образом, введение в комплексную базисную терапию постковидного синдрома препарата Тиотриазолин в виде таблеток (200 мг дважды в день в течение 30 суток) приводило к достоверному усилению базовой эндотелиопротекторной и антикоагулянтной терапии и способствовало профилактике тромбообразования на фоне улучшения состояния миокарда и эндотелия сосудов.

Список литературы находится в редакции ■

НОВИНИ

НОВИНИ

НОВИНИ

НОВИНИ

НОВИНИ

НА ВАКЦИНЫ ПРОТИВ COVID-19 МИР ПОТРАТИТ ОКОЛО 157 млрд ДОЛЛАРОВ В ТЕЧЕНИЕ БЛИЖАЙШИХ 4 ЛЕТ

Отчет аналитической компании IQVIA показывает, что побороть коронавирус в 2021 году не удастся, а вакцинировать против вируса большинство населения планеты удастся не ранее 2022 года. Расходы на кампании по вакцинации составят 157 млрд долларов. В них включены средства на закупку вакцин, организацию вакцинации и ревакцинации.

Специалисты считают, что первая волна вакцинации продлится не менее чем до 2022 года и охватит около 70 % населения Земли. Но это не станет победой над пандемией. По оценкам специалистов, бустерные (дополнительные) дозы вакцин от коронавируса все же понадобятся, учитывая угрозу новых штаммов. Их будет необходимо вводить каждые 2 года, что повлечет за собой дополнительные расходы.

2021 год станет самым затратным в просе массовой вакцинации против коронавируса: в IQVIA расходы на вакцинацию от COVID-19 в нынешнем году оценивают в 54 млрд долларов. Постепенно затраты будут снижаться, а к 2025 году они составят примерно 11 млрд долларов в год. Снижение расходов будет связано с растущей конкуренцией на этом рынке.

Эксперты также считают, что общие расходы на медицину в мире в 2020–2025 гг. снизятся из-за влияния пандемии. Локдаун привел к существенному снижению количества визитов к врачам во всем мире, из-за чего на складах скопилось большое количество лекарств. Это позволит странам в ближайшие пару лет сэкономить на закупках, однако к 2025 году ситуация выровняется. ■

PFIZER/BIONTECH ХОТЯТ РАСШИРИТЬ ПРИМЕНЕНИЕ СВОЕЙ ВАКЦИНЫ ОТ COVID-19 В СТРАНАХ ЕВРОПЕЙСКОГО СОЮЗА

Pfizer и BioNTech просят Европейское агентство лекарственных средств расширить возрастные рамки пациентов для применения своей вакцины от коронавируса. Компании просят регулятор разрешить применение вакцины у детей от 12 до 15 лет, что позволит существенно увеличить процент лиц, имеющих защиту от вируса, в 27 странах Европейского союза.

Аналогичная заявка уже подана в США, однако там пока не одобрили ее применение у подростков. Тем не менее опыт

успешного применения вакцины у подростков уже есть. Израиль, проводя свою кампанию по массовой иммунизации населения от коронавируса, вакцинировал подростков от 16 лет и вплотную подошел к началу вакцинации детей от 12 лет.

Пока решение о вакцинации детей от 12 лет не принято окончательно ни в одной стране мира, хотя клинические исследования показали эффективность и безопасность вакцины в этой возрастной группе пациентов. ■

УЧЕНЫЕ ИСПЫТАЛИ УНИКАЛЬНУЮ ВАКЦИНУ ПРОТИВ РАКА НА ОСНОВЕ ДНК ОПУХОЛИ

Американские ученые успешно испытали новую персонализированную вакцину против рака на основе части ДНК опухоли.

Разработка персонализированных вакцин в борьбе с раком уже не является фантастикой, хотя еще 10 лет назад этот подход в лечении онкологии считался чем-то невероятным. Очередной успех в разработке этих уникальных препаратов совершили ученые из Института рака Тиш больницы Маунт-Синай. Им удалось создать и успешно испытать вакцину против рака, секвенировав опухолевую и зародышевую ДНК и опухолевую РНК каждого пациента, участвующую в испытании.

Медикам было необходимо убедиться, что препарат вызовет нужную реакцию иммунной системы пациентов, которая ответит на вакцину и начнет бороться с опухолью, распознав ее как инородное тело.

Поиск нужной иммуногенной мишени для синтеза вакцины осуществили с помощью платформы Mount Sinai, которая помогает ускорить процесс поиска мишеней для вакцин и других препаратов.

Ученые под руководством Нины Бхардвадж, доктора медицинских наук, директора программы иммунотерапии и заведующей кафедрой исследований рака Уорда — Коулмана в Институте рака Тиш больницы Маунт-Синай, разработали вакцину на основе неоантигена, которая вводится после стандартной адъювантной терапии, такой как хирургическое вмешательство: оно необходимо при солидных опухолях, трансплантации костного мозга, а также множественной миеломе.

Это позволяет увеличить эффективность оперативного вмешательства, ведь не всегда хирургам удается полностью удалить опухоль, а остатки раковых клеток в таких случаях могут еще быстрее образовать новые опухоли. Вакцина же заставляет иммунитет человека распознать раковые клетки как патогенные и начать с ними бороться. В естественных условиях раковые клетки просто неотличимы от здоровых для иммунитета, поскольку они фактически мутируют из здоровых клеток организма, переставая выполнять свои основные функции.

Результаты испытаний оказались обнадеживающими. Использование компьютерного интеллекта для поиска мишеней оказалось оправданным, значительно упростив и ускорив поиск нужных мишеней.

За пациентами, получившими уникальную вакцину, наблюдали в течение 880 дней после введения препаратов. Четверо подопытных полностью излечились от рака, еще четверо продолжили получать противораковую терапию, а другие четверо умерли. Ученые также отметили хорошую переносимость вакцин и хороший профиль безопасности. У трети пациентов возникли незначительные реакции в месте инъекций, однако они не угрожали жизни или здоровью добровольцев.

В результате своей работы ученые убедились, что использование новейших технологий позволяет с высокой долей эффективности определять нужные участки ДНК для синтеза вакцин и поиска мишеней. Это позволит в будущем расширить применение данного метода на широкий спектр опухолей. ■

ВО ВСЕМ МИРЕ ИСПОЛЬЗОВАНО 780 млн ДОЗ ВАКЦИН ОТ КОРОНАВИРУСА

Около 780 млн доз вакцин от коронавируса уже введены пациентам по всему миру, сообщила ТАСС представитель ВОЗ в РФ Мелита Вуйнович.

«По состоянию на 12 апреля, по данным ВОЗ, введено 780 млн доз вакцины по всему миру. Несмотря на значительный прогресс, достигнутый в 194 странах

и территориях из 220, начавших кампании вакцинации, остается значительный дисбаланс в глобальном распределении вакцин», — отметила Вуйнович.

Так, более 87 % прививок были сделаны в странах с высокими доходами или доходами выше среднего, в то время как страны с низкими доходами получили лишь 0,2 % доз. ■

ОПУБЛИКОВАНЫ РЕЗУЛЬТАТЫ БОЛЬШОГО ИССЛЕДОВАНИЯ О НЕВРОЛОГИЧЕСКИХ И ПСИХИЧЕСКИХ ИСХОДАХ ЧЕРЕЗ ПОЛГОДА ПОСЛЕ COVID-19

6 апреля в журнале «The Lancet Psychiatry» была опубликована статья о полугодовых неврологических и психических исходах у переболевших COVID-19 на основании большой статистики из 236 379 пациентов.

Авторы решили оценить частоту и относительные риски неврологических и психических диагнозов у пациентов через полгода после перенесенного COVID-19 с использованием электронной базы данных.

Сравнивали три когорты пациентов старше 10 лет: перенесших COVID-19, переболевших гриппом, а также пациентов после любых респираторных инфекций (в том числе после гриппа, но не после COVID-19).

В этих трех когортах сравнивали частоту 14 неврологических и психиатрических исходов через 6 месяцев после подтвержденного COVID-19. Диагнозы включали:

- внутричерепное кровоизлияние;
- ишемический инсульт;
- паркинсонизм;
- синдром Гийена — Барре;
- поражения отдельных нервов, ко-решков и сплетений;
- болезни нервно-мышечных синапсов и мышц;
- энцефалит;
- деменцию;
- психотические расстройства, нарушения настроения и тревожные расстройства (все вместе и по отдельности);
- расстройства, связанные с употреблением психоактивных веществ;
- бессонницу.

Кроме того, оценивали связь с тяжестью течения COVID-19, наблюдали за влиянием госпитализации, пребывания в отделении реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) и энцефалопатии (делирий и связанные нарушения).

Всего с COVID-19 включили 236 379 пациентов.

Частота неврологических или психиатрических диагнозов у пациентов в следующие 6 месяцев после COVID-19 составила 33,62 %, причем у 12,84 % больных диагноз был поставлен впервые.

У пациентов, прошедших через ОРИТ, эта частота составила 46,42 %, диагноз впервые был поставлен у 25,79 % пациентов.

Что касается отдельных диагнозов, то авторы указывают в том числе их следующую частоту в когорте COVID-19:

- внутричерепное кровоизлияние — 0,56 % (2,66 % — в группе прошедших госпитализацию в ОРИТ);
- ишемический инсульт — 2,10 % (6,92 % — в группе побывавших в ОРИТ);
- паркинсонизм — 0,11 % (0,26 %);
- деменция — 0,67 % (1,74 %);
- психотические расстройства — 1,40 % (2,77 %);
- тревожные расстройства — 17,39 % (19,15 %).

Большинство диагнозов у пациентов после COVID-19 наблюдались чаще, чем

у пациентов после гриппа (относительный риск (ОР) составил 1,44 для любого диагноза и 1,78 для любого впервые установленного диагноза) или других респираторных инфекций.

Риск цереброваскулярных событий, как и в более ранних работах, был повышен.

Остается неясным, связан ли COVID-19 с синдромом Гийена — Барре. По данным этого исследования, риски были повышены по сравнению с другими респираторными инфекциями, но не по сравнению с гриппом.

Кроме того, отмечают авторы, есть опасения по поводу развития постковидных синдромов паркинсонизма (память об эпидемии летаргического энцефалита после испанки 1918 года). По данным этого исследования, пишут авторы, такая возможность имеется, но частота была невелика и не все ОР были значимыми. Паркинсонизм может быть отсроченным исходом, более долгосрочное наблюдение может помочь определить, в каких случаях.

И частота, и относительные риски неврологических и психиатрических диагнозов были выше у пациентов, прошедших госпитализацию, в особенности у находившихся в ОРИТ, или у перенесших энцефалопатию (делирий и другие нарушения). Потенциальные механизмы этого включают вирусную инвазию в центральной нервной системе, гиперкоагуляционные состояния и влияние иммунного ответа на нервную систему.

Нарушения настроения и тревожность показали менее сильную взаимосвязь с маркерами тяжести COVID-19, что, вероятно, связано с психологическими и другими аспектами диагноза COVID-19, нежели с прямым проявлением болезни, отмечают авторы.

Исследователи подчеркивают, что с учетом масштабов пандемии и хронизации многих диагнозов или их последствий (например, инсульта или деменции) в будущем очень вероятно значительное их влияние на систему здравоохранения. Они говорят о необходимости неврологического наблюдения за переболевшими COVID-19 пациентами, особенно после ОРИТ или перенесшими энцефалопатию.

Риски для большинства исходов были постоянными и сохранялись в течение 6 месяцев. Необходимы более продолжительные исследования для определения длительности рисков и диагностических траекторий.

Среди слабых сторон исследования авторы называют использование электронных баз данных, что несет в себе потенциальные ошибки. Так, например, реальная частота делириозных расстройств могла быть гораздо выше, чем зафиксировано в медицинской документации.

Кроме того, исследование такого типа может продемонстрировать только наличие взаимосвязей, подчеркивают авторы, для определения механизмов или причинно-следственных взаимосвязей нужны проспективные когортные исследования и несколько иной дизайн.

www.thelancet.com ■

ВИТАМИН D ЗАЩИЩАЕТ ОТ COVID-19

Новые результаты, полученные специалистами Медицинского университета Чикаго, показывают, что вероятность положительных результатов теста на COVID-19 значительно снижается при повышении уровня витамина D до 30 нг/мл и более.

В исследовании, опубликованном в «JAMA Network Open», отмечается, что мнения экспертов относительно достаточного уровня витамина D различаются: некоторые определяют его как 30 нг/мл, в то время как другие — как 40 нг/мл или выше. Впрочем, корреляция между вероятностью развития инфекции и содержанием этого гормоноподобного вещества в организме однозначна.



Исследователи также обнаружили, что вероятность положительного результата теста повышалась при дефиците витамина D. Авторы отмечают, что более выраженная связь между уровнем витамина D и снижением риска инфекции отмечалась у чернокожих участников. При этом биологическая предрасположенность к дефициту витамина D у белых встречается реже, чем у чернокожих.

В настоящее время авторы исследования набирают участников для двух отдельных клинических испытаний, в которых проверяется эффективность добавок витамина D в предотвращении инфекции COVID-19. ■

«ХОРОШИЙ» ХОЛЕСТЕРИН ДЕЙСТВИТЕЛЬНО ХОРОШ — ОН ЗАЩИЩАЕТ ОТ КОРОНАВИРУСА

Низкий уровень липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) — «хорошего» холестерина подвергает человека риску развития множества проблем со здоровьем. Новое исследование добавляет к их списку еще одну: COVID-19.

Как выяснили американские ученые, снижение общего уровня липидов и в особенности ЛПВП на период острой коронавирусной инфекции может быть прогностическим маркером тяжелого течения болезни.

Сотрудники медицинской школы Университета Мэриленда, используя базу UK Biobank, проанализировали данные 9005 человек старше 40 лет, которые проверялись на вирус SARS-CoV-2 в период с 16 марта по 14 июля 2020 года. В анализе исследователи учли индекс массы тела (ИМТ) участников, анализ крови, уровень потребления алкоголя и наличие метаболических расстройств.

Как и предполагалось, высокий ИМТ был связан с повышенным риском тяжелого COVID-19, а также заражения коронавирусом, но только до тех пор, пока при

анализе не учитывался уровень липопротеинов высокой плотности. При введении переменной связь между ИМТ и тяжестью инфекции переставала быть значимой; мало того, высокий уровень «хорошего» холестерина снижал риск заражения SARS-CoV-2. Аналогичную корреляцию показал основной белковый компонент «хорошего» холестерина, уровень аполипопротеина A1. Кроме того, с повышенным риском инфицирования SARS-CoV-2 авторы связали диабет 2-го типа и повышенный уровень гликированного гемоглобина, в то время как диабет 1-го типа не влиял на вероятность инфицирования вирусом.

В то же время связь между риском заражения коронавирусом и уровнем «плохого» холестерина — липопротеинов низкой плотности, а также других вредных жиров, триглицеридов, обнаружить не удалось. Авторы пока не могут объяснить полученные результаты, но собираются выяснить в дальнейших исследованиях, каким образом ЛПВП могут обеспечивать некоторую защиту от SARS-CoV-2. ■

ХЛОРИРОВАННАЯ ВОДА В БАССЕЙНЕ УБИВАЕТ ВИРУС, ВЫЗЫВАЮЩИЙ COVID-19

«Британское исследование показало, что хлорированная вода в плавательных бассейнах может инактивировать вирус, вызывающий COVID-19, всего за 30 секунд», — сообщает «Daily Mail», напоминая, что в Англии вновь открываются крытые бассейны.

«Вирусологи из Имперского колледжа Лондона изучили влияние различных концентраций хлора в воде на вирус SARS-CoV-2. Результаты показывают, что риск передачи COVID-19 через воду в бассейне невероятно низок, сообщили исследователи. Исследование проводилось по заказу школы плавания Swim England и Water Babies при поддержке Королевского общества спасения на водах», — говорится в статье.

«Мы проводили эти эксперименты в наших лабораториях с высокой степенью защиты в Лондоне», — пояснила автор исследования Венди Барклай из Имперского колледжа Лондона. — В этих безопасных условиях мы можем оценить способность вируса инфицировать клетки, что является первым шагом в его передаче. Смешав

вирус с водой из бассейна, которую нам доставила команда Water Babies, мы смогли показать, что вирус не выживает в воде бассейна — он больше не заразен».

«Это, в сочетании с фактором большой разбавленности вируса, который может попасть в бассейн от инфицированного человека, позволяет предположить, что вероятность заражения COVID-19 через воду в бассейне ничтожна», — предполагает она.

В своем исследовании профессор Барклай и ее коллеги установили, что концентрация свободного хлора 1,5 миллиграмма на литр и pH от 7 до 7,2 снижают инфекционность SARS-CoV-2 более чем в 1000 раз всего за 30 секунд, подчеркивается в статье. Это, по словам команды, соответствует текущим рекомендациям по эксплуатации бассейнов, которые указывают концентрацию свободного хлора 1,5 миллиграмма на литр и уровень pH 7,0. Полные результаты исследования еще не были опубликованы в рецензируемом научном журнале. ■

КЛІНІКО-ПАТОГЕНЕТИЧНЕ ЗНАЧЕННЯ ЯСЕННОЇ МІКРОБІОТИ ПРИ РЕВМАТОЇДНОМУ АРТРИТІ

СИНЯЧЕНКО О.В., ЄРМОЛАЄВА М.В., ГАВІЛЕЙ Д.О., ЛІВЕНЦОВА К.В., ВЕРЗІЛОВ С.М.

Донецький національний медичний університет, м. Лиман, Україна

ВСТУП

Поширеність ревматоїдного артриту (РА) серед населення земної кулі становить близько 1 %, а серед окремих популяцій людей сягає 5–7 % [1, 2]. При цьому показники занижені, оскільки не враховуються ранні (доманіфестні) форми захворювання [3].

Поки не вдалося довести зв'язок розвитку РА з тим або іншим конкретним етіологічним чинником, однак останні дані все більше змушують задуматися про роль мікробіому (мікробіоти) в даному процесі, у якому порожнина рота є одним із основних біотопів (зон рясного заселення мікроорганізмами) [4]. Було показано, що при РА вірогідно підвищується число випадків коморбідної інфекційної патології [5], а мікробіом може впливати на доклінічну фазу РА шляхом відхилення у складі мікрофлори (дисбіоз), діючи як мішень для дисрегуляції імунної системи організму [6]. У зв'язку з цим хворі на РА вимагають бактеріологічного дослідження порожнини рота, хоча можна виділити 600 видів бактерій, багато з яких не мають ніякого етіопатогенетичного значення [7].

Тригерними чинниками щодо розвитку РА можуть бути інфекції, пов'язані з протеем і мікоплазмою [8], актиноміцети, кампілобактери, порфіромони, стрептококи та фузобактерії, але їх роль у генезі РА вивчена недостатньо [9–11]. Серед мікроорганізмів порожнини рота на найбільшу увагу заслуговують ясенні порфіромони, що здатні викликати дисрегуляцію місцевої імунної відповіді з подальшою стимуляцією дисбіозу [12, 13]. Проведена серія робіт із вивчення експресії ДНК бактерій пародонту в суглобовому лікворі пацієнтів з РА [14, 15]. Середня кількість виявлених видів ДНК бактерій у сироватці крові становила 6, а в синовії — 14, при цьому відзначені патогенетичні зв'язки саме з порфіромонами, хоча ці дані вимагають уточнення. Висунута гіпотеза, згідно з якою системна імунна відповідь при РА може бути недостатньою для запобігання поширенню окремих мікроорганізмів з порожнини рота, але це питання поки не вивчено [16].

Мета дослідження: визначити якісний і кількісний склад мікробіоти порожнини рота при РА, оцінити роль окремих бактерій у патогенетичних побудовах захворювання.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Робота виконувалась відповідно до етичних норм, викладених в декларації Гельсінської медичної асамблеї, а пацієнти дали свою інформовану згоду на дослідження, затверджену комісією з біоетики Донецького національного медичного університету.

Обстежений 121 хворий на РА віком 18–76 років (в середньому $48,60 \pm 1,12$ року), серед яких було 19,0 % чоловіків і 81,0 % жінок. Тривалість РА від першої маніфестації захворювання становила 2–30 років (в середньому $9,8 \pm 0,7$ року). Серопозитивність РА за ревматоїдним фактором (RF) у крові становила 81,0 %, а за антитілами до цитрулінового ци-

клічного пептиду (аССР) — 75,2 %. Частоту загальної активності захворювання (AAG) I, II і III ступеня констатовано у 13,2, 44,6 і 42,2 % хворих відповідно, а співвідношення I, II, III і IV стадій (ARC) патологічного процесу становило 1 : 5 : 5 : 3. Пародонтит I, II і III ступеня тяжкості відзначено в 35,4, 36,7 та 27,9 % випадків відповідно.

Системний остеопороз діагностовано у 77,7 % від числа обстежених пацієнтів, індекс активності артриту (DAS) становив $4,9 \pm 0,1$ відн.од., індекс прогресування артриту (PAI) — $1,90 \pm 0,21$ відн.од., індекс Лансбурі — $150,30 \pm 6,08$ бала, індекс тяжкості перебігу хвороби (SAI) — $94,70 \pm 2,07$ відн.од., остеопорозний рентгенологічний показник Барнетта — Нордіна (BNI) — $41,70 \pm 0,45 \times 10^2$ відн.од., денситометричний мінеральної щільності кістки (BMD) — $1,70 \pm 0,06$ SD, рівень в крові RF — $14,70 \pm 1,97$ МОд/мл, аССР — $26,10 \pm 1,17$ Од/мл, С-реактивного протеїну (CRP) — $16,70 \pm 0,75$ мг/л, фібриногену (FG) — $8,40 \pm 0,36$ г/л, інтерлейкіну 1β (IL-1β) — $12,30 \pm 0,60$ пг/мл, туморнекротичного фактора α (TNF-α) — $57,70 \pm 4,33$ пг/мл. Тяжкість перебігу патології пародонту, ясен і зубів за індексом Рассела становила $3,190 \pm 0,302$ бала, індексом Рамферда — $3,150 \pm 0,211$ бала,

індексом Сільнесса — Лое — $1,450 \pm 0,102$ бала і потреби в лікуванні пародонту — $2,900 \pm 1,138$ бала, а їх усереднений показник характеризував інтегральний індекс тяжкості пародонтиту (SPII), що дорівнював $3,010 \pm 0,380$ бала.

При дослідженні мікробіому слизової оболонки ясен у контексті аеробної (факультативно-анаеробної) і анаеробної флори використовували тіогліколеве живильне середовище з додаванням агару «Діфко», крові та дріжджового гідролізату, застосовували набори «Мікро-Ла-Тест», «СТРЕПТОТест 16», «АНАЕРОТест 23», «НЕФЕРМТест 24». Імуноферментним методом (рідер «PR2100 Sanofi diagnostic pasteur», Франція) досліджували вміст у крові аССР і прозапальних цитокінів (IL-1β і TNF-α), а рівні в сироватці крові RF, CRP і FG — за допомогою аналізатора «Olympus-AU-640» (Японія). Як контроль були вивчені лабораторні показники 30 практично здорових людей (11 чоловіків і 19 жінок) віком від 18 до 62 років (в середньому $36,50 \pm 0,41$ року).

Всім хворим виконували рентгенологічне дослідження зубів, міжзубних альвеолярних перегородок (внутрішньоротова прицільна рентгеноортопантографія) та суглобів («Multix-Compact-Siemens», Німеччина), ультразвукове опорно-ру-

хового апарату («Envisor-Philips», Нідерланди) та двоенергетичну рентгенівську остеоденситометрію («QDR-4500-Delphi-Hologic», США). Оцінювали периферичний метакарпальний індекс Барнетта — Нордіна (BNI) та індекс мінеральної щільності кістки (BMD).

Статистична обробка результатів досліджень проведена за допомогою комп'ютерних програм Microsoft Excel і Statistica-Stat-Soft (США). Аналізували середні значення показників (M), їх стандартні похибки (SE) й відхилення (SD), коефіцієнти параметричної кореляції Пірсона (r) та непараметричної Кендалла (τ), критерії дисперсії (D), однорідності дисперсії Брауна — Форсайта (BF), багатфакторного аналізу Вілкоксона — Рао (WR) та відмінностей Стюдента (t), а також вірогідність статистичних показників (p).

РЕЗУЛЬТАТИ

Вегетацію аеробів виявлено на яснах у 96,7 % хворих на РА, а анаеробів — у 91,7 %. Середній ступінь мікробного пейзажу (бакчисло) становив $3,840 \pm 0,154$ од., причому аеробів — $2,400 \pm 0,109$ од., а анаеробів — $1,450 \pm 0,078$ од. За даними багатфакторного дисперсійного аналізу Вілкоксона — Рао, на інтегральне дзеркало ясенної мікробіоти при РА впливають вік хворих (WR = 8,63, $p < 0,001$), показник AAG (WR = 5,88, $p < 0,001$) і серопозитивність захворювання за аССР (WR = 3,39, $p = 0,004$).

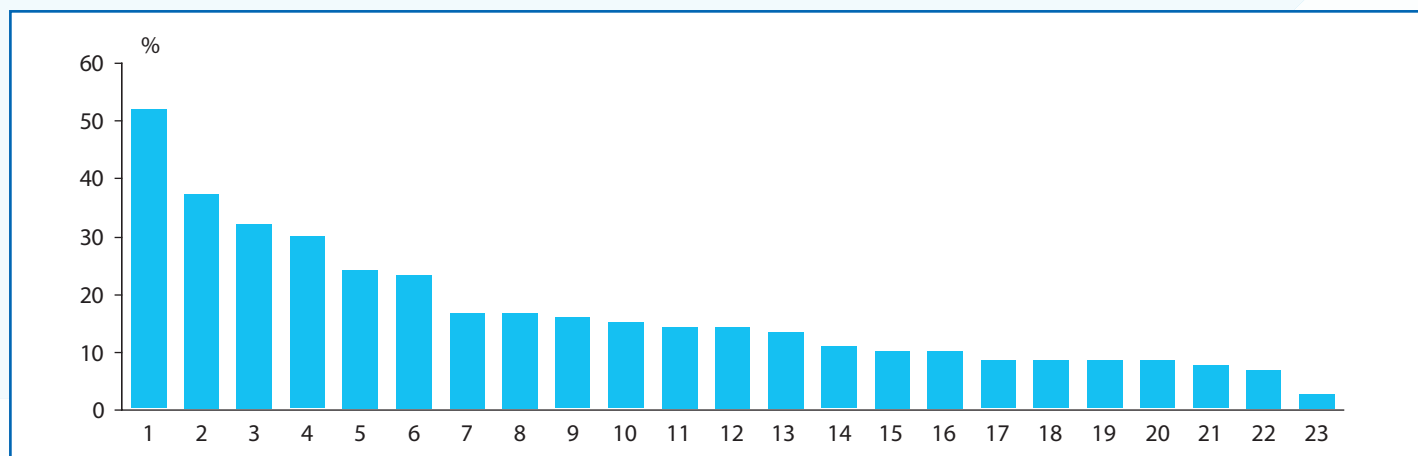


Рисунок 1. Частота складових мікробного пейзажу ясен у хворих на РА

Примітки: 1 — стрептококи; 2 — коринебактерії; 3 — актиноміцети; 4 — стафілококи; 5 — біфідобактерії; 6 — пептострептококи; 7 — аерококи; 8 — нейсерії; 9 — кандиди; 10 — ентєрококи; 11 — бактероїди; 12 — сарцини; 13 — ємелі; 14 — фекальний лугоутворювач; 15 — пропіонібактерії; 16 — кишкова паличка; 17 — псевдомони; 18 — мораксели; 19 — фузобактерії; 20 — еубактерії; 21 — клостридії; 22 — протей; 23 — мегасфери.

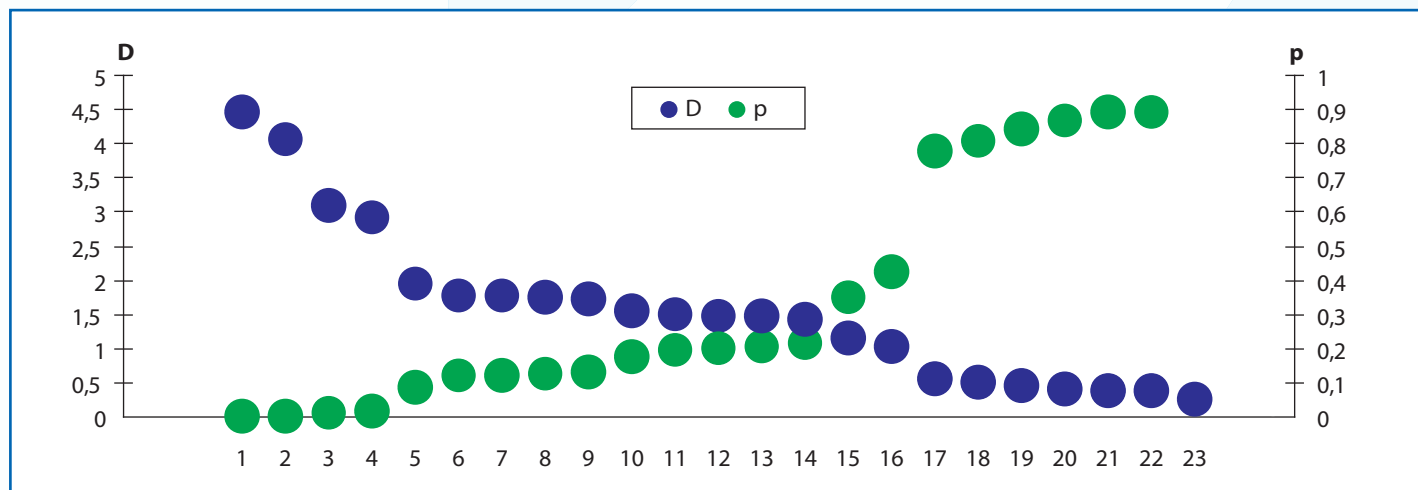


Рисунок 2. Ступінь впливу окремих бактерій на показник SPII у хворих на РА

Примітки: 1 — стрептококи; 2 — мораксели; 3 — сарцини; 4 — еубактерії; 5 — нейсерії; 6 — ємелі; 7 — мегасфери; 8 — актиноміцети; 9 — стафілококи; 10 — фузобактерії; 11 — ентєрококи; 12 — фекальний лугоутворювач; 13 — пептострептококи; 14 — псевдомони; 15 — пропіонібактерії; 16 — бактероїди; 17 — коринебактерії; 18 — кандиди; 19 — аерококи; 20 — протей; 21 — біфідобактерії; 22 — кишкова паличка; 23 — клостридії.

Як бачимо на рис. 1, серед аеробів частота обсіменіння порожнини рота стрептококами становила 52,1 %, коринебактеріями — 37,2 %, стафілококами — 29,8 %, аерококами і нейсеріями — 16,5 %, кандидами — 15,7 %, ентерококами — 13,9 %, емелами — 13,2 %, фекальним лугоутворювачем та кишковою паличкою — 9,9 %, моракселями та псевдомонами — 8,3 %, протеєм — 6,6 %. Щодо окремих анаеробів: актиноміцети констатовані в 32,2 %, біфідобактерії — в 24,0 %, пептострептококи — в 23,1 %, бактероїди та сарцини — в 14,1 %, пропіонібактерії — в 10,7 %, еубактерії та фузобактерії — в 8,3 %, клостридії — в 7,4 %, мегасфери — в 2,5 %.

Існують дисперсійні зв'язки з наявністю системного остеопорозу обсіменіння ясен хворих на РА аерококами ($D = 5,87$, $p = 0,007$), фекальним лугоутворювачем ($D = 5,35$, $p = 0,022$) і еубактеріями ($D = 4,34$, $p = 0,039$), з позасуглобовими ознаками захворювання — наявністю ентерококів ($D = 7,19$, $p = 0,008$), нейсерій ($D = 4,61$, $p = 0,034$), фузобактерій ($D = 4,55$, $p = 0,035$) і мегасфер ($D = 6,36$, $p = 0,013$), із серопозитивністю за аССР — ентерококів ($D = 7,54$, $p = 0,006$) і кишкової палички ($D = 4,48$, $p = 0,036$).

Наявність коморбідного пародонтиту чинить вірогідний вплив на характер мікробного пейзажу ротової порожнини у хворих на РА, причому це стосується як аеробів ($WR = 8,15$, $p < 0,001$), так і анаеробів ($WR = 3,87$, $p = 0,004$), про що свідчить багатфакторний аналіз Вілкоксона — Рао. Однофакторний дисперсійний аналіз демонструє зв'язок з пародонтитом наявності вегетації на яснах фекального лугоутворювача ($D = 7,40$, $p = 0,008$), коринебактерій ($D = 4,62$, $p = 0,034$), кишкової палички ($D = 7,49$, $p = 0,008$), мораксел ($D = 5,99$, $p = 0,016$), протея ($D = 4,65$, $p = 0,033$), псевдомонів ($D = 5,99$, $p = 0,016$), стрептококів ($D = 19,80$, $p < 0,001$), клостридій ($D = 5,31$, $p = 0,023$), пропіонібактерій ($D = 4,80$, $p = 0,030$) і бактероїдів ($D = 11,33$, $p = 0,001$).

На рис. 2 подана залежність від ясенної мікробіоти інтегрального параметра SPII. Встановлений зв'язок із вегетаціями стрептокока ($D = 4,45$, $p = 0,001$), мораксел ($D = 4,06$, $p = 0,002$), сарцин ($D = 3,08$, $p = 0,010$) й еубактерій ($D = 2,90$, $p = 0,014$). Необхідно відзначити, що мали місце прямі дисперсійно-кореляційні зв'язки SPII з мікробним числом аеробів ($D = 2,73$, $p = 0,019$; $r = +0,323$, $p = 0,004$), але не анаеробів.

ОБГОВОРЕННЯ

За даними аналізу однорідності дисперсії Брауна — Форсайта, аероби в порожнині рота впливають на показники AAG ($BF = 3,80$, $p = 0,025$) і RF ($BF = 1,76$, $p = 0,026$), як свідчить кореляційний аналіз Пірсона, існують різноспрямовані взаємозв'язки ясенного мікробного числа з параметрами SAI ($r = 0,287$, $p = 0,026$) і остеопорозного BNI ($r = -0,333$, $p = 0,009$). Рівень анаеробів впливає на параметри AAG ($BF = 4,50$, $p = 0,013$), індекс Лансбурі ($BF = 2,40$, $p = 0,002$), BMD ($BF = 5,00$, $p = 0,008$) і IL-1 β ($BF = 3,17$, $p = 0,001$), при цьому прямі кореляційні зв'язки стосуються AAG ($r = +0,414$, $p = 0,001$), SAI ($r = +0,292$, $p = 0,024$), BMD ($r = +0,317$, $p = 0,014$), аССР ($r = +0,256$, $p = 0,049$) і FG ($r = +0,344$, $p = 0,007$), а обернений — BNI ($r = -0,300$, $p = 0,020$). Слід зазначити, що у пацієнтів з РА частота пародонтиту приблизно в 2–4 рази вища, ніж у популяції [17], а його перебіг більш агресивний [18]. Чинником ризику запалення пародонтиту є також експериментальний артрит на моделі у тварин [19]. Необхідно відзначити і обернений зв'язок обох захворювань, коли пародонтит сприяє виникненню і прогресуванню РА [20].

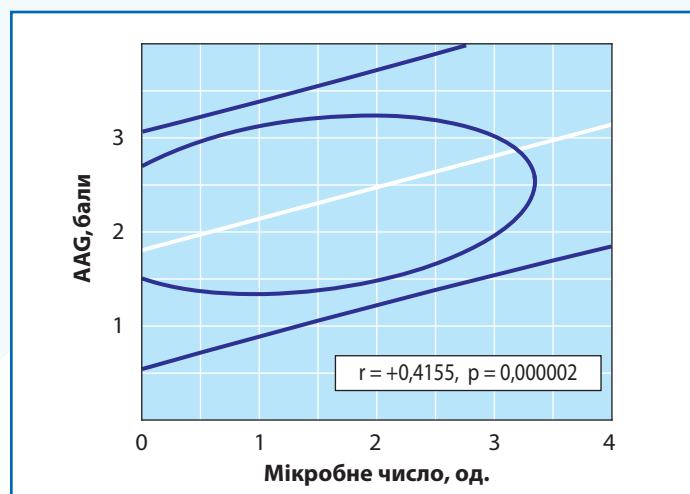


Рисунок 3. Кореляційний зв'язок мікробного числа анаеробів у яснах хворих на РА з показником AAG

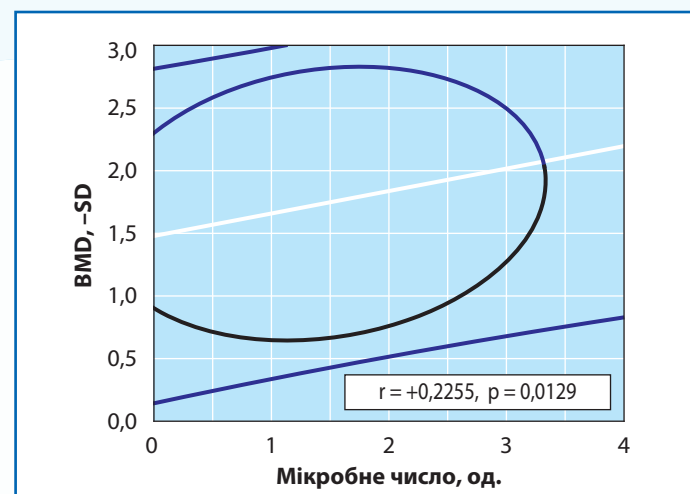


Рисунок 4. Кореляційний зв'язок мікробного числа анаеробів у яснах хворих на РА з показником BMD

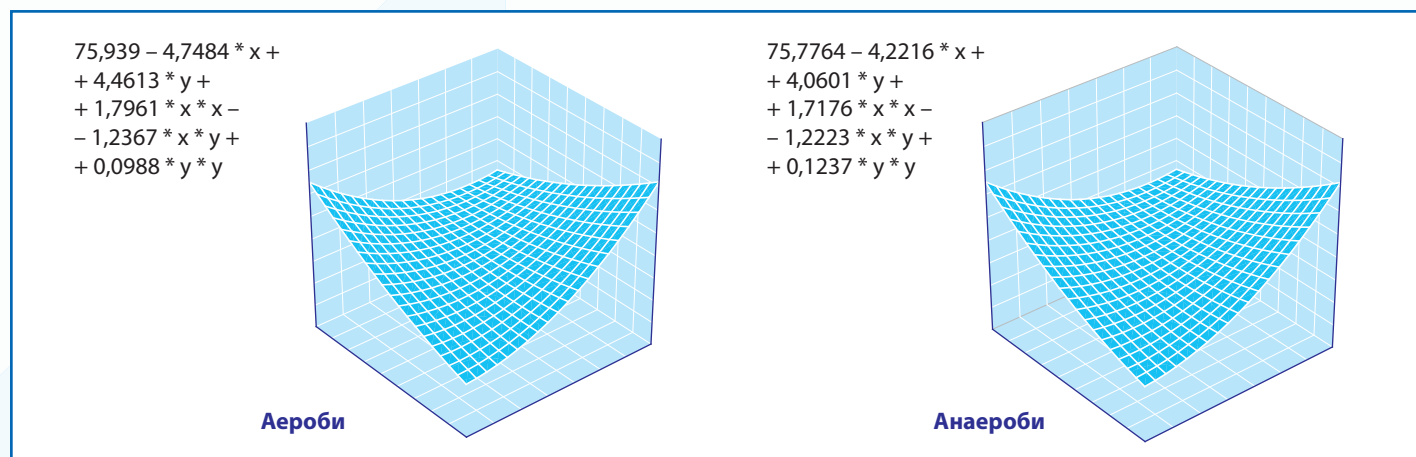


Рисунок 5. Тривимірні гістограми інтегральних показників тяжкості суглобового синдрому при РА (DAS + PAI + SAI) залежно від рівня мікробіоти в яснах

На сьогодні розвивається так звана концепція пародонт-асоційованого РА, якою намагаються пояснити причинну роль патобіонтів пародонту в ініційованій суглобової патології [21, 22]. Вже доведений факт, що пародонтит посилює несприятливий перебіг РА через додаткову продукцію прозапальних ферментів своїми патогенами, які цитрують білки [23, 24]. РА і пародонтит пов'язані з загальними імунізпальними реакціями дисбалансу патогенетичних побудов обох захворювань [25, 26]. Вони мають схожу остеоклазію, алельні гени та спільний дисбаланс стану цитокінової мережі [27–29].

Треба підкреслити, що наявність анаеробів у яснах хворих на РА з коморбідним пародонтитом не відрізняється збільшенням середніх показників AAG та BMD. На рис. 3 і 4 знайшли своє відображення прямі кореляції AAG й BMD з числом ясенних анаеробів. Після статистичної обробки отриманих результатів дослідження (варіаційний, дисперсійний і кореляційний аналіз) встановлено, що мікробне число анаеробів при пародонтиті у хворих РА в яснах ≥ 3 ($\geq M + 2SD$ хворих) відображає високий ступінь активності основного захворювання (рівень прогнозування пропонованого результату моделі становить 86,7 %). На рис. 5 подані тривимірні гістограми інтегральних параметрів тяжкості перебігу суглобового синдрому при РА (DAS + PAI + SAI) з наявністю в порожнині рота аеробів та анаеробів. Виявилось, що ці дві групи між собою не відрізняються.

Встановлений вірогідний вплив вегетації у яснах пептострептококів на показник DAS ($D = 2,92$, $p = 0,037$), нейсерій і клостридій — на SAI (відповідно $D = 1,78$, $p = 0,031$ і $D = 2,03$, $p = 0,011$), мораксел — на аССР ($D = 1,68$, $p = 0,003$). Ми відібрали ті показники ясенної мікробіоти, рівень яких одночасно мав вірогідні прямі зв'язки з параметрами перебігу РА за критерієм однорідності дисперсії Брауна — Форсайта й непараметричної кореляції Кендалла. До таких належав зв'язок AAG і RF с протеєм (відповідно

$BF = 8,84$, $p = 0,001$; $\tau = +0,175$, $p = 0,005$ і $BF = 2,08$; $\tau = +0,157$, $p = 0,011$), ARS з ентерококами ($BF = 2,11$, $p = 0,007$; $\tau = +0,135$, $p = 0,028$), BNI з аерококами ($BF = 3,24$, $p = 0,043$; $\tau = +0,159$, $p = 0,010$), CRP з псевдомонами ($BF = 2,38$, $p = 0,005$; $\tau = +0,150$, $p = 0,015$) та еубактеріями ($BF = 2,53$, $p = 0,003$; $\tau = +0,196$, $p = 0,002$).

За даними літератури, 80–90 % від числа хворих на РА в пародонтальних каналах мають вегетації хоча б однієї з наступних бактерій: порфіромонів, актиноміцетів, преводел, пептострептококів і кампілобактерів [16]. Встановлено, що в таких пацієнтів збільшується частота постійного носійства в порожнині рота преводел і селеномонів [19]. При цьому доведено підвищення параметрів антибактеріальних антитіл у синовіальній рідині [14]. Існує гіпотеза, згідно з якою механізм резорбції кістки при пародонтиті лежить в основі прогресування суглобових ерозій у хворих на РА [30].

Рентгеносонографічні ознаки суглобової патології та періартикулярні прояви РА не були пов'язані з наявністю в порожнині рота актиноміцетів, бактероїдів, біфідобактерій, емел, кишкової палички, коринебактерій, мораксел, нейсерій, пептострептококів, протея, псевдомонів, стафілококів, стрептококів, фекального лугоутворювача та ентерококів. За даними дисперсійно-кореляційного аналізу, патогенетичний зв'язок із сарцинами стосувався розвитку асептичного остеонекрозу ($D = 7,04$, $p = 0,009$; $\tau = +0,236$, $p < 0,001$), тендовагінітів ($D = 4,08$, $p = 0,046$; $\tau = +0,182$, $p = 0,003$) і периферичної нейропатії ($D = 3,98$, $p = 0,048$; $\tau = +0,206$, $p = 0,001$), з еубактеріями — інтраартикулярних тіл Штайді ($D = 7,23$, $p = 0,008$; $\tau = +0,238$, $p < 0,001$), кіст Бейкера ($D = 5,91$, $p = 0,017$; $\tau = +0,218$, $p < 0,001$), тендовагінітів ($D = 4,27$, $p = 0,041$; $\tau = +0,186$, $p = 0,003$) і ентезопатій ($D = 7,09$, $p = 0,009$; $\tau = +0,237$, $p < 0,001$). Крім того, формування остеозузу виявилось залежним від вегетації кандид ($D = 5,01$, $p = 0,027$; $\tau = +0,201$, $p = 0,001$), асептичного остеонекрозу — мегасфер ($D = 30,77$, $p < 0,001$; $\tau = +0,453$,

$p < 0,001$), тіл Штайді — пропіонібактерій ($D = 14,57$, $p < 0,001$; $\tau = +0,330$, $p < 0,001$), тендовагінітів — аерококів ($D = 4,21$, $p = 0,042$; $\tau = +0,181$, $p = 0,004$), моноі поліневритів — клостридій ($D = 6,32$, $p = 0,013$; $\tau = +0,126$, $p = 0,040$). Підкреслимо, що з характером мікробіоти порожнини рота не був пов'язаний розвиток епіфізарного остеопорозу, остеокістозу, лігаментозу, артрокальцинатів, змін рогів менісків, а також депозицій в порожнині суглобів хондральних тіл і тіл Гоффа.

ВИСНОВКИ

Вегетація асоціацій аеробів на яснах виявлена у 97 % від числа хворих, анаеробних бактерій — у 927 %, число яких тісно пов'язане з клінічними, лабораторними та рентгеносонографічними ознаками РА, при цьому на інтегральний пейзаж ясенної мікробіоти діє тяжкість перебігу коморбідного хронічного генералізованого пародонтиту, що впливає на наявність у порожнині рота мораксел, сарцин, стрептококів та еубактерій, причому кількість анаеробів відображає ступінь активності РА і мінеральну щільність кістки, а в патогенетичних побудовах окремих ознак захворювання беруть участь аерококи, кандиди, клостридії, мегасфери, пропіонібактерії, сарцини, фузобактерії й еубактерії.

Конфлікт інтересів. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів. Автори не отримували від окремих осіб і організацій фінансової підтримки дослідження, гонорарів та інших форм винагороди.

Інформація про внесок кожного спів-автора: Сняченко О.В. — дизайн, концепція дослідження і написання тексту; Єрмолаєва М.В. — статистична обробка матеріалу, виконання ілюстрацій; Гавілей Д.О. — стоматологічне обстеження хворих; Лівенцова К.В. — ревматологічне обстеження хворих; Верзілов С.М. — аналіз даних літератури за проблемою.

Список літератури знаходиться в редакції ■

МОДУЛЯЦІЯ МІКРОБІОТИ ТА ВІДНОВЛЕННЯ ЕУБІОЗУ МОЖУТЬ ДОПОМОГТИ СТРИМАТИ УСКЛАДНЕННЯ COVID-19

Коронавірусна хвороба (COVID-19), спричинена коронавірусом SARS-CoV-2, вражає багато органів нашого тіла. Окрім респіраторної системи, вірус також може впливати на серцево-судинну та травну системи.

Дослідники з університету Сан-Паулу, Сан-Хосе-ду-Ріо-Прету та медичної школи Рібейран-Прету університету Сан-Паулу (Бразилія) рекомендують проводити модуляцію мікробіоти кишечника та відновлювати еубіоз на тлі COVID-19, що може допомогти запобігти серйозним ускладненням.

У статті, опублікованій у журналі «Frontiers in Immunology», дослідники відзначають, що оскільки при COVID-19 уражені як дихальні шляхи, так і слизова оболонка шлунково-кишкового тракту, можливо, є сенс вжити додаткові методи лікування, що модулюють вісь «кишечник — легені».

КИШЕЧНИЙ МІКРОБІОМ

У травному тракті мешкають трильйони мікробів. Ці мікроби необхідні для перетравлення їжі, боротьби зі шкідливими патогенними мікроорганізмами та синтезу вітамінів.

При порушенні рівноваги на рівні мікробіому кишечника виникає дисбіоз. Це стан, при якому склад бактерій кишечника стає незбалансованим, викликаючи широкий спектр травних порушень.

Поверхні слизових оболонок в легенях і кишечнику відіграють ключову роль в модуляції імунної реакції, борючись із патогенами та запобігаючи надмірному запаленню або пошкодженню тканин. Однак ця здатність залежить від рівноваги на рівні місцевої мікробіоти, адже руйнування поверхневого шару слизової оболонки та дисбіоз можуть сприяти інфікуванню, включаючи COVID-19.

Також є дані про перехресні впливи між дихальною системою та шлунково-кишковим трактом (ШКТ), особливо між мікробіотою кишечника та легенями. Така взаємодія та вісь «кишечник — легені» були добре вивчені в минулому.

ДОСЛІДЖЕННЯ

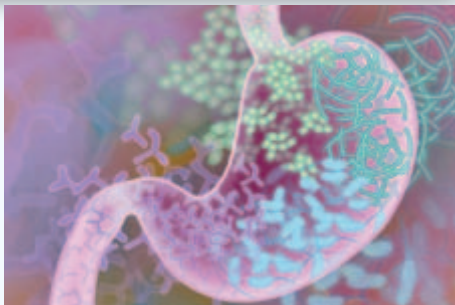
Дослідження підкреслює, що SARS-CoV-2 націлений в тому числі й на шлунково-кишковий тракт. Коли COVID-19 вперше з'явився в грудні 2019 року, клініцисти спочатку ідентифікували його як респіраторне захворювання. Водночас у міру розвитку пандемії ми зрозуміли, що ураженню підлягає значно більше органів і систем, включаючи ШКТ.

Багато типів вірусів, таких як ротавірус, норовірус і коронавірус, можуть інфікувати ентероцити в ШКТ. Внаслідок цього відбувається порушення процесу всмоктування, що спричиняє дисбаланс у роботі кишечника. Про це свідчить і велика кількість звітів, результати яких говорять, що SARS-CoV-2 можна виявити в калі. Сінгапурське дослідження продемонструвало, що в 50 % пацієнтів, інфікованих SARS-CoV-2, вірус виявляли в калових масах. Інше дослідження показало, що SARS-CoV-2 можна знайти як у мазках із горла, так і у зразках калу.

ЯКІ СИМПТОМИ СПОСТЕРІГАЮТЬСЯ ПРИ УРАЖЕННІ ШЛУНКОВО-КИШКОВОГО ТРАКТУ ПРИ COVID-19?

При COVID-19 найпоширенішими симптомами з боку ШКТ є нудота, блювання, втрата апетиту, діарея та спазми у шлунку. Наявність шлунково-кишкових симптомів при COVID-19 є загальним явищем. У Китаї, де вірус з'явився вперше, у провінції Чжецзян серед 651 пацієнта з підтвердженим діагнозом COVID-19 у період із січня по лютий 2020 р. 11,4 % мали принаймні один симптом ураження ШКТ, найчастіше це була діарея.

Хоча COVID-19 рідше зустрічається в дітей, поширеність проявів з боку шлунково-кишкового тракту була майже така сама, як у дорослих. Пацієнти з симптомами ураження ШКТ мають вищий рівень хронічних захворювань печінки, ніж пацієнти з COVID-19, але без симптомів з боку ШКТ. За умови прогресування COVID-19 та погіршення стану хворого симптоми ураження ШКТ стають більш помітними. Це може бути пов'язано з тим, що реплікація вірусу в ШКТ може призвести до більш серйозного клінічного стану.



ДИСБІОЗ І COVID-19

Вісь «кишечник — легені» вивчена давно. На сьогодні дослідження вивчають вплив мікробіоти на SARS-CoV-2. Вплив мікробіоти кишечника на системний імунітет і респіраторні інфекції досліджено як у тварин, так і в людей. Наявні дослідження вказують на життєво важливу роль мікробіоти в противірусних реакціях легень шляхом модуляції імунних реакцій.

Мікробіом кишечника може відігравати певну роль в експресії рецепторів інтерферону І типу в респіраторних епітеліальних клітинах, що швидко реагують на вірусні інфекції.

Загалом дослідники рекомендують експериментальну терапію, засновану на модуляції мікробіоти, що може допомогти у боротьбі з пандемією коронавірусу. У кількох дослідженнях оцінювали вплив введення пробіотиків і пребіотиків на зменшення частоти, тривалості та тяжкості респіраторних інфекцій у людей. Експериментальні дослідження та клінічні випробування підтверджують можливість використання пробіотиків під час зараження вірусом грипу, респіраторно-синцитіальним вірусом та риновірусом.

Дослідники вважають, що допоміжне лікування, засноване на модуляції осі «кишечник — легені» та відновленні еубіозу, може бути важливим терапевтичним підходом для зменшення тяжких ускладнень COVID-19.

De Oliveira G., Oliveira C., Pinzan C., de Salis L., Cardoso C.
Microbiota Modulation of the Gut-Lung Axis in COVID-19. Frontiers in Immunology. 2021.
<https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fimmu.2021.635471/full>

ЧИ Є РИБА НАСТІЛЬКИ КОРИСНОЮ ДЛЯ ЗДОРОВ'Я СЕРЦЯ: ВЕЛИКИЙ ОБ'ЄДНАНИЙ АНАЛІЗ МАСШТАБНИХ ДОСЛІДЖЕНЬ PURE, ONTARGET, TRANSCEND ТА ORIGIN

Результати підсумкового аналізу великих епідеміологічних досліджень свідчать про зменшення довгострокового ризику серцево-судинних захворювань (ССЗ) у людей з високим ризиком розвитку ССЗ та наявними судинними захворюваннями, яке, ймовірно, пов'язане з помірним споживанням риби. Водночас для загальної популяції подібний зв'язок не встановлений.

У популяційному дослідженні PURE, що тривало приблизно 9,1 року, учасники, які до включення в дослідження не мали серцево-судинних захворювань, споживаючи 350 г риби (або чотири порції) на тиждень, не мали зменшення основних серцево-судинних подій (ВШ 0,95, 95% ДІ 0,8–1,04) та загальної смертності (ВШ 0,96, 95% ДІ 0,88–1,05) порівняно з тими, хто споживав мало риби або взагалі не вживав її.

Натомість, помірне споживання риби — 175 г (дві порції) на тиждень — асоціювалося зі зниженим ризиком серцево-судинних подій (ВШ 0,84, 95% ДІ 0,73–0,96) і загальної смертності (ВШ 0,82, 95% ДІ 0,74–0,91) серед меншої когорти людей (дослідження ONTARGET, TRANSCEND та ORIGIN), які мали судинні захворювання або діабет. Більш високе споживання риби (> 2 порцій на тиждень) не асоціювалося з подальшим зменшенням ризиків для цієї групи осіб.

Доктор Ендрю Менте з Інституту дослідження здоров'я населення та університету Мак-Мастера (Онтаріо, Канада) разом з колегами в онлайн-журналі «JAMA Internal Medicine» зазначили, що асоціації були подібними і для раптової смерті від ССЗ, з суттєвою перевагою для людей з наявними судинними захворюваннями.

Таким чином, результати дослідження узгоджувались з дієтичними рекомендаціями, в яких зазначено, що вживання риби принаймні два рази на тиждень є корисним для профілактики ССЗ.

НОВЕ ДОСЛІДЖЕННЯ SINT1A ВИВЧАЄ ПОТЕНЦІАЛ ЗАСТОСУВАННЯ ПРОБІОТИКА ЩОДО ПРОФІЛАКТИКИ ДІАБЕТУ 1-го ТИПУ В ДІТЕЙ

Діабет 1-го типу є найпоширенішим метаболічним захворюванням у дітей та підлітків у всьому світі. Його небезпека полягає ще й у тому, що діагноз нерідко встановлюється тоді, коли розвинулись тяжкі, а іноді й небезпечні для життя симптоми.

Приблизно у одного з 300 дітей та підлітків із діагностованим автоімунним захворюванням у вигляді діабету 1-го типу діагноз встановлюється до 18 років. Близько 90 % пацієнтів не мають близького родича з діабетом 1-го типу, тобто хвороба може вразити будь-яку дитину без спадкового анамнезу захворювання.

Люди, які страждають на цукровий діабет 1-го типу, повинні протягом усього життя вводити гормон інсулін, оскільки їх власна імунна система атакує клітини — продуценти інсуліну в острівцях підшлункової залози. Інсулін виконує життєво важливу функцію, транспортуючи цукор із крові в клітини організму. Власний інсулін в організмі часто є першою мішенню імунної реакції, яка призводить до діабету 1-го типу.

ВПЛИВ ПРОБІОТИКІВ НА ІМУННУ СИСТЕМУ

На ранніх стадіях діабету 1-го типу в крові з'являються так звані острівцеві автоантитіла в результаті атаки імунної системи на клітини, що виробляють інсулін. З попередніх досліджень ми знаємо, що діти, які виробляють ці антитіла, можуть мати дисбаланс на рівні кишкової мікробіоти в ранньому дитинстві.

Нове дослідження SINT1A (вплив *B.infantis* на пом'якшення автоімунної відповіді при діабеті 1-го типу) має на меті запобігти появі острівцевих автоантитіл у дітей із підвищеним генетичним ризиком діабету 1-го типу шляхом введення пробіотика, що містить штам *Bifidobacterium infantis* (активованій *B.infantis* EVC001). Передбачається, що це може сприяти формуванню здорової та збалансованої кишкової флори, що, як вважають, має сприятливий вплив на імунну систему до появи перших ознак автоімунної відповіді.

«Ми вважаємо, що імунна система слизової оболонки порожнини рота та кишечника дуже важлива для запобігання імуноопосередкованим захворюванням, таким як діабет 1-го типу. Дослідження POInt використовує кишечник (куди надходить пероральний інсулін) для ознайомлення імунної системи з інсуліном та запобігання автоімунній відповіді на нього. SINT1A

було розроблено на основі знань про те, що здорова мікрофлора кишечника зменшує запалення, і це допомагає імунній системі краще відрізнити антигени, які є безпечними, від тих, що є небезпечними», — зазначив керівник дослідження професор Е. Боніфачіо з Дрезденського технічного університету.

Таким чином, автори дослідження SINT1A хочуть зменшити ймовірність того, що діти з високим генетичним ризиком розвитку діабету 1-го типу будуть мати імунні реакції у вигляді автоімунної відповіді. «Якщо результати обох досліджень покажуть те, на що ми сподіваємось», — пояснює професор Е. Боніфачіо, — ми подіємо отриману інформацію для створення оптимізованої синергетичної стратегії щодо профілактики діабету 1-го типу. Завдяки цьому діабет 1-го типу може трансформуватися у хворобу, якій можна запобігти».

Дослідження SINT1A розпочнеться у квітні 2021 року в багатьох європейських країнах в рамках GPPAD (Глобальної платформи для профілактики автоімунного діабету) — міжнародної ініціативи з профілактики діабету 1-го типу. Місця дослідження GPPAD знаходяться в Бельгії (Лювен), Німеччині (Дрезден, Ганновер, Мюнхен), Польщі (Варшава), Швеції (Мальме) та Великобританії (Кембридж, Ньюкасл).

СКРИНІНГ НОВОНАРОДЖЕНИХ НА РИЗИК ДІАБЕТУ 1-го ТИПУ

Участь у дослідженнях SINT1A та POInt вимагає підтвердження підвищеного генетичного ризику діабету 1-го типу. Обстеження новонароджених дозволяють виявити цей ризик задовго до прояву захворювання. Дослідження можна провести з кількома краплями крові протягом перших 7 днів життя. Професор Боніфачіо та його команда запустили програму скринінгу для новонароджених у 2016 році (яка називається Frederik) у Німеччині. «Разом з потужною науковою мережею GPPAD ми змогли обстежити 245 000 немовлят. У 1,15 % ми виявили підвищений генетичний ризик. Раннє виявлення є необхідним для вживання значущих профілактичних заходів», — зазначає професор Рейнхард Бернер, директор дитячої лікарні.

www.tu-dresden.de

Популяційне дослідження ORIGIN було єдиним, що надавало інформацію про тип споживаної риби. Виявилось, що жирна риба (лосось, сардини, тунець і скумбрія) мала більш значні асоціації з нижчим ризиком ССЗ (ВШ 0,94 на 5 г, 95% ДІ 0,92–0,97), тоді як інші види риби не мали такого ефекту.

Також споживання риби було пов'язано з нижчими рівнями тригліцеридів, але з вищим рівнем холестерину ліпопротеїдів низької щільності у суб'єктів як з наявними ССЗ, так і без них.

Дослідники зазначили, що вивчення впливу споживання риби та наслідків для ССЗ є важливим для отримання певних рекомендацій, оскільки існують асоціації з маркерами ризику ССЗ, деякі з яких можуть бути захисними, а інші — шкідливими (оскільки певні види риби можуть містити ртуть та інші забруднюючі речовини).

Група Менте також визнала, що об'єднаний аналіз мав певні обмеження, зокрема самозвітання та нестачу певних даних.

Мозаффарян зауважив, що у подальших дослідженнях необхідно зосередитись на багатьох не вирішених питаннях щодо споживання та методів приготування риби, а також основних ризиків для учасників та конкретних клінічних результатів.

Mohan D. et al.
Associations of fish consumption with risk of cardiovascular disease and mortality among individuals with or without vascular disease from 58 countries. JAMA Intern. Med. 2021.
DOI: 10.1001/jamainternmed.2021.0036

Асоціація дієтологів України

ПРОБЛЕМАТИКА МОВНОЇ КУЛЬТУРИ У ВИЩІЙ МЕДИЧНІЙ ОСВІТІ



ЄХАЛОВ В.В., к.м.н.

Під культурою мови розуміється вибір і організація мовних засобів, які в певній ситуації спілкування при дотриманні сучасних лінгвістичних норм дозволяють забезпечити найбільший ефект у досягненні поставлених комунікативних завдань. Цивілізоване вербальне спілкування включає володіння нормами усної й письмової літературної мови (правилами вимови, наголосів, слововживання, граматики, стилістики), а також уміння використовувати виразні засоби мови при міжособистісних контактах відповідно до цілей та змісту [2].

У нинішній час ми маємо катастрофічну ситуацію з культурою мови та спілкування покоління Y. Проблема мовлення молодого колеги полягає у тому, що йому притаманні в більшості такі негативні риси, як низька грамотність, лексична бідність, невміння вислухати співрозмовника, невисокий загальний рівень розвитку. Особливої уваги потребує вживання у мовному середовищі студентства слів-паразитів, сленгу та жаргонізмів. Особливо потрібно сказати про суржик, який став рідним не лише простим людям, а й інтелігентним, проник на телебачення, до газет тощо. Нехтування нормами не тільки призводить до спотворення мови, а й породжує нескінченну безліч логічних помилок. Ще одна проблема — це лексичні помилки, коли слова вживаються у неправильному значенні, бо людина просто не розуміє їх значення. Кожна сучасна молода людина повинна дбати про свою мовну культуру у будь-яких ситуаціях; у свою чергу, уважне ставлення держави до молодого покоління, точніше, до його мовленнєвої культури — це запорука кращого майбутнього [3].

Під час занять значна частка інтернів не може правильно висловити не тільки відповідь, але й питання. При цьому викладач за окремими словами й довгими фразами здогадується, що інтерн знає відповідь, але не може словесно її сформулювати. Тенденція до деградації мовного спілкування в цьому середовищі чітко окреслилася за останнє десятиріччя. Вербальний контакт між людьми прогресивно слабшає через використання сучасних технологій [4]. Письмові повідомлення у 99 % випадків передаються з граматичними помилками. Це рядовий момент пізнавальної діяльності «людей екрану». Але визначення контексту — це досить серйозний розумовий процес, а чи здатний кожен сучасний суб'єкт навчання його реалізувати? Реферати, курсові та дипломні роботи пишуться на базі інтернет-ресурсів, нерідко в техніці «виділити — копіювати», хоча з більшої частини навчальних тем у бібліотеках є різноманітні та краще сконструйовані джерела, надається безкоштовна методична допомога [2]. Педагоги б'ють на сполох: молодим людям, хто мало читає, стає все складніше висловлювати свої думки [4].

Проблема кліпового сприйняття вже далеко не міф, а суворе реальність. Суб'єкти навчання неспроможні тривалий час зосереджуватися на одній темі, інколи демонструючи нездатність визначити контекст або скласти окремі фрагменти до єдиного цілого. Але невже цього буде достатньо для подальшої медичної діяльності [5]? Хороший лікар — це не тільки професіоналізм, енциклопедичні знання та зважені рішення, а й уміння говорити з хворим. Проблема співпраці лікаря з пацієнтом є дуже важливою для всіх фахівців, адже контакт з хворим (постраждалим) має провідне значення у діагностиці та лікуванні. Частота випадків недо-

ЄХАЛОВ В.В., КРАВЕЦЬ О.В., СЕДІНКІН В.А.

Дніпровський державний медичний університет, кафедра анестезіології, інтенсивної терапії та медицини невідкладних станів ФПО, м. Дніпро, Україна

Українська літературна мова — це унормована, відшліфована форма загальнонародної мови, що обслуговує найрізноманітніші сфери суспільної діяльності людей: державні та громадські установи, пресу, художню літературу, науку, театр, освіту й побут людей. Вона характеризується уніфікованістю (стандартністю), високою граматичною організацією, розвиненою системою стилів, наддіалектністю, поліфункціональністю (1).

статньої такої співпраці має тенденцію до зростання. Останнім часом це призвело до збільшення скарг, що надходять від пацієнтів. Не даремно термін «лікар» походить від «заговорювати» або «той, що красиво говорить». Перші лікарі — мольфари, шамани та інші цілителі обов'язково пов'язували процес лікування з мовою. Адже це підсилювало довіру пацієнта та сприяло взаєморозумінню [6].

Професія лікаря пов'язана з безпосередньою взаємодією з різними особами і вимагає певних знань і навичок поведінки в різних ситуаціях, готовності до них, у тому числі конфліктних, розвитку комунікативної грамотності. Лінгвокультурний розвиток особистості базується на літературній спадщині багатьох поколінь: читання книг розширює слониковий запас, вчить людей формулювати свої думки і визначати сенс сказаного іншими людьми, створює можливості подати власні думки більш барвисто і вкласти емоції до більш вишуканої словесної оболонки [2]. Читання — найважливіший засіб збереження інтелектуального і культурного потенціалу суспільства, отримання знань та істотний фактор соціокомунікативного розвитку людини як способу розвинення морального потенціалу [7]. Отримання інформації, що є творчим процесом вилучення контексту, — лише одна сторона читання. Інтернет — це тільки швидкісний ресурс, тоді як книга — це джерело думок, переживань. Коли мозок сприймає деталі, алюзії та метафори, до розумового процесу залучаються ті ж самі його структури, що й під час подій у реальному житті. Інтернет-спілкування є збідненою формою соціальної взаємодії порівняно з комунікацією віч-на-віч, що може негативно впливати (відчуття самотності, депресія) на користувачів, а також погіршувати їхні сімейні та суспільні стосунки [8].

Роботу з літературою часто пов'язують з підвищенням рівня креативності. Коли читаєш розумні слова інших, до голови приходять власні розумні думки. Доведено, що люди, які займаються цим регулярно, менш консервативні і не відчують себе ніяково через двозначність. Вони більш творчі і вільні. Література і спілкування нероздільні [1], читання книг породжує емпатію — невід'ємну складову медичної деонтології. За даними дослідження, проведеного в University of Sussex (Велика Британія), цей процес дозволяє на 68 % знизити рівень стресу. Це більше, ніж при прослуховуванні музики або під час прогулянки. Робота з книгою покращує зв'язок між клітинами головного мозку, що знижує ризик розвитку деменції та хвороби Альцгеймера, сприяє збільшенню тривалості життя (Rush University Medical Center USA) [2].

Якими ж є шляхи вирішення проблеми відродження інтересу до джерел у нащадків «найбільш читаючої у світі країни»? Згадаймо, як у 80-ті роки на засіданнях співробітників кафедри кожен клінічний ординатор, аспірант або здобувач наукового ступеня кожного разу нарівні зі своїми професійними і науковими досягненнями повинен був доповісти, яку книгу прочитав, який спектакль (фільм тощо) подивився. На жаль, сьогодні така практика не збереглася [4]. Результати опитування «Читання в Україні», проведеного Центром економічних і політичних досліджень ім. О. Разумкова, свідчать про те, що 31 % жителів України ніколи не читають книг. За даними Всеросійського центру вивчення громадської думки, взагалі не читають книг 35 % росіян [2]. У Нідерландах і Південній Кореї принципово цим не займаються по 16 % населення, у Бельгії — 14 %, у Канаді, Франції та Японії — по 11 % у кожній. Рівень економічного та соціального розвитку цих країн свідчить про те, що на наведені цифри слід звернути увагу [2].

Найбільш поширеним видом дозволя громадян є перегляд телевізійних передач, друге і тре-

те місця за популярністю ділять ЗМІ (інтернет-ЗМІ включно) і активність у соціальних мережах, на четвертому місці — радіо, на п'ятому — читання книг (Ukrainian Reading and Publishing Data). На жаль, люди настільки заціклилися на продуктивності та оптимізації процесів, що читають в основному книги, які так чи інакше стосуються їх роботи. Більше за інших читають працівники освіти, науки, охорони здоров'я, культури, ЗМІ [4].

Якісний аналіз проведеного нами анонімного анкетування показав, що студенти порівняно з лікарями-інтернами більше схильні отримувати інформацію через наочну демонстрацію матеріалу, проте їм складно відокремити раціональну інформацію від загальних положень, що забирає багато часу при роботі зі спеціальною літературою. Незважаючи на достатню прихильність до використання новітніх комп'ютерних технологій отримання інформації (72 проти 49 % у лікарів-інтернів), більшість студентів люблять читати книги (95 проти 75 % у лікарів-інтернів), зміст яких вони краще запам'ятовують (79 проти 66 %) і намагаються записати для подальшого використання (93 проти 75 %) [4]. Залежно від вузької спеціалізації нами було виявлено, що люблять читати книги лікарі-інтерни 1-го року навчання за спеціальністю «урологія» — 77 %, «анестезіологія» — 75 %, «стоматологія» — 63 %, «неврологія» — 75 %, але читають вони, природно, значно більше (у разі потреби) [2].

Опитані молоді колеги часто пояснюють відсутність бажання читати книги (навіть за фахом) тією обставиною, що їм складно довго зосереджуватися на контексті, до голови приходять різні інші думки, у більшості щодо особистих проблем. Окремим студентам складно вчитися, і часу для «стороннього» читання у них не вистачає [9]. Нами виявлено, що «книголюбство» в інтернів, які навчаються на бюджетній основі, у середньому на 17 % вище, ніж у контрактників. Здається, причина криється у тому, що останні більш активно зайняті зароблянням грошей на навчання і їм не до «друга й поради». Брак сну та перевтома — головна причина неможливості сконцентрувати увагу при читанні. Там, де бажання і мотивація відсутні або неяскраво виражені, присутнє байдуже ставлення до справи, а звідси — зниження уваги та неякісний результат. Інтерес — один із засобів, що допомагають людині зосередитися [4].

Кабінет Міністрів України у 2019 році виділив на фінансування діяльності Українського інституту книги 145 млн гривень. Основним завданням інституту є заохочення українців до читання, підтримка видавців, а також популяризація українських книг за кордоном. Розвитку культури читання активно сприяють процеси вдосконалення технологій електронних інформаційно-пошукових систем та комунікативних засобів зв'язку [10]. У 2018 році стартував проєкт «Слухай» — бібліотека аудіокниг українською мовою. Прийдешня інформаційна цивілізація зобов'язує звернутися до проблем інтернет-читання і формування нового типу читача, який опановує навички спілкування з новими пристроями — електронною книгою, аудіокнигою тощо. За оцінкою громадського опитування, «папір» обирає приблизно 60 % громадян. Більше ніж 40 % людей повністю перейшли на гаджети. З погляду на складність переходу до нових засобів комунікації, важливо зберегти розумний баланс між повагою до традиційної книги та захопленням інноваціями інтернет-читання та екранної культури [2].

Вирішення проблеми може посприяти заборона оформлення студентами рефератів, текстів доповідей, курсових робіт тощо в електронному вигляді. У друкованому або електронному вигляді роботи не приймаються, тільки рукописний текст

(це обов'язкова умова для інтернів на нашій кафедрі). Інакше подекуди це будуть окремі фрагменти (кліпи), вирвані з контексту, без вдумливого їх осмислення, і як результат: «Хворі на цукровий діабет несприйнятливі до дії цуканідів». Дійсно, глюкоза використовується як антидот при гістотоксичній гіпоксії, але діабетична гіперглікемія без утворення метгемоглобіну — занадто слабка запорука чарівного зцілення.

Читання потрібно пропагувати і заохочувати. Головний принцип — не примушувати, а зацікавлювати, тобто спонукати іншу людину задуматися, сприяти їй у пошуку життєвого рішення, яке не обов'язково повинно збігатися з нашим. Проводячи заняття та тренінги, ми додаємо до процесу навчання певну родзинку, яка повинна бути досить вишуканою, щоб викликати в учнів бажання критично ознайомитися з літературним твором і зробити відповідні висновки. Наприклад, можна запитати: «Як герой оповідання Я. Гашека ігумен Леонардус хотів зробити ченців гладкими і чому напівметал стибий токсикологія потім називали «антимонієм» (проти монахів)?» Слухачам рекомендується внести поправки до оповідання з точки зору лікарів-токсикологів. Така методика досить приваблива, викликає інтерес до літературного твору, а можливість виправити письменника викликає певний азарт. Інтерни кафедри терапевтичної стоматології неодноразово надавали свою професійну інтерпретацію уривків творів А.С. Некрасова, Л.А. Кассія, М.С. Лескова тощо на секції молодих вчених International Dental Forum (2019–2021), а молоді колеги на нашій кафедрі постійно використовують цей прийом при святкуванні Дня ефірного наркозу.

За даними анонімного анкетування, у тих групах інтернів, де люблять читати, після циклу «Невідкладні стани» рівень кінцевого контролю був на 7,5–11,25 % вище, ніж у інших.

Неможливо виховати повагу до слова, розвинути мову, не виховуючи культуру читання, яка у сучасній молоді є вкрай низькою. Між тим саме читачка компетентність — запорука високої культури споживання інформації, у тому числі з використанням засобів сучасної техніки. В іншому випадку комп'ютер стає тільки джерелом сумнівних розваг та витрати часу. За спостереженнями вчених, переважним типом мовної культури в студентському середовищі залишається фамільярно-розмовний, проте цього недостатньо для становлення сучасного фахівця, здатного реалізувати у перспективі на практиці своє професійне та соціальне призначення [11]. Для того щоб практична діяльність з підвищення мотивації різних груп населення до читання набула скоординованого, цілеспрямованого характеру, необхідні нові методики та технології, що базуватимуться на досягненнях науки [12]. Читання — це засіб. А мета — це освіта. Читаючи книги, осмислюючи їх, стикаючись з різними видами мистецтва, ми виробляємо спільні цінності, тобто за необхідності людям легше знайти спільну мову. У час стрімких змін і реформ це особливо важливо, але і при соціально-політичній стабільності потреба у продуктивному словесному контакті не зменшується [2].

На основі вищевикладеного можна сказати, що мовна культура в додипломній та післядипломній вищій медичній освіті переживає не найкращі часи на користь раціоналізму. Однак ефективність вербального спілкування у будь-якій сфері діяльності є важливим фактором розв'язання професійних та життєвих проблем. Тому цей процес ніколи не втрапить своєї актуальності.

Список літератури
знаходиться в редакції ■



УЛЮБЛЕНА ГАЗЕТА ЛІКАРІВ УКРАЇНИ



Тематичні номери газети «Новини медицини та фармації»:

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

Газета «Новини медицини та фармації» — надійне джерело наукової інформації для лікарів різних спеціальностей. У газеті оперативно публікуються всі нормативні акти МОЗ України, затверджені стандарти і протоколи лікування, міжнародні та вітчизняні рекомендації з лікування й діагностики різних захворювань.



ШЕФ-РЕДАКТОР
ЗАСЛАВСЬКИЙ
Олександр Юрійович



ГОЛОВНИЙ РЕДАКТОР
БРАНДІС
Тетяна Яківна



ЗАСТ. ГОЛОВНОГО РЕДАКТОРА
КУПРІНЕНКО
Наталія Василівна



ЗАСТ. ГОЛОВНОГО РЕДАКТОРА
ТЛУСТОВА
Тетяна Володимирівна



Наклад 50 000 прим.

24 роки
бездоганної
роботи
в Україні

У 2021 році вийшов
750-й номер газети



Індексується
в міжнародних
наукометричних
і спеціалізованих базах



Лауреат
міжнародного
академічного
рейтингу популярності
«Золота фортуна».
Лідер рейтингу думок
терапевтів
і сімейних лікарів України

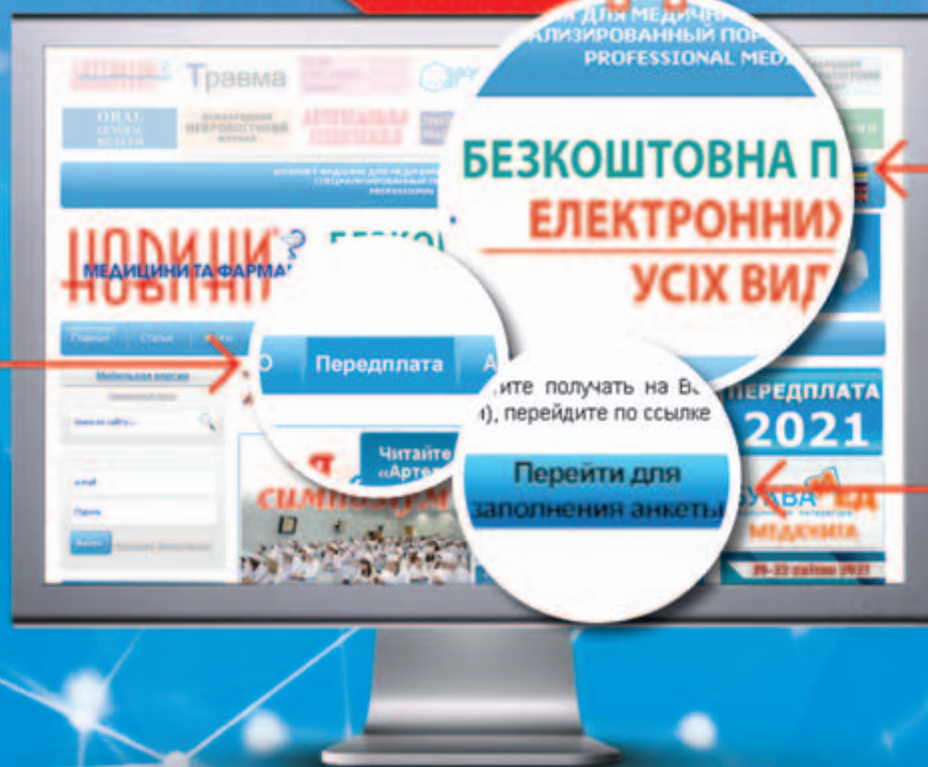
ШАНОВНИЙ ЧИТАЧУ!

ВД «ЗАСЛАВСЬКИЙ» ПРОПОНУЄ ВАМ

БЕЗКОШТОВНУ ПЕРЕДПЛАТУ НА ЕЛЕКТРОННІ ВЕРСІЇ ВСІХ НАШИХ ВИДАНЬ.

1

На сайті
www.mif-ua.com
знаходимо розділ
«Передплата»



2

Натискаємо
кнопку
«**Безкоштовна
передплата
на електронні
видання**»

3

Заповнюємо
анкету.
ВІТАЄМО!
**ВАША ПЕРЕДПЛАТА
ОФОРМЛЕНА!**
На вашу електронну
адресу будуть
надходити електронні
версії видань.

ПЕРЕДПЛАТА — 2021

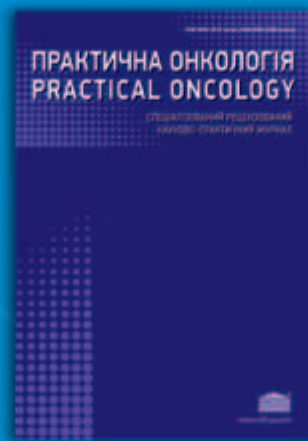
З ЛЮБОВ'Ю
ДО ЛІКАРІВ,
ІЗ ТУРБОЮ
ПРО ПАЦІЄНТІВ

ZASLAVSKY
Publishing house



ПРОФЕСІЙНІ ВИДАННЯ ДЛЯ ЛІКАРІВ

ВКЛЮЧЕНІ В НАУКОМЕТРИЧНІ І СПЕЦІАЛІЗОВАНІ БАЗИ ДАНИХ: НБУ ім. В.І. Вернадського, «Україніка наукова», «Наукова періодика України», Ulrichsweb Global Serials Directory, CrossRef, WorldCat, Google Scholar, Directory of Research Journals Indexing (DRJI), Academic Resource Index (Research Bible), Universal Impact Factor, General Impact Factor.



РЕДАКЦІЙНА ПЕРЕДПЛАТА НА ПЕРІОДИЧНІ ВИДАННЯ НА 2021 РІК

БЛАНК ЗАМОВЛЕННЯ І РАХУНОК-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.

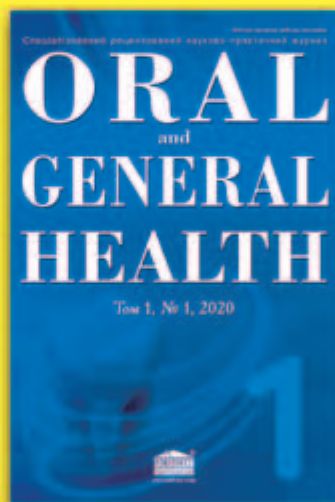
№	НАЙМЕНУВАННЯ	ОБ'ЄМ	СУМА БЕЗ ПДВ
1	Газета «Новини медицини та фармації» ☐	16 номерів	1680,00
Тематичні номери газети «Новини медицини та фармації» на 2021 рік			
2	Гастроентерологія. Проктологія ☐	6 номерів	900,00
3	Кардіологія. Ревматологія ☐	6 номерів	900,00
4	Неврологія. Нейрохірургія. Психіатрія ☐	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.

Вийшов
ПЕРШИЙ
НОМЕР
нового
журналу
з проблем
стоматології
й комор-
бідних
станів



NEW

Кожному передплатнику друкованої версії газети на 2021 рік
ДАРУЄМО СЕРТИФІКАТ магазину «Буквамед» із 7% знижкою
і **ТРИ КНИГИ** на вибір із серії «СІМЕЙНА МЕДИЦИНА»



Ми раді бачити вас серед передплатників
Видавничого дому «Заславський» у 2021 році.
Сподіваємося, що всі наші видання, які ви отримаєте,
будуть вам корисні й цікаві. Чекаємо на вас!

Пишіть нам:
Заславський О.Ю.,
а/с № 74, м. Київ, Україна, 04107.

ЦИТАТЫ

Нил Доналд Уолш

Нил Доналд Уолш — американский писатель, автор книг-бестселлеров «Беседы с Богом», «Дружба с Богом», «Единение с Богом» и других работ. Уолш опубликовал свои записи под названием «Беседы с Богом. Необычный диалог». Некоторое время спустя вышли вторая и третья книги с таким же названием. Это издание имело в Америке большой успех: 130 недель оно держалось в списке бестселлеров «New York Times». После «Бесед с Богом» были опубликованы книги «Дружба с Богом» и «Единение с Богом», пользовавшиеся у читателей не меньшим успехом. Писатель живет с женой Нэнси на юге штата Орегон.



★ «Когда ты думаешь, говоришь и действуешь исходя из негативного понятия вроде «я — неудачник», ты приводишь в движение огромную созидательную энергию. Будет удивительно, если ты отделаешься простудой. Это самое малое, что может из этого получиться».

★ «Ты совершенно ни в чем не нуждаешься. Для того, чтобы быть полностью счастливым, тебе на самом деле ничего не нужно. Ты только думаешь, что это так. Но как только однажды ты обнаружишь это глубочайшее и невероятнейшее счастье внутри себя, ты сразу же поймешь, что ничто внешнее никак не связано с ним и не может его разрушить».

★ «Я уверен, что ангелы являются нам и как обычные люди, которые ходят среди нас, появляются в нашей жизни, делают и говорят совершенно невероятные вещи. Возможно, это простая фантазия, но, я думаю, в мире есть место для фантазий. Кроме того, многое зависит от того, как смотреть на вещи. Бог сказал в «Беседах с Богом»: «Я никого не посылал к тебе, кроме ангелов». Это означает, что каждый — ангел! Все они посланы Богом, все пришли в вашу жизнь с определенной миссией. Возможно, эта миссия известна лишь на уровне души, но на этом уровне она известна вам обоим. Удивлены? Задумайтесь над этим. Вы — ангел в чьей-либо жизни. Единственный вопрос состоит в том, верите ли вы в это. До некоторых людей смысл подобных бесед доходит сразу. Другие... ну, другие немного упрямы, и они понимают все несколько позже».

★ «Представьте себе, что весь мир в этот день наблюдает за вами и следует вашему примеру во всем — в том, что вы думаете, говорите и делаете. Как, повашему, повлияло бы это на вас и на то, как вы проживете этот день?»

★ «Лучшее доказательство, которое вы можете привести, — отсутствие какого-либо доказательства. Не спорьте с жизнью или с кем-либо в жизни. Жизнь сама прекрасно проявляет себя в каждый момент времени, и каждый человек верит, что его или ее точка зрения верна. Спор с ними бессмыслен и потребляет колоссальное количество вашей энергии. Просто делайте то, что выбрали сделать».

★ «Мой жизненный опыт научил меня, что Вселенная — это дружественное место, что Бог всегда на моей стороне и что я никогда не одинок перед лицом испытаний и потрясений. Я говорю себе, что все вещи происходят по высшему благу, и я в это верю».

★ «В критические моменты всех человеческих взаимоотношений есть только один вопрос: как бы сейчас поступила любовь?»

★ «То, как ты поступаешь по отношению к другим людям, вернется к тебе рано или поздно. Это закон окончательного возврата. Он не имеет ничего обще-

го с наказанием или вознаграждением. Так устроен мир. Ты получаешь то, что посылаешь. Это неизбежно».

★ «Список дел на сегодняшний день диктуется твоей душой. Сейчас единственный вопрос — слушаешь ли ты ее».

УЧИТЕ ДЕТЕЙ БЫТЬ СЧАСТЛИВЫМИ

Учите детей быть счастливыми.
Учите не только словами,
но и собственным примером...

Учите своих детей, что для того, чтобы быть счастливыми, в жизни не надо иметь ничего дополнительно: ни человека, ни места, ни какой-то вещи... Что настоящее счастье находится внутри них самих. Учите их, что они самодостаточны.

Учите своих детей, что поражение — это только вымысел, что каждая попытка — это успех, что каждое достижение приводит к победе и что первая победа не менее почетна, чем последняя.

Учите своих детей, что они все соединены со всей жизнью, что они — одно со всеми людьми и что они никогда не разделены с Богом.

Учите своих детей, что они живут в мире невероятного изобилия... Что всего в этом мире достаточно для всех, и все это равно на всех, а не находится в накоплении большинства, которое это же большинство и получает.

Учите своих детей, что все, чего бы они ни захотели в своей жизни иметь, не есть недостойно или невыполнимо. Что им не надо соревноваться с другими из-за чего-то... и что божье благословение — для всех.

Учите своих детей, что их никогда не будут осуждать, что им не надо беспокоиться, чтобы всегда быть правыми, что им не надо быть лучше, чтобы выглядеть прекрасными в глазах Бога.

Учите своих детей, что последствие и наказание — не одно и то же, что смерти нет в мире и что Бог никогда никого не осуждает.

Учите своих детей, что для любви нет условий и что их собственная любовь, подаренная безусловно, — самый большой подарок, какой они только могут дать миру.

Учите ваших детей, что быть особенным — не значит быть лучше: это значит быть просто другим.

Учите ваших детей, что нет ничего, что бы они не смогли сделать в жизни. И что единственное, что необходимо вернуть всем людям на планете, — это напоминание о том, кто они есть на самом деле.

Учите этому своих детей не через слова, но через свои действия.

Не через дискуссии, а через демонстрацию.

И то, что вы будете делать, ваши дети будут отражать.

И так, как вы живете сейчас, — они будут жить.

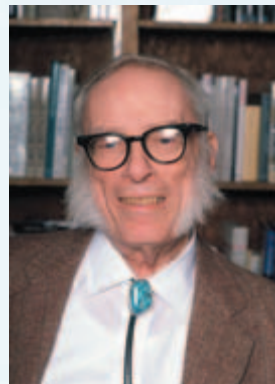
Учите их этому, и вы научите их великому.

И помните — мы все едины... ■

Айзек Азимов

«ГОСПОДЬ ЛЮБИТ НАС ВСЕХ, НО НИ ОТ ОДНОГО ИЗ НАС НЕ В ВОСТОРГЕ»

Писатель-фантаст Айзек Азимов написал в общей сложности более 500 книг. Одним словом, он успел сказать очень многое. Любую книгу писателя можно разобрать на цитаты. Взаимопонимание, сострадание и мир во всем мире — это те ценности, которые проповедовал Азимов. Его слова вдохновляют, побуждают улыбнуться и задуматься. Мы предлагаем лишь крошечную часть прекрасных высказываний писателя. Вдохновляйтесь!



★ «На свете нет важных людей. Разве вы возьметесь утверждать, что в природе существует один-единственный важный микроб?»

★ «Никогда не позволяйте морали удерживать вас от правильных поступков».

★ «Чтобы преуспеть в делах, планировать мало. Нужно уметь импровизировать».

★ «Психиатр приветствует психиатра: «Вы в полном порядке, а я?»

★ «Стареть — это целая наука. Стареть надо по-доброму, милосердно, красиво, а начать надо с того, чтобы все видели, что ты наслаждаешься жизнью и доволен собой».

★ «Я уверен: книгу ничто не заменит в будущем, так же как ничто не могло заменить ее в прошлом».

★ «Каждый волен верить, во что он хочет. Я только против того, чтобы заставлять всех верить во что-то одно».

★ «Любая система, которая, подобно Вечности, позволяет кучке людей принимать решения за все человечество, выбирать за человечество его будущее, неизбежно приводит к тому, что высшим благом начинают считать умеренность и безопасность — синонимы посредственности. В такой реальности звезды недосягаемы».

★ «Люди иногда принимают свои недостатки за недостатки общества и хотят переделать города, потому что не знают, как исправить самих себя».

★ «Выскажи вслух то, что тебя пугает, и это явление, потеряв ореол таинственности, покажется обыденным и простым».

★ «У него появилось чувство юмора — видите ли, это тоже выход из положения, один из путей частичного бегства от действительности».

★ «Господь любит нас всех, но ни от одного из нас не в восторге».

★ «Всегда старайся сначала подумать, а потом лучше промолчи».

★ «Первое правило диеты: если это вкусно, значит, это вредно для вас».

★ «Если врач скажет, что мне осталось жить пять минут, я не буду рвать на себе волосы. Просто я стану печатать на машинке немного быстрее».

★ «Жизнь — это цель потерь. Ты теряешь молодость, родителей, любимых, друзей, удовольствия, здоровье и, наконец, саму жизнь. Ты можешь не принимать этого — и все равно будешь терять. Да еще потеряешь спокойствие и душевное равновесие».

★ «Ты так мучился и страдал. А в любви все очень просто. Надо только спросить девушку. Так приятно любить и быть любимой. Зачем же страдать?»

★ «Старики всегда считают, что молодые люди еще ничего не знают о любви, а молодые уверены, что старики уже все забыли. Ты знаешь, и те и другие не правы».

★ «Самый печальный аспект сегодняшней жизни заключается в том, что наука получает знания гораздо быстрее, чем общество приобретает мудрость».

★ «В сущности, мы никогда не меняемся, просто со временем становимся чуть старше и морщинистее. Но это пустяки». ■

ИЗВЕСТНЫЕ ФРАЗЫ, КОТОРЫЕ НА САМОМ ДЕЛЕ ОЗНАЧАЮТ СОВСЕМ ДРУГОЕ

Эти фразы известны, пожалуй, всем. Их очень часто употребляют в повседневной речи, даже не подозревая, что смысл этих высказываний с течением времени был искажен.

➞ «О мертвых либо хорошо, либо ничего».

Если быть точным, то древнегреческий поэт и политик Хилон из Спарты, живший в VI в. до н.э., на самом деле сказал «О мертвых либо хорошо, либо ничего, кроме правды».

➞ «Век живи — век учись».

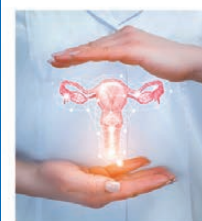
Эту фразу можно услышать практически от каждого учителя. Но при этом мало кто знает, что в оригинале она звучала так: «Век живи — век учись тому, как следует жить», а автор этого изречения — Луций Анней Сенека.

➞ «Цель оправдывает средства».

Авторство этой фразы принадлежит основателю ордена иезуитов Игнатию де Лойоле. В оригинале она звучит так: «Если цель — спасение души, то цель оправдывает средства».

➞ «Истина в вине».

Знаменитое высказывание Плиния Старшего. На самом деле у фразы есть продолжение: «...а здоровье в воде». В оригинале — «In vino veritas, in aqua sanitas». ■



АКТУАЛЬНІ
ПИТАННЯ
ГІНЕКОЛОГІЇ

у практиці

СІМЕЙНОГО ЛІКАРЯ



Арлеверт®

Подвійна дія проти запаморочення¹
Дименгідринат + цинаризин



ПЕРША ЛІНІЯ
лікування запаморочення⁴



 Швидка дія^{4, 5, *}

№1 у Німеччині²

 Ефективніший
за бетагістин та
інші препарати⁴

 *Добре
переноситься*^{3, 4}



По

1 табл.
3 рази на день¹



* Вже протягом першого тижня.

1. За повною інформацією звертайтеся до інструкції з медичного застосування препарату Арлеверт® № 707 від 25.03.2020. РП. UA/14331/01/01.

2. Препарат № 1 від запаморочення за рівнем продажу в Євро у Німеччині. IMS data MAT/06/2017

3. Shremmer D. Clin Drug Invest. 1999. Nov; 18 (5): 355-368.

4. Trivus K. E. Ukraine Health. Special Issue "Neurology, Psychiatry, Psychology." 2015. Dec: 4 (35): 3. 6-8

5. Scholtz et al., *Clin Drug Investig*. 2012; 32(6): 387-399.

АРЛЕВЕРТ®. 1 таблетка містить цинаризину 20 мг та дименгідринату 40 мг.

АЛДЕРБЕРГ®. 1 таблетка містить цинаризину 20 мг та діменгидрату 40 мг.

Лікарська форма. Таблетки. **Фармакотерапевтична група.** Комбінований препарат цинаризину. Код АТС N07CA52. **Показання.** Симптоматичне лікування запаморочення різного генезу.

Протипоказання. Алергічні реакції або гіперчутливість на будь-який із компонентів препарату. Тяжкі порушення функції нирок та печінки. Закритокутова глаукома. Судоми. Підозри на підвищений внутрішньочерепний тиск. Алкоголізм. Затримка сечі та інше. **Спосіб застосування та дози.** По 1 таблетці 3 рази на добу. Тривалість застосування препарату 4 тижні. Рішення про більш тривале лікування повинен приймаати лікар. **Побічні реакції.** Сонливість, головний біль, сухість у роті, біль в животі, парестезія та інші.

Категорія відпуску. За рецептом. **Виробник.** Хенніг Арцнайміттель ГмбХ & Ко КГ. Лібігштрассе 1-2, 65439 Фльорсхайм-на-Майні, Німеччина.

За повною інформацією звертайтеся до інструкції з медичного застосування препарату Арлеверт® № 707 від 25.03.2020. Р.П. UA/14331/01/01.

Представництво «Берлін-Хемі/А. Менаріні Україна ГмБХ»

Адреса: Київ, вул. Березняківська, 29. Тел.: (044) 494 33 88.

Інформація про рецептурний лікарський засіб для спеціалістів охорони здоров'я.

UA_Arl-01-2020_V1_Poster. Затверджено 03.04.2020.



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 напряду 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(067) 325 10 26

ЗМІСТ



ЛЕКЦІЯ

Моногенні причини вторинної
артеріальної гіпертензії
(лекція)3



НОВИНИ

Pfizer поставить в Україну
додатково ще 10 млн доз
вакцини5

Епідеміологічний нагляд
і вакцинація — головні стратегії
в боротьбі з COVID-195

MO3 зареєструвало
корейську версію
вакцини AstraZeneca5

MO3 пропонує удосконалити
порядок реімбурсації ліків
за програмою медичних
гарантій5

За 9 місяців 2020 року
за медичну допомогу пацієнтам
при інсульті лікарні отримали
1 млрд 360 тис. грн6

КЛІНІЧНІ
ДОСЛІДЖЕННЯ

Особливості
гуморальної імунної відповіді
при коронавірусній хворобі
(COVID-19)7

МЕДИЧНІ
ФОРУМИ

Всесвітній день нирки 2021:
«Жити добре з хворобою нирок»8

ДОВІДНИК
ФАХІВЦЯ

Цукровий діабет 2-го типу
та серцево-судинні захворювання.
Частина II. Рекомендації
щодо лікування основних
серцево-судинних захворювань,
які перебігають у поєднанні
з цукровим діабетом12

Стандарти медичної допомоги
при діабеті — 202120

ІСТОРІЯ
МЕДИЦИНИ

Храмова медицина
Древней Греції16

МОНОГЕННІ ПРИЧИНИ ВТОРИННОЇ
АРТЕРІАЛЬНОЇ ГІПЕРТЕНЗІЇ
(ЛЕКЦІЯ)

Моногенна АГ може включати такі механізми: а) посилений транспорт Na^+ , викликаний впливом мінералокортикоїдів, включаючи синдроми явного надлишку мінералокортикоїдів, глюкокортикоїд-лікований альдостеронізм та вроджену гіперплазію надниркових залоз через дефіцит 11β -гідроксилази або 17α -гідроксилази; б) збільшення транспорту Na^+ , незалежного від рівня мінералокортикоїдів, включаючи синдроми Ліддла та Гордона [4].

Рекомендації щодо генетичного тестування при АГ були надані Європейським товариством гіпертензії [5]. У табл. 1 подані генетичні причини вторинної гіпертензії, що є рідкісними, але важливими, тому що виявлення причини може визначати специфічну медикаментозну терапію. Загальні особливості цих генетичних розладів полягають у тому, що вони, як правило, обумовлюють наявність гіпертензії в дітей, підлітків або осіб молодого віку, а також більшість моногенних розладів викликають підвищення АТ через збільшення реабсорбції натрію в ниркових каналцях. Вони зазвичай асоціюються зі зниженою концентрацією реніну в плазмі крові або активністю реніну в плазмі, що є нетиповим для молодих пацієнтів, а особливо для тих, хто приймає антигіпертензивні засоби (наприклад, блокатори ренін-ангіотензинової системи (РАС), блокатори кальцієвих каналів (БКК) або діуретики), які, як очікується, збільшують концентрацію реніну в плазмі крові або активність реніну в плазмі. Таким чином, виявлення зниженої концентрації реніну в плазмі крові або активності реніну в плазмі, особливо під час прийому блокаторів РАС, БКК або діуретиків, повинно викликати підозру на вторинну гіпертензію через стан, що супроводжується затримкою натрію та води в організмі людини. Важливо, що, зокрема, бета-блокатори, нестероїдні протизапальні препарати, альфа-метилдопа або клонідин пригнічують концентрацію реніну в плазмі крові або активність реніну в плазмі. Прийом цих препаратів слід припинити (якщо це клінічно можливо!) принаймні за 2 тижні до визначення концентрації реніну в плазмі крові або активності реніну в плазмі. Діагностика ґрунтується на плановому фізичному обстеженні, вимірі артеріального тиску та лабораторному аналізі реніну, альдостерону, кортизолу та калію. Генетичне тестування корисне для підтвердження діагнозу та диференціальної

СІРЕНКО Ю.М., д.м.н., професор

ДУ «ННЦ «Інститут кардіології імені академіка
М.Д. Стражеска» НАМН України», м. Київ, Україна

Багатофакторний характер регуляції артеріального тиску (АТ) ілюструється мозаїчною теорією артеріальної гіпертензії (АГ), запропонованою I. Page в 1960 р., яка стверджувала, що есенціальна гіпертензія — це не одне захворювання, а кілька різних захворювань із різним походженням та розвитком, які включають взаємодію між генетикою, навколишнім середовищем та адаптацією, нервові, механічні та гормональні порушення (1). У той же час були виявлені особливі моногенні форми АГ, спричинені специфічними шляхами, обумовленими порушеними рідкісними мутаціями в окремих генах, що призводить до раннього та тяжкого фенотипу АГ. На сьогодні відомо про не менше 37 генів, порушення функції яких чітко супроводжується порушенням регуляції АТ, що покращує наше розуміння як механізмів розвитку, так і лікування АГ (2). Генетичні причини вторинної гіпертензії, як правило, обумовлені порушенням одного гена (3). Відкриття генів, відповідальних за моногенні форми АГ, розкрило важливу роль нирок та надниркових залоз у регуляції рівня АТ. Більшість із цих синдромів обумовлені мутаціями, які призводять до посилення або втрати функції, які, зі свого боку, призводять до зміни вмісту мінералокортикоїдів, глюкокортикоїдів або активації симпатичних шляхів. Моногенні форми АГ часто призводять до тяжких форм гіпертензії, електролітних та гормональних порушень, супроводжуються резистентністю до препаратів, а також часто до більшого ризику серцево-судинних подій та передчасної смерті.

діагностики. При диференціальній діагностиці необхідно враховувати артеріальну гіпертензію на тлі паренхіматозної хвороби нирок, стеноз ниркової артерії, новоутворення надниркових залоз, гіпертиреоз, зловживання алкоголем та надмірне споживання дієтичної солі.

У Європейських рекомендаціях зазначено, що генетичне тестування повинно розглядатися в спеціалізованих

центрах (рівень доказів В, клас рекомендацій IIa) для пацієнтів, у яких є підозри на рідкісні моногенні причини вторинної гіпертензії, або для тих, хто має феохромоцитому. Рутинне генетичне тестування при гіпертензії не рекомендоване (рівень доказів С, клас рекомендацій III) [5].

Діагностичний алгоритм щодо виявлення специфічних моногенних форм АГ наведений на рис. 1.

Таблиця 1. Рідкісні генетичні причини вторинної гіпертензії (адаптовано з (5))

Стан	Фенотип	Механізм та ефекти
Синдром Ліддла	Гіпокаліємія, метаболічний алкалоз, низька активність реніну плазми або концентрація реніну плазми, низький рівень альдостерону плазми	Підвищена активність епітеліальних натрієвих каналів у ниркових каналцях: відповідають на лікування амilorидом
Синдром явного мінералокортикоїдного надлишку	Гіпокаліємія, метаболічний алкалоз, низька активність реніну плазми або концентрація реніну плазми, низький рівень альдостерону плазми	Зниження активності 2-го ізоензиму 11 β -дегідрогенази
Синдром Гордона	Гіпокаліємія, метаболічний алкалоз, низька активність реніну плазми або концентрація реніну плазми, низький рівень альдостерону плазми	Збільшена активність натрійхлорного котранспортера
Синдром Геллера	АГ, яка посилюється при вагітності, низька активність реніну плазми або концентрація реніну плазми, низький рівень альдостерону плазми	Агоністичний ефект прогестерону на мінералокортикоїдні рецептори
Глюкокортикоїд-лікована гіпертензія	Гіпокаліємія, метаболічний алкалоз, низька активність реніну плазми або концентрація реніну плазми, високий рівень альдостерону плазми	Химерні гени CYP 11 β 1 та CYP 11 β 2: відповідь на лікування глюкокортикоїдами

Сімейний гіперальдостеронізм 1-го типу або глюкокортикоїд-супресивна (лікована) гіперплазія є рідкісною формою спадкового захворювання з автосомно-домінантним типом передачі і характеризується станом, коли симптоми альдостеронізму зникають при застосуванні глюкокортикостероїдів у низьких дозах, наприклад дексаметазону. У хворих відзначають підвищену чутливість до альдостеронстимулюючої дії адренокортикотропного гормону. Показано, що причиною захворювання є аномальний ген, що виникає при нерівномірному розподілі хромосоми 8q, у результаті чого порушується порядок кодування альдостеронсинтази. В організмі це призводить до підвищення продукції альдостерону, а також конверсії кортизолу в гідроксид- і оксикортизол. Захворювання може бути діагностоване за допомогою молекулярно-генетичного аналізу, і при підвищенні доступності технологій у майбутньому тестування слід проводити всім хворим із сімейною формою первинного гіперальдостеронізму.

Для сімейного гіперальдостеронізму 2-го типу причинний ген ще не ідентифікований. Сімейний гіперальдостеронізм 2-го типу дуже складно відрізнити від спорадичного первинного альдостеронізму, за винятком наявності більшої кількості хворих на цю недугу в одній родині. Діагноз цього стану встановлюють після виключення інших сімейних форм первинного альдостеронізму [6].

Нещодавно описано сімейний гіперальдостеронізм 3-го типу, спричинений мутаціями гена *KCNJ5*, що кодує внутрішньовипрямлений калієвий канал *Kir3.4*. Описані мутації розташовані поблизу або всередині фільтра селективності каналу і відповідають за втрату іонної селективності, що призводить до надходження Na^+ , деполяризації мембранних клітин, відкриття залежних від напруження кальцієвих каналів, збільшення внутрішньоклітинної концентрації кальцію та вироблення альдостерону. У пацієнтів спостерігається виражена гіпокаліємія, АГ, що складно піддається лікуванню, та двостороння гіперплазія надниркових залоз. Здебільшого необхідна двобічна адреналектомія [4, 6].

Іншою формою спадкового первинного мінералокортицизму є так званий адреногенітальний синдром, або вроджена гіперплазія надниркової залози, що становить групу захворювань, для яких характерний дефект ензимів стероїдного синтезу. АГ виникає при дефіциті 11β - або 17α -гідроксилази, за наявності яких відзначають накопичення активних проміжних продуктів мінералокортикоїдного синтезу. Перший тип супроводжується вірилізацією, при цьому часто відзначають вроджені зміни статевих органів: у хлопчиків — макрогонітосомію, у дівчаток — урогенітальний синус або гіпертрофію клітора. Другий тип, навпаки, — затримкою розвитку статевих органів і вторинних статевих ознак (псевдогермафродитизм). АГ 1-го та 2-го ступенів спостерігається приблизно в 60 % випадків на момент встановлення діагнозу.

Як і при глюкокортикоїд-лікованій гіперплазії, так і при вродженій гіперплазії надниркових залоз цілями терапії є заміщення недостатньої секреції кортизолу та зменшення надмірної секреції андрогенів та мінералокортикоїдів. Лікування полягає в короткому введенні глюкокортикоїдів у вигляді гідрокортизону в дітей (10–

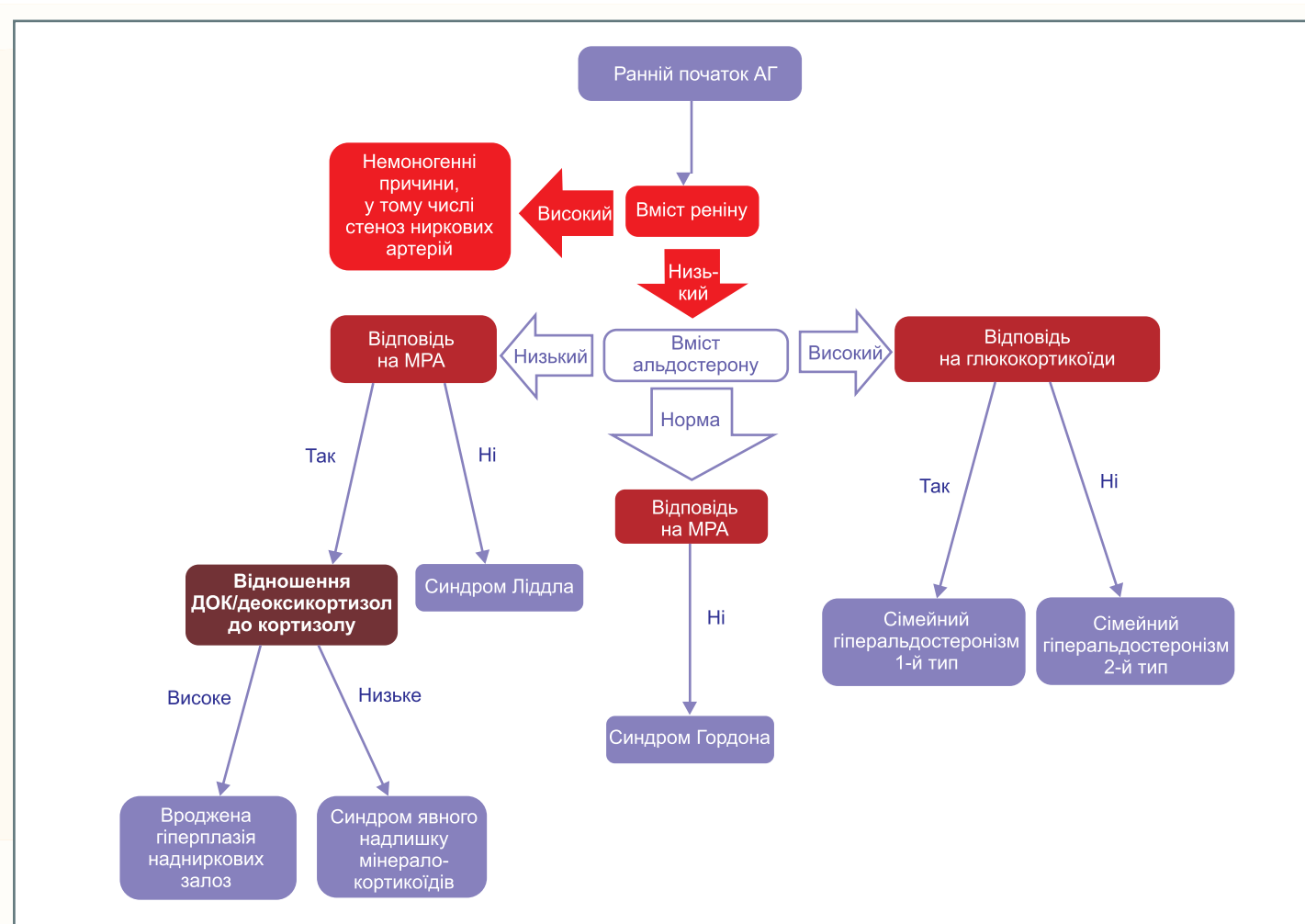


Рисунок 1. Алгоритм діагностики моногенної гіпертензії: ДОК — дезоксикортикостерон; МРА — антагоністи мінералокортикоїдних рецепторів (адаптовано з [4])

20 мг/м²/добу) у два-три прийоми та глюкокортикоїдів тривалої дії у вигляді преднізолону або дексаметазону (2,5–7,5 мг/добу та 0,25–0,5 мг/добу відповідно) у дорослих. Після початку адекватного лікування глюкокортикоїдами рівень дезоксикортикостерону та реніну зазвичай нормалізується, тоді як для контролю АГ можуть знадобитися додаткові антигіпертензивні препарати [7]. Амілорид є ефективним у боротьбі з гіпокаліємією, проте для контролю АГ не є таким потужним, як спіронолактон. Призначаються й інші стандартні антигіпертензивні засоби в комбінації.

Ще одним рідкісним захворюванням із цієї групи АГ є синдром Ліддла, описаний як спадкове захворювання з автосомно-домінантним типом успадкування в 1963 р. Це захворювання є однією з найбільш поширених так званих моногенних причин АГ. На сьогодні вважають, що захворювання є наслідком генетичного дефекту β - або γ -субодиниці натрієвого каналу епітелію, який призводить до активації каналу, підвищення реабсорбції натрію (підвищення АТ) й екскреції калію (гіпокаліємія). У хворих на фоні раннього розвитку АГ відзначають всі ознаки гіперпродукції мінералокортикоїдів, але рівень альдостерону залишається нормальним. У крові не виявляється підвищення ні однієї з відомих мінералокортикоїдактивних субстанцій. Призначення антагоністів або блокаторів синтезу альдостерону не призводить до зниження АТ. На сьогодні виявлено близько 30 різних гетерозиготних мутацій, що викликають синдром Ліддла, що трапляються як у сімейних, так і в спорадичних випадках: у літературі повідомляється про близько 100 сімейних або спорадичних випадків.

Діагноз синдрому Ліддла базується на клінічній підозрі з урахуванням описаних ознак та симптомів; однак добра реакція на 4-тижневе лікування тріамтереном (100 мг/добу) або амілоридом (10 мг/добу) для корекції гіпокаліємії та гіпертонії

є наріжним каменем. Найбільш точним інструментом для ідентифікації синдрому Ліддла є генетичне дослідження з прямим секвенуванням залучених генів та знаходження відомої мутації [4, 8].

Синдром Ліддла асоціюється з підвищеним ризиком серцево-судинних подій (передчасний інсульт, інфаркт міокарда, раптова смерть), пов'язаних не тільки з неправильно діагностованою та недо лікованою АГ, але також із дисфункцією ендотелію. Тому синдром Ліддла слід підозрювати у всіх пацієнтів із гіпертонічною хворобою на ранніх стадіях незалежно від вмісту калію, навіть за відсутності сімейного анамнезу, оскільки можуть виникати мутації *de novo*.

Спостереження показали, що застосування діуретиків, які пригнічують реабсорбцію натрію в дистальних каналцях (амілорид, тріамтерен), може нормалізувати як АТ, так і гіпокаліємію. Так само можна розглядати призначення й інших стандартних антигіпертензивних засобів у комбінації.

Gordon та Hodsman у 1964 р. повідомили про випадок АГ та тяжкої гіперкаліємії зі спадковим характерним фенотипом, метаболічним ацидозом, симптомами періодичного паралічу (через підвищений рівень калію) та зі збереженою функцією нирок. Псевдогіпоальдостеронізм 2-го типу, або синдром Гордона — рідкісна сімейна моногенна форма гіпертонії з автосомно-домінантною ознакою (хоча нещодавно він був описаний із рецесивним успадкуванням). Вона характеризується головним чином характерною ознакою тяжкої гіперкаліємії (досягає 8–9 ммоль/л), що відрізняє синдром Гордона від усіх інших рідкісних синдромних моногенних форм гіпертензії з низьким вмістом реніну. Виділяють три типи синдрому Гордона: тип А — автосомно-домінантний, що впливає на сімейство серинтреонінкіназ WNK (WNK1 та WNK4). Тип В обумовлений мутацією гена WNK4 на хромосомі 17q21.2 із втраченою функцією, тоді як тип С є результа-

том мутації гена WNK1 на хромосомі 12p12.3 із посиленням функції [4]. Пацієнти із синдромом Гордона реагують на агресивне дієтичне обмеження солі або невеликі дози тіазидних діуретиків, що передбачає активацію чутливого до тіазидів котранспортера Na/Cl у дистальному нефроні.

Синдром Геллера, що також називають конститутивною активацією мінералокортикоїдного рецептора, є результатом мутації посилення функції хромосоми 4q31. Синдром Геллера має автосомно-домінантний характер успадкування. Ця мутація всередині рецептора мінералокортикоїдів змушує його залишатися конститутивно активним через зміни на ділянках рецепторів, що призводять до зміни специфічності до стероїдних гормонів. Стероїдні гормони, включаючи прогестерон, згодом діють як агоністи мінералокортикоїдного рецептора на відміну від їх нормального антагонізму. АГ починається до 20 років. Важливо розпізнати цю патологію в підлітковому віці, оскільки вагітність може сильно посилити АГ через підвищений вміст прогестерону. Це спричиняє активацію мінералокортикоїдних рецепторів, пригнічується вміст як альдостерону, так і реніну. У таких хворих рівень калію є нормальним. Чіткий діагноз можна встановити за допомогою генетичного тестування на генні мутації в мінералокортикоїдних рецепторах. Лікування не схоже на багато інших причин моногенної гіпертензії, оскільки спіронолактон протипоказаний і погіршить захворювання. Основою лікування під час вагітності є виношування плода. Оптимальне лікування невагітних жінок та чоловіків є недостатньо визначеним [4].

Конфлікт інтересів. Автор заявляє про відсутність конфлікту інтересів та власної фінансової зацікавленості при підготовці даної статті.

Список літератури
знаходиться в редакції ■



PFIZER ПОСТАВИТЬ В УКРАЇНУ ДОДАТКОВО ЩЕ 10 млн ДОЗ ВАКЦИНИ

Міністр охорони здоров'я України Максим Степанов заявив, що нашої країні вдалось законтрактувати 10 додаткових мільйонів доз вакцини проти коронавірусу від американської компанії Pfizer. В укладеному раніше контракті йшлося про 10 млн доз вакцини, які американська фармкомпанія поставить в Україну в 2021 році. Новий контракт передбачає поставку ще 10 млн доз. Таким чином, Pfizer за прямим договором поставить в Україну не менше 20 млн доз своєї вакцини.

Контракт було підписано в ніч з 30 квітня на 1 травня. За умовами договору, до кінця 2021 року в Україну на-

дійдуть 20 млн 1150 доз вакцини проти коронавірусної інфекції виробництва Pfizer/BioNTech. Вартість контракту досі не розголошують. Раніше стало відомо, що контракт з Pfizer все ж не є прямим — він укладений через агентство Crown Agents, яке займається логістикою поставок та отримує за свої послуги не менше 1 % від вартості контракту.

Згідно з умовами контракту, перші 500 тисяч доз вакцини надійдуть в Україну у травні — червні, 4,5 млн доз будуть поставлені до кінця третього кварталу, ще 15 млн — в четвертому кварталі 2021 року. ■

ЕПІДЕМІОЛОГІЧНИЙ НАГЛЯД І ВАКЦИНАЦІЯ — ГОЛОВНІ СТРАТЕГІЇ В БОРЬБІ З COVID-19

Епідеміологічний нагляд і вакцинація — головні стратегії в боротьбі з COVID-19. Про це повідомила професор Наталія Виноград, головний спеціаліст МОЗ за спеціальністю «Епідеміологія».

«Сьогодні ми маємо дві дуже серйозні стратегії, які використовує кожна держава в боротьбі з COVID-19. По-перше, це організація епідемічного нагляду. Друга технологія, ми про це зараз найбільше говоримо, — це вакцинація», — зазначила вона.

Базовою стратегією професор вважає епідемічний нагляд, для якого мають бути розроблені заходи контролювання та регулювання. Доступність інформації та контроль виконання рекомендованого обсягу завдань — важливі складові цього процесу. Професор зауважила, що в багатьох державах для відстежування контактів з інфікованими особами успішно задіяні IT-технології. Це дає можливість раннього виявлення зараження коронавірусною інфекцією.

«Ця складова є важливою і для прогнозування, і для реагування, і для розуміння ситуації. І її потрібно більш широко впроваджувати в Україні», — вважає епідеміолог.



Говорячи про вакцинацію, Наталія Виноград зазначила, що у світі розроблено три підходи до кампанії: вакцинація груп високого ризику зараження та ризику летального завершення хвороби, вакцинація найбільш соціально активних груп населення (це люди працездатного віку, з охопленням до 60 %) та масова вакцинація. Масову вакцинацію проти COVID-19 на сьогодні розпочали тільки три країни.

«Кожна особа відповідає за своє здоров'я і повинна захищати себе шляхом дотримання рекомендованих заходів», — нагадала, підсумовуючи, професор і наголосила на важливості індивідуального захисту. ■

МОЗ ЗАРЕЄСТРУВАЛО КОРЕЙСКУ ВЕРСІЮ ВАКЦИНИ ASTRAZENESCA

МОЗ України схвалило використання вакцини проти коронавірусу AstraZeneca виробництва Південної Кореї. Цей препарат має найближчим часом надійти в Україну від COVAX.

Міжнародна програма COVAX, що заснована під егідою WHO та має на меті забезпечити рівний доступ до вакцин від коронавірусу всіх країн світу, планує поставити в Україну першу партію вакцини AstraZeneca-SKBio, яку виробляє Південна Корея за ліцензією британської компанії.

Перша поставка налічуватиме 367 тисяч доз препарату та використовуватиметься для проведення масової вакцинації українців проти коронавірусу. Для того, щоб вакцина могла якнайшвидше надійти

до медзакладів, МОЗ заздалегідь схвалило цей препарат в Україні для екстреного медичного використання. Вакцина не потрапить у вільний продаж до аптек, її можна буде отримати лише в порядку черги від держави.

Про підписання наказу про реєстрацію препарату повідомив міністр охорони здоров'я України Максим Степанов під час ефіру на каналі «1 + 1». Він додав, що поставка очікується 22 квітня.

За словами Степанова, ця партія вакцин буде використовуватись для проведення вакцинації тих осіб, які вже отримали першу дозу вакцини Covishield, а залишки підуть на вакцинацію першою дозою тих, хто ще не встиг отримати щеплення. ■

МОЗ ПРОПОНУЄ УДОСКОНАЛИТИ ПОРЯДОК РЕІМБУРСАЦІЇ ЛІКІВ ЗА ПРОГРАМОЮ МЕДИЧНИХ ГАРАНТІЙ

Міністерство охорони здоров'я надало для обговорення проєкт змін до порядку реімбурсації ліків у рамках програми медичних гарантій.

На офіційному сайті Міністерства охорони здоров'я для громадського обговорення опубліковано проєкт постанови Кабінету Міністрів України «Про реімбурсацію лікарських засобів за програмою державних гарантій медичного обслуговування населення».

Метою проєкту є забезпечення пацієнтів лікарськими засобами, в тому числі препаратами інсуліну, за рахунок коштів державного бюджету України в рамках програми медичних гарантій.

Згідно з програмою державних гарантій медичного обслуговування населення, буде відшкодовуватись вартість таких лікарських засобів:

- ➔ препарати для лікування серцево-судинних захворювань включно з первинною та вторинною профілактикою інфарктів та інсультів, цукрового діабету II типу та бронхіальної астми (група А);
- ➔ для лікування в амбулаторних умовах цукрового діабету (група В);
- ➔ для лікування в амбулаторних умовах нецукрового діабету (група С);
- ➔ для лікування в амбулаторних умовах розладів психіки та поведінки, епілепсії (група D).

Проєкт пропонує затвердити:

- ➔ порядок реімбурсації, що застосовується для лікарських засобів за програмою державних гарантій медичного обслуговування населення, — з 1 липня 2021 року;
- ➔ порядок розрахунку граничних оптово-відпускних цін, що застосовується для розрахунку граничних оптово-відпускних цін на лікарські засоби, які підлягають реімбурсації за програмою державних гарантій медичного обслуговування населення, — з дати набрання чинності цією постановою;
- ➔ зміни до типової форми договору про реімбурсацію, затвердженої постановою Кабінету Міністрів України від 27 лютого 2019 р. № 136.

В документі також пропонується:

- ➔ встановити перехідні норми для забезпечення прав і інтересів пацієнтів та суб'єктів господарювання, що провадять господарську діяльність на підставі ліцензії на провадження господарської діяльності з роздрібною торгівлі лікарськими засобами;
- ➔ внести зміни до нормативно-правових актів, пов'язаних з реімбурсацією лікарських засобів за програмою медичних гарантій;
- ➔ визнати такими, що втратили чинність, нормативно-правові акти, зокрема постанови Кабінету Міністрів України від 5 березня 2014 року № 73 «Питання

реалізації пілотного проєкту щодо запровадження державного регулювання цін на препарати інсуліну», від 23 березня 2016 року № 239 «Деякі питання відшко-

дування вартості препаратів інсуліну», від 17 березня 2017 року № 152 «Про забезпечення доступності лікарських засобів» тощо.

Також проєкт передбачає:

- ➔ відшкодування вартості препаратів інсуліну, що відпущені

до 30 червня 2021 року за рецептами, виписаними на паперових рецептурних бланках, здійснюється за рахунок залишків субвенції з державного бюджету місцевим бюджетам на здійснення підтримки окремих закладів і заходів у системі охорони здоров'я;

➔ до 19 травня — це строк формування та оприлюднення реєстру граничних оптово-відпускних цін на лікарські засоби, які підлягають реімбурсації за програмою державних гарантій медичного обслуговування населення станом на 1 липня 2021 року. Чергове щорічне оновлення зазначеного реєстру в липні 2021 року не проводиться;

➔ червень 2021 року — строк формування і оприлюднення реєстру лікарських засобів, які підлягають реімбурсації за програмою державних гарантій медичного обслуговування населення станом на 1 липня 2021 року, а 1 липня — крайній термін уведення його в дію. Чергове щорічне оновлення зазначеного реєстру в серпні 2021 року не проводиться;

➔ до 30 червня аптеки та аптечні пункти, що здійснюють реімбурсацію відповідно до порядку реімбурсації, мають завершити реалізацію препаратів інсуліну, відшкодування вартості яких здійснювалося відповідно до порядку відшкодування вартості препаратів інсуліну, затвердженого постановою Кабінету Міністрів України від 23 березня 2016 р. № 239, та які були закуплені до 30 червня 2021 року, відповідно до цін, сум доплат і переліку категорій хворих на діабет, що застосовувалися станом на 30 червня 2021 року;

➔ сформований до 19 травня 2021 року реєстр граничних оптово-відпускних цін на лікарські засоби, які підлягають реімбурсації, доповнюється лікарськими засобами, реімбурсація яких за програмою державних гарантій медичного обслуговування населення розпочинається з 1 жовтня 2021 року та оприлюднюється до 20 серпня 2021 року;

➔ чинний з 1 липня 2021 року реєстр лікарських засобів, які підлягають реімбурсації, доповнюється лікарськими засобами, реімбурсація яких за програмою державних гарантій медичного обслуговування населення вводиться в дію 1 жовтня 2021 року, після його оприлюднення у вересні 2021 року. ■

ЗА 9 МІСЯЦІВ 2020 РОКУ ЗА МЕДИЧНУ ДОПОМОГУ ПАЦІЄНТАМ ПРИ ІНСУЛЬТІ ЛІКАРНІ ОТРИМАЛИ 1 млрд 360 тис. ГРН

15 квітня 2021 року в Києві відбулась пресконференція «Надання допомоги при інсульті за Програмою медичних гарантій: виклики та досягнення», де обговорили перші підсумки роботи Програми медичних гарантій у частині допомоги пацієнтам з гострим мозковим інсультом.

З квітня 2020 року надання медичної допомоги при гострому мозковому інсульті входить у Програму медичних гарантій та оплачується Національною службою здоров'я України (НСЗУ), тобто є безкоштовним для пацієнтів.

Договори на надання пакета послуг при інсульті у 2020 році підписали 192 медичних заклади по всій країні — це ті лікарні, що відповідають вимогам Міністерства охорони здоров'я (МОЗ) і Національної служби здоров'я України для надання пакета медичної допомоги при інсульті. Це, зокрема, цілодобовий доступ до комп'ютерної томографії (КТ) і магнітно-резонансної томографії (МРТ), цілодобова доступність невролога/нейрохірурга й анестезіолога, відділення інтенсивної терапії, лабораторії, а також постійний доступ до кисню.

За наказом МОЗ усіх пацієнтів з ознаками інсульту повинні доставляти в лікарні, які підписали договір із НСЗУ, для надання пакета допомоги при гострому мозковому інсульті. У першу годину після доправлення в лікарню пацієнту з підозрою на інсульт повинні зробити КТ або МРТ для встановлення діагнозу.

Програма медичних гарантій у частині допомоги пацієнтам з гострим мозковим інсультом покриває все необхідне лікування, діагностику й реабілітацію в гострому періоді, а також проведення тромболітизму — введення спеціального лікарського засобу (тромболітика), який розчиняє тромб у мозку. На сьогодні це найбільш ефективний метод лікування ішемічного інсульту.

Сергій Московко, завідувач кафедри нервових хвороб Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова, куратор обласного інсультного центру, національний координатор «Ініціативи Angels» в Україні, президент ГО «Українське товариство інсультної медицини»:

«Ми оцінюємо результати першого року роботи Програми медичних гарантій у частині допомоги пацієнтам з гострим мозковим інсультом позитивно: нам вдалось почати реформування та виявити помилки, однак попереду ще дуже багато роботи. Ми вже побачили покращення в маршруті пацієнта, доправлення хворих до спеціалізованих лікарень і надання правильної діагностики. Вчасна кваліфікована медична допомога — це критично важливо, і це перший крок до якісного лікування інсульту. Немає нічого важчого, ніж початок, і ми якраз на початку процесу створення всеохоплюючої допомоги пацієнтам з інсультом в Україні».



Ірина Садов'як, перша заступниця міністра охорони здоров'я України:

«МОЗ посилено працювало в напрямку покращення надання медичної допомоги пацієнтам з інсультом. Ми вважаємо, що у 2020 році було зроблено ряд важливих кроків для цього, зокрема і впровадження Програми медичних гарантій у частині допомоги пацієнтам з гострим мозковим інсультом. Упродовж року ми збільшили тариф і підходи до оплати лікарням, які лікують пацієнтів з інсультом. МОЗ видало наказ, який зобов'язує здійснювати правильну транспортизацію пацієнтів екстреною медичною допомогою. Уже сьогодні можемо сказати, що завдяки цим крокам смертність від інсульту в закладах, які за контрактувалися із НСЗУ та відповідали усім вимогам, зменшилась. У 2021 році плануємо збільшити вимоги до лікарень, які хочуть надавати допомогу пацієнтам з інсультом. Зараз ми готуємо положення про інсультні центри та інсультні блоки, де будуть чітко викладені вимоги та функції різних відділень».

Олександр Данилюк, керівник експертної групи з питань розвитку екстреної допомоги Директорату медичного забезпечення МОЗ України:

«Перебудова маршрутів госпіталізації пацієнтів з гострим мозковим інсультом відбувається не бездоганно. Система надання допомоги при гострому мозковому інсульті працювала за одними правилами, зараз ці правила змінилися. Для того, аби вона почала працювати ідеально, потрібен час для навчання персоналу, зміна підходів до тактики лікування та до маршруту пацієнта. Станом на лютий 2021 року понад 70 % пацієнтів з інсультом доставляють до спеціалізованих лікарень, які відповідають усім вимогам. Також НСЗУ у 2021 році ввело фінансові винагороди для екстреної медичної допомоги, аби стимулювати персонал виконувати затверджений МОЗ маршрут пацієнта».

За 2020 рік в Україні сталося близько 125 тисяч інсультів. Більшість пацієнтів доставили в спеціалізовані лікарні з інсультними відділеннями.

За даними Національної служби здоров'я України, за 9 місяців 2020 року за надання допомоги пацієнтам з інсультом законтрактованим лікарням перерахували 1 мільярд 360 мільйонів гривень. На 2021 рік для оплати медичної допомоги при інсульті запланували 2 мільярди 570 мільйонів гривень.

Оксана Сухорукова, директорка департаменту моніторингу НСЗУ:

«За даними електронної системи моніторингу, за 9 місяців 2020 року сталося 81 тис. випадків інсульту. Пацієнтів з підозрою на інсульт відвезли в 730 медичних закладів. Але більшість пацієнтів — більше ніж 64 тис. випадків — доправили в спеціалізовані лікарні, законтрактовані з НСЗУ. Лікарняна смертність від інсульту зменшилась на 6,2 % — саме завдяки тому, що більшість хворих отримували медичну допомогу в спеціалізованих медичних закладах. 90 % пацієнтів зробили комп'ютерну томографію, тромболізис провели 5,7 % пацієнтів з ішемічним інсультом. Лише 53 % пацієнтів отримали реабілітацію у гострому періоді. У 2021 році 259 медичних закладів подали заявки на укладання договорів про надання медичної допомоги при гострому мозковому інсульті, однак не всі вони будуть законтрактовані. За попередніми даними, 34 лікарні із цього списку не відповідають навіть базовим вимогам щодо медичного персоналу та лікарів: їдется про неврологів і нейрохірургів, яких не вистачає в закладах».

Дмитро Самофалов, директор Південного міжрегіонального департаменту НСЗУ:

«Якщо пацієнтам з інсультом не було проведено КТ чи МРТ на етапі діагностики, то вони не потрапляють до пакета надання медичної допомоги. Тобто НСЗУ не відшкодовує вартість лікування таких пацієнтів. Ми також не укладаємо договори з лікарнями, де немає потрібного обладнання, достатньої кількості лікарів і медичного персоналу, які пройшли навчання й можуть надавати кваліфіковану допомогу.

Хочу звернутись до пацієнтів і родичів пацієнтів: уся діагностика та лікарські засоби, які передбачені протоколом лікування інсульту, мають надаватись без-

коштовно. Якщо в лікарнях, які підписали договір з НСЗУ, виписують рецепти на додаткові препарати або вимагають покупки медикаментів, звертайтеся за номером 1677 і повідомте НСЗУ про це. На жаль, ми досі фіксуємо такі випадки, а цього бути не повинно».

Дмитро Лебединець, керівник Інсультного центру клінічної лікарні «Феофанія» ДУС, м. Київ, член робочих груп МОЗ і НСЗУ з питань інсульту, співзасновник і член правління ГО «Українське товариство інсультної медицини»:

«Якщо у 2019 році в Україні було 128–130 тисяч госпіталізованих інсультів, то у 2020 році цей показник становить близько 125 тисяч випадків. Також за рік на понад один відсоток збільшилась госпітальна летальність від інсульту — з 18,6 % до 19,8 %. Однак у законтрактованих з НСЗУ медичних закладах госпітальна летальність становить близько 12 %. Є і проблеми, як-от нестача медичного персоналу та лікарів для надання допомоги пацієнтам з інсультом. Грошей, які виділяє НСЗУ, вистачає на все потрібне лікування, але є проблема із фінансуванням для залучення лікарів, медичних сестер і вузьких спеціалістів. Бо інсульт — нозологія, для лікування якої потрібна найбільша кількість персоналу. Це питання, над яким будемо працювати».

Наталія Скиба, маркетинг-менеджер компанії «Берінгер Інгельхайм»:

«Компанія «Берінгер Інгельхайм» як соціально відповідальний бізнес допомагає долати виклики, які пов'язані з інсультом. Наша мета — сприяти зниженню рівня смертності та інвалідизації після інсульту, щоб люди після перенесеного інсульту зберегли свою працездатність і могли жити повноцінним життям. Адже за кожним випадком стоїть чиєсь життя. Ми підтримуємо освітні кампанії, спрямовані на пацієнтів, аби вони вчасно звертались по допомогу. Компанія допомагає організовувати симуляційні тренінги для лікарів-неврологів, які реалізовували в Полтаві на базі тренінгового центру обласної клінічної лікарні ім. М.В. Скліфосовського. Зараз, з огляду на пандемію COVID-19, ми створили онлайн-платформу для навчання лікарів, де кожен медичний працівник може підвищити свої знання завдяки відеоматеріалам. Це все потрібно для того, аби вчасно й правильно надавати медичну допомогу пацієнтам з інсультом на всіх ланках».

Інсульт залишається основною причиною інвалідності й однією з головних причин смерті населення. Вживаність та успішна реабілітація пацієнта залежать від того, як швидко йому буде надана кваліфікована медична допомога. Зробити це потрібно в перші 4,5 години після інсульту. За одну хвилину інсульту в мозку відмирають близько 2 мільйонів нейронів.

Основними симптомами інсульту є асиметрія обличчя, порушення мовлення, а також слабкість або оніміння в правій чи лівій частині тіла й кінцівках. При появі ознак інсульту слід телефонувати в екстрену медичну допомогу за номером 103. ■

ОСОБЛИВОСТІ ГУМОРАЛЬНОЇ ІМУННОЇ ВІДПОВІДІ ПРИ КОРОНАВІРУСНІЙ ХВОРОБІ (COVID-19)

ЗІНЧУК О.М.¹, ПЕТРУХ А.В.², ГРИНЧИШИН Н.І.², ШВАЄВСЬКА К.К.²¹ Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, м. Львів, Україна² Діагностичний центр «MeDICS», м. Львів, Україна

ВСТУП

Характер гуморальної імунної відповіді при коронавірусній хворобі (COVID-19) становить неабиякий інтерес для дослідників з огляду на важливість індикації рівня антитіл до SARS-CoV-2 з метою проведення специфічної лабораторної діагностики. Триває вивчення інформативності різних методів дослідження та тест-систем і доцільності їх застосування. Важливим є вивчення протективного значення гуморального імунітету і тривалості його напруженості для запобігання повторним випадкам хвороби.

Після зараження SARS-CoV-2 у більшості пацієнтів протягом 1–3 тижнів виявляються сироваткові антитіла до рецепторв'язуючого домену шипоподібного білка вірусу [1–4]. Синтезуються імуноглобуліни (Ig) різних класів — М, А та G. За даними метааналізу, у якому оцінювалась чутливість тест-систем при дослідженні сироваток крові пацієнтів після перенесеного COVID-19 за часом з моменту появи симптомів, IgM на першому тижні хвороби виявлений у 23 % осіб, на другому — у 58 % і на третьому — у 75 %. Відповідно IgG виявлений у 30, 66 та 88 % пацієнтів. Водночас чутливість тест-систем за визначенням комбінації IgM/IgG на першому тижні становила 30,1 %, на другому — 72,2 % і на третьому — 91,4 % [2].

Активність синтезу протикоронавірусних антитіл прямо пропорційна інтенсивності інфекційного процесу, а тому в тяжких випадках хвороби антитілоутворення знаходиться на вищому рівні і антитіла визначаються в сироватці крові довше, тоді як у легких випадках і при безсимптомному перебігу інфекційного процесу антитіла до SARS-CoV-2 частіше мають мінімальний рівень або взагалі не визначаються [1, 5, 6]. Рівень протикоронавірусних антитіл зазвичай знижується протягом декількох місяців після зараження, і нейтралізуюча активність антитіл після симптоматичних випадків COVID-19 у більшості пацієнтів зберігається протягом 6–8 місяців [7–15]. Окрім тяжкості хвороби, тривалість гуморального імунітету, ймовірно, залежить від початкового рівня антитіл [16].

За даними Центрів з контролю і профілактики захворювань США (Centers for Disease Control and Prevention — CDC), особливістю COVID-19 є те, що після початку захворювання IgM та IgG можуть виявлятися в сироватці крові майже одночасно, і виявлення IgM без IgG є рідкістю [1]. Описані випадки, коли сероконверсія антитіл IgG наставала раніше, ніж IgM [11, 17], а тому більшість дослідників рекомендують використовувати тест-системи для визначення протикоронавірусних антитіл тільки класу IgG або загальних антитіл і не проводити детекцію окремо антитіл класу IgM та IgA, що підвищує чутливість, специфічність і загальну точність дослідження [1, 18].

Серологічне дослідження не можна застосовувати як єдиний діагностичний ме-

тод у разі гострої інфекції SARS-CoV-2. Тим паче що основним методом специфічного лабораторного підтвердження COVID-19 є метод полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР), чутливість і специфічність якого є порівняно високими, особливо в перший тиждень хвороби. Крім того, застосування ПЛР дозволяє не тільки верифікувати діагноз, але й оцінити пацієнта як потенційне джерело збудника [19].

Товариство інфекційних хвороб Америки рекомендує проводити серологічне дослідження у таких випадках [18]:

➔ оцінювання пацієнтів із високою клінічною підозрою на COVID-19, коли результати ПЛР негативні та пройшло щонайменше 2 тижні від початку хвороби;

➔ виявлення запального мультисистемного синдрому в дітей;

➔ сероепідеміологічні дослідження.

Оскільки у частки інфікованих SARS-CoV-2 осіб антитіла починають з'являтися в кінці першого тижня хвороби (23–63 % залежно від тест-системи), то у разі негативного результату ПЛР дослідження в імуноферментному аналізі (ІФА) в кінці першого тижня може бути інформативним, якщо буде виявлений діагностичний титр антитіл [18].

ВООЗ рекомендує досліджувати парні сироватки в пацієнтів із чіткою клінікою COVID-19, коли результат ПЛР негативний. У цих випадках доцільно перший забір крові проводити в активній фазі, а другий — через 2–4 тижні [19]. CDC рекомендує індикацію рівня антитіл у сироватці крові як допоміжний метод діагностики COVID-19 у пацієнтів, які пізно звертаються за медичною допомогою (через 9–14 днів від початку хвороби), або в осіб, які звертаються з пізніми ускладненнями, характерними для коронавірусної хвороби [1].

Дослідження рівня сироваткових антитіл до SARS-CoV-2 доцільно проводити також і для визначення кола реконвалесцентів із високим рівнем антитіл з метою виробництва гіперімунної плазми для лікування тяжких форм COVID-19 [1].

Деякі тести можуть виявляти перехресну реактивність з іншими коронавірусами, які давно відомі як збудники гострої респіраторної вірусної інфекції, що може бути причиною хибнопозитивних результатів, а тому для серологічних досліджень необхідно використовувати тільки тест-системи з високою специфічністю (не менше 99,5 %) [1, 18]. За умов високої поширеності інфікування населення SARS-CoV-2 прогнозована цінність позитивного результату дослідження антитіл зростає, тобто більш імовірно, що пацієнти, в яких виявлено діагностичний рівень антитіл, справді є серопозитивними до SARS-CoV-2. І навпаки, за підрахунками спеціалістів CDC, у популяціях із низьким рівнем інфікування населення COVID-19 прогнозована цінність позитивного результату різко знижується (при інфікуванні популяції 5 % тест-система з чутливістю 90 % та специфічністю 95 %

продемонструє хибнопозитивні результати в половині випадків) [1]. Тобто при проведенні серологічних досліджень необхідно враховувати, що чим вища інфікованість населення регіону SARS-CoV-2, тим вищий відсоток хибнонегативних результатів, і чим нижча інфікованість, тим вищий відсоток хибнопозитивних результатів [1, 18].

Сьогодні вчені всіх країн проводять наукові дослідження, щоб з'ясувати, чи має позитивний рівень антитіл до SARS-CoV-2 після перенесеної хвороби протективне значення для запобігання повторному інфікуванню. Загальноживані ІФА тест-системи встановлюють лише наявність і титр зв'язуючих антитіл і не оцінюють нейтралізуючу здатність цих антитіл. Ефективна гуморальна відповідь залежить не тільки (або не стільки) від титру протикоронавірусних антитіл, але й від їх афінитету. У листопаді 2020 року Управління з санітарного нагляду за якістю харчових продуктів та медикаментів (США) затвердило першу тест-систему для визначення нейтралізуючої здатності антитіл проти SARS-CoV-2, що дозволить точніше визначати імунний статус перехворілих [20]. Крім того, стійкість і тривалість імунітету залежить не тільки від гуморальної, але й від клітинної ланки імунітету, методи оцінки якої є набагато складнішими і практично не застосовуються у клінічній практиці [1, 7].

Поки не будуть встановлені стійкість і тривалість імунітету до COVID-19, не можна вважати, що особи, які мають позитивний рівень антитіл до SARS-CoV-2, захищені від повторної хвороби [19]. Рівень антитіл не може бути критерієм для групування осіб за імунним статусом у приміщеннях або на робочих місцях, а тим більше бути підставою для припинення дотримання соціальної дистанції або невикористання засобів індивідуального захисту [1]. За даними МОЗ України, станом на першу декаду лютого 2021 року в Україні зареєстровано 600 випадків повторного захворювання на COVID-19, що виникли через 3–6 місяців після первинної хвороби [21].



Мета дослідження:

з'ясувати динаміку імуноглобулінів класу IgG до SARS-CoV-2 після інфікування.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Проаналізовані дані наукової літератури за останні 12 місяців щодо особливостей гуморального імунітету при коронавірусній хворобі. Досліджено концентрацію імуноглобулінів класу IgG до SARS-CoV-2 у 65 осіб, яким було проведене лабораторне дослідження в діагностичному центрі «MeDICS» у 2020 році і в яких був виявлений діагностичний рівень специфічних антитіл. Серед обстежених було 26 чоловіків (40 %) і 39 жінок (60 %). Середній вік становив 38,90 ± 1,49 року. Мінімальний вік становив 21 рік, а максимальний — 69 років. Тільки в 13 осіб із 65 (20 %) обстеженню передувала симптоматика гострої респіраторної хвороби. Обстеження таких пацієнтів проводилося після завершення періоду ізоляції. У решти 52 обстежених (80 %) обстеження проводилося з огляду на контакт із хворим на COVID-19, що відбувся за 10–21 день до обстеження.

Залежно від величини коефіцієнта серопозитивності (КС) при первинному дослідженні всі обстежені були розділені на групи: I група — КС 1,1–3, II група — КС 3,1–5, III група — КС 5,1–7 і IV група — КС > 7.

Специфічна лабораторна діагностика проводилася за допомогою тест-системи ІФА вітчизняного виробництва для якісного та напівкількісного визначення антитіл класу IgG до SARS-CoV-2 фірми Vitrotest® SARS-CoV-2 IgG. Дослідження проводилися за допомогою імуноферментного аналізатора BioTek Elx800TS (Китай).

Статистичну обробку й аналіз отриманих даних проводили з використанням загальноприйнятих методів варіаційної статистики. Використовували пакет програм Statistica for Windows 8.0 (Statsoft, США). Дані наводилися як середнє арифметичне $M \pm m$ (стандартна похибка). Відмінності відносних величин аналізували за допомогою двостороннього критерію Фішера.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ОБГОВОРЕННЯ

При первинному дослідженні 65 пацієнтів КС у межах 1,1–3 виявлено в 5 осіб (7,7 %), у межах 3,1–5 — у 2 (3,1 %), у межах 5,1–7 — у 2 (3,1 %) і більше 7 — у 56 осіб (86,1 %) (табл. 1). Тобто у переважної більшості обстежених (86,1 %) виявлено високий рівень протикоронавірусних антитіл, що виходив за межі кількісної індикації. Нами не виявлено статистично вагомої відмінності рівня IgG до SARS-CoV-2 серед хворих ($n = 13$) та осіб із безсимптомним перебігом інфекційного процесу ($n = 52$).

Повторне обстеження рівня протикоронавірусних антитіл проведене в середньому через 3 місяці ($2,98 \pm 0,11$ міс.). Встановлено, що серед 65 обстежених через 3 місяці в 8 осіб (12,2 %) не виявлено протикоронавірусних антитіл у сироватці крові (КС < 1). У решти обстежених КС у межах 1,1–3 виявлено в 9 осіб (13,9 %), у межах 3,1–5 — у 9 (13,9 %), у межах 5,1–7 — у жодного і більше 7 — у 39 осіб (60 %).

Таким чином, із 65 обстежених пацієнтів через 3 місяці в 39 осіб (60 %) виявлено високий захисний рівень антитіл (КС > 7). При цьому найчастіше високий КС через 3 місяці зустрічався саме в тих обстежених, у яких при первинному дослідженні виявлений високий рівень IgG до SARS-CoV-2 (КС > 7). Так, якщо у IV групі ($n = 56$) через 3 місяці КС > 7 відзначався у 66,1 % обстежених, то у I групі ($n = 5$) через 3 місяці КС > 7 був у 0 % ($p < 0,001$).

У подальших планах — дослідження рівня IgG до SARS-CoV-2 через 6 і 12 місяців після первинного інфікування, що дозволить повніше оцінити тривалість гуморального імунітету при коронавірусній хворобі (COVID-19).

ВИСНОВКИ

1. Через 3 місяці після первинного дослідження сироватки крові в ІФА високий рівень IgG до SARS-CoV-2 (КС > 7) спостерігається у 60 % обстежених.

2. Вищий рівень IgG до SARS-CoV-2 через 3 місяці після первинного дослідження виявляється в осіб із високим початковим рівнем антитіл до вірусу.

Конфлікт інтересів. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів і власної фінансової зацікавленості при підготовці даної статті.

Список літератури
знаходиться в редакції ■

Таблиця 1. Рівень імуноглобулінів класу G до SARS-CoV-2 у сироватці крові в ІФА ($n = 65$)

Коефіцієнт серопозитивності при первинному дослідженні			Значення коефіцієнта серопозитивності через 3 міс.									
			< 1		1,1–3		3,1–5		5,1–7		> 7	
n	%	Значення КС	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
5	7,7	1,1–3	2	40	2	40	1	20	0	0	0	0
2	3,1	3,1–5	1	50	0	0	0	0	0	0	1	50
2	3,1	5,1–7	0	0	1	50	0	0	0	9	1	50
56	86,1	> 7	5	8,9	6	10,7	8	14,3	0	0	37	66,1
Всього: 65			8	12,2	9	13,9	9	13,9	0	0	39	60

ВСЕСВІТНІЙ ДЕНЬ НИРКИ 2021: «ЖИТИ ДОБРЕ З ХВОРОБОЮ НИРОК»

Всесвітній день нирки (World Kidney Day) — щорічна дата, що відзначається по всьому світі кожен другий четвер березня, вона покликана привернути увагу пацієнтів і лікарської спільноти до правил і принципів збереження здоров'я нирок і лікування захворювань нирок. У зверненні Міжнародного комітету Всесвітнього дня нирки зазначено, що діагноз захворювання нирок може стати величезною проблемою як для пацієнта, так і для оточуючих його людей. Діагностика й лікування даної патології, особливо на пізніх стадіях захворювання, серйозно впливають на якість життя. За оцінками ВООЗ, 850 млн осіб у всьому світі страждають від різних захворювань нирок. Хронічна хвороба нирок (ХХН) — наднозологічне поняття, що об'єднує всіх пацієнтів, у яких зберігаються протягом 3 і більше місяців ознаки пошкодження нирок і/або зниження їх функції. ХХН викликає як мінімум 2,4 млн випадків смерті на рік. У даний час ХХН є 6-ю і найбільш швидко зростаючою причиною смерті. Крім того, ХХН є важливим фактором, що сприяє збільшенню рівня захворюваності й смертності від інших захворювань, особливо хвороб органів серцево-судинної системи.

Медико-соціальна значимість ХХН виражається її високою поширеністю: за різними оцінками, захворювання виявляється в 15 % населення. Поширеність ХХН у світі досить значно різниться. Захворювання виявляється з частотою від 6,8 % у Західній Європі (Іспанія) до 15,9 % у Східній Європі (Польща), у США — у діапазоні від 10 до 17 % у різних етнічних групах, у Японії — більше ніж у 20 % популяції. Число хворих, які отримують лікування діалізом, по всьому світі становить понад 2,5 млн осіб, і це число щорічно збільшується на 7–8 %. Сьогодні в Україні близько півмільйона осіб страждають від ХХН і потребують замісної ниркової терапії.

Керівний комітет Всесвітнього дня нирок оголосив 2021 рік «роком доброго життя із захворюванням нирок». Це було зроблено для підвищення рівня освіти й обізнаності про ефективне лікування симптомів і розширення прав і можливостей пацієнтів, з кінцевою метою заохочення до більш активної участі в житті. Хоча ефективні заходи щодо запобігання захворюванню нирок і його прогресуванню важливі, пацієнти із захворюванням, у тому числі ті, які залежать від діалізу й трансплантації, а також їх близькі повинні відчувати підтримку, особливо під час пандемії та інших складних періодів, що забезпечується спільними зусиллями нефрологічних спільнот.

Цьогорічна конференція, присвячена Дню нирки, стала ювілейною, уже 10 років ця подія відзначається в Україні. Науково-практична конференція з міжнародною участю «Актуальні питання нефрології, діалізу та трансплантації — День нирки в Україні 2021» відбулася 1–3 квітня, вона проходила у форматі онлайн. Конферен-

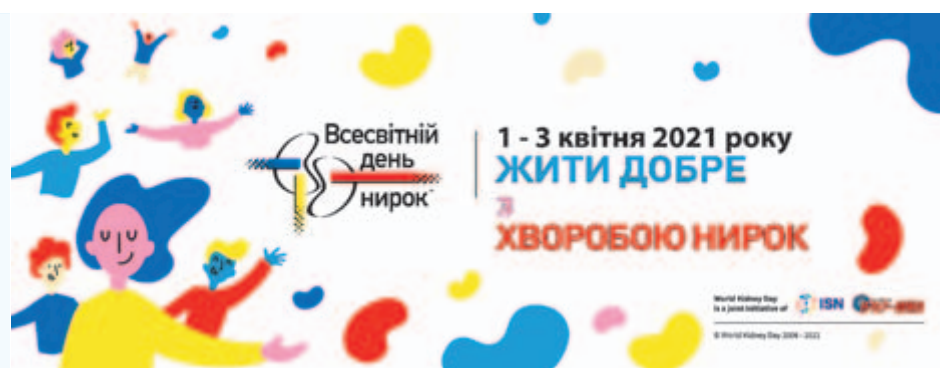
ція організована Національним університетом охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, кафедрою нефрології і НЗТ НУОЗУ імені П.Л. Шупика, Українською асоціацією нефрологів, Українською асоціацією дитячих нефрологів і нефрологічною клінікою проф. Д. Іванова.

У масштабному заході взяли участь лектори з інших країн світу: Великої Британії, Білорусії, Італії, Росії, Туреччини.

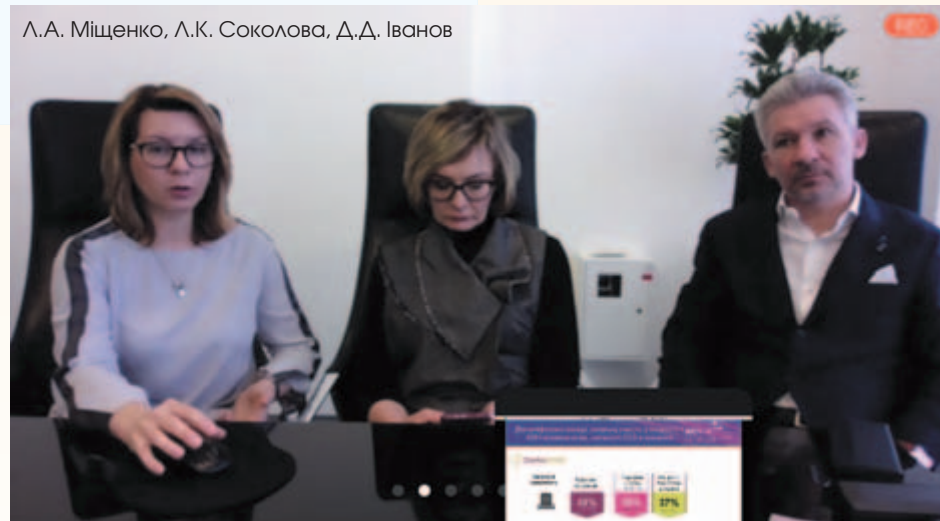
На початку конференції модератор події професор **Д.Д. Іванов** передав привітання й побажання плідної роботи учасникам заходу від академіка НАМН України, ректора НУОЗ України імені П.Л. Шупика, академіка НАМН **Ю.В. Вороненка**. Формат конференції передбачав тематичні лекції і майстер-класи, наведення клінічних випадків.

■ Конференція почалась з майстер-класу «Цукровий діабет 2-го типу, діабетична хвороба нирок і гіпертензія. Останні дослідження», який був проведений д.м.н. **Л.К. Соколовою**, керівником відділу діабетології ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України», д.м.н. **Л.А. Міщенко**, завідувачою відділом гіпертонічної хвороби ДУ «Національний науковий центр «Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска» НАМН України, та д.м.н., професором **Д.Д. Івановим**, зав. кафедри нефрології та НЗТ НУОЗУ імені П.Л. Шупика.

Була розглянута епідеміологія ХХН і зазначено, що рання стадія безсимптомної ХХН не діагностована в 70–90 %.



Л.А. Міщенко, Л.К. Соколова, Д.Д. Іванов



43,5 % пацієнтів із цукровим діабетом (ЦД) 2-го типу мають ХХН, 17 % — гіпертензію. Хоча існує безліч факторів ризику ХХН, основною причиною є діабет. ХХН спостерігається при гломерулонефриті (18 %), полікістозі нирок, інфекціях, вовчаку. Останні настанови рекомендують плановий скринінг на ХХН у пацієнтів із серцево-нирково-метаболічними захворюваннями. Регулярне тестування груп високого ризику (у тому числі хворих на цукровий діабет, гіпертензію і серцево-судинні захворювання) може виявити ранню ознаку пошкодження нирок. Первинна профілактика ХХН включає модифікацію стилю життя: зменшення споживання солі, зниження ризику інфекції і правильне харчування в осіб з ожирінням і гіпертензією. Важливим є контроль глюкози, ліпідів та артеріального тиску (АТ). National Kidney Foundation був першим, хто запропонував спрощений спосіб стратифікації хворих із ХХН на стадії на основі рШКФ. Тому дуже важливо вміти розраховувати цей показник.

Ведення хворих було розглянуто на прикладі пацієнта з артеріальною гіпертензією (АГ), ЦД 2-го типу, ішемічною хворобою серця, стенокардією, ХХН 2-ї стадії (рШКФ-EPI 62 мл/хв/м²), АГ 2-ї стадії. Сучасні рекомендації введення таких хворих включають: ендокринологічні рекомендації ADA, кардіологічні рекомендації ESC/EASD і нефрологічні рекомендації KDIGO. Д.м.н. **Л.К. Соколова** підкреслила, що, за рекомендаціями ADA 2021, метою лікування є запобігання ускладненням та оптимізація якості життя. Метформін у терапії таких пацієнтів повинен бути присутнім завжди. Як другий цукрознижувачий препарат Л.К. Соколова запропонувала дапагліфлозін — інгібітор натрійзалежного котранспортера глюкози 2-го типу (НЗКТГ-2), який поряд з ефективним контролем глікемії дає нефропротекторний ефект, знижує систолічний артеріальний тиск (САТ), покращує мікро- і макроциркуляцію. Було розглянуто дослідження дапагліфлозину — DAPA-CKD. Важливо відзначити, що вплив дапагліфлозину на первинну кінцеву точку був практично однаковою незалежно від базових рівнів глікозильованого гемоглобіну (A1c). Інгібітори НЗКТГ-2 покращують результати перебігу серцевої недостатності завдяки зниженню перед- і постнавантаження, покращанню енергетичного метаболізму міокарда й ремоделюванню серця.

Д.м.н. **Л.А. Міщенко** звернула увагу на стандартизоване вимірювання артеріального тиску. У пацієнтів з ЦД та АГ цільовий рівень САТ становить 130 мм рт.ст. і < 130 мм рт.ст., якщо переноситься, але не < 120 мм рт.ст. У людей похилого віку цільовий рівень САТ становить 130–139 мм рт.ст. Рівень діастолічного артеріального тиску (ДАТ) — < 80 мм рт.ст., але не < 70 мм рт.ст. Фармакотерапевтичне лікування серцевої недостатності (СН) у пацієнтів зі зниженою фракцією викиду (ФВ) включає: інгібітори ангіотензинперетворюючого ферменту (ІАПФ), бета-блокатори, петльові діуретики, антагоністи мінералокортикоїдних рецепторів, сакубітрин/валсартан. Результати дослідження DAPA-CKD показали, що лікування інгібітором НЗКТГ-2 дапагліфлозином на додаток до стандартної терапії СН зі зниженою ФВ порівняно тільки зі стандартними препаратами привело до значного зниження ризику не тільки для клінічної складової первинної кінцевої точки, але і для смерті та інших значущих вторинних результатів.

Професор **Д.Д. Іванов** підкреслив, що, незважаючи на те, що в первинній ланці системи охорони здоров'я ХХН зазвичай безсимптомна, її ізолюований варіант — це скоріше виняток, ніж правило, оскільки ця патологія зазвичай супроводжується супутніми захворюваннями, такими як: гіпертензія, цукровий діабет, серцево-судинні захворювання. Ефективне своєчасне виявлення ХХН є важливим для запобігання прогресуванню до термінальної стадії та ускладненням з боку інших систем та органів, а також для збереження якості життя пацієнта. За рекомендаціями KDIGO 2020 з ведення пацієнтів з діабетом і ХХН, слід застосовувати комплексну терапію для зниження ризику прогресування захворювань нирок і ССЗ. Це модифікація способу життя, контроль глікемії за допомогою метформіну та інгібіторів НЗКТГ-2, застосування блокаторів ренін-ангіотензинової системи (РАС) у пацієнтів з альбумінурією та АГ. Інгібітори НЗКТГ-2 і блокатори РАС знижують гіперфільтрацію за допомогою взаємодоповнюючих механізмів.

■ Лекція «САКУТ-синдром і ХХН» була подана д.м.н. **С.В. Кушніренком**, НУОЗУ імені П.Л. Шупика, м. Київ.

Було зазначено, що однією з найважливіших проблем нефрології є рання діагностика спадкових нефропатій

і структурного дизембріогенезу нирок. Ця проблема актуальна в різні вікові періоди, оскільки першим проявом своєчасно не виявлених у дитячому віці вроджених аномалій розвитку органів сечової системи у дорослих нерідко може бути зниження ниркових функцій. Уроджені аномалії нирок і сечових шляхів (САКУТ — congenital anomalies of kidney and urinary tract) являють собою широкий спектр дефектів морфогенезу нирок і/або сечових шляхів і зустрічаються в близько 40–50 % дітей із хронічною хворобою нирок у всьому світі. ХХН посідає важливе місце через значну поширеність у популяції, високу смертність пацієнтів і значні витрати, пов'язані з необхідністю застосування методів нирково-замісної терапії (НЗТ). Найчастіші причини ХХН — діабетична нефропатія, гломерулонефрит, гіпертонічна нефропатія, гостре пошкодження нирок, тубулоінтерстиціальне захворювання нирок, мультикістозна дегенерація нирок, ішемічна нефропатія.

Були розглянуті рекомендації KDIGO-2021. У рекомендаціях відзначається, що в осіб із високим АТ, ХХН і вираженою альбумінурією (G1-G4, A3) без діабету пропонується розпочинати терапію з інгібіторів ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (РААС) — ІАПФ або блокаторів рецепторів ангіотензину (БРА) (1B). Пропонується призначати зі старту блокатори РААС (ІАПФ або БРА) особам із високим АТ, ХХН і помірною альбумінурією (G1-G4, A2) без діабету (2C). Особам із високим АТ, ХХН і помірною і вираженою альбумінурією (G1-G4, A2-A3) із діабетом пропонується призначати зі старту ІАПФ або БРА (1B).

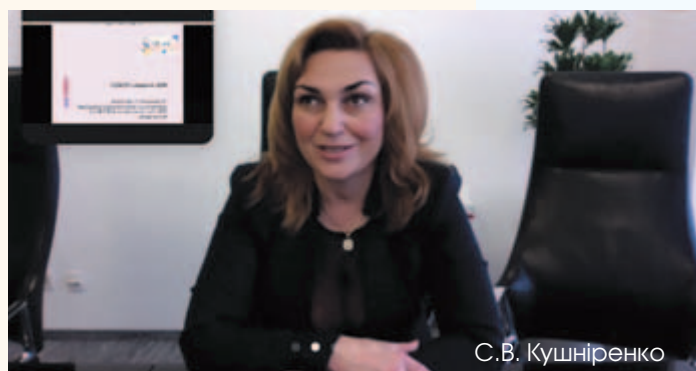
З гіперкаліємією, пов'язаною з прийомом блокаторів РААС, часто можна впоратись уживанням заходів щодо зниження рівня калію в сироватці крові, а не зменшенням дози або припиненням прийому блокаторів РААС. Зміни АТ, вмісту креатиніну та калію слід визначати протягом 2–4 тижнів після початку або збільшення дози блокаторів РААС залежно від початкового рівня ШКФ і калію в сироватці крові.

За час пандемії з'явився новий термін: COVAN — коронавірус-асоційована нефропатія. Застосування противірусної і протизапальної терапії підвищує ризик нефротоксичності. Великі дози вітаміну С викликають ризик ішемії. Гіпоксія, синдром системної запальної відповіді сприяють кристалотворенню й утворенню медикаментозно-індукованих конкрементів. Ренопротекцію обов'язково потрібно продовжувати.

■ **Доповідь «3 IgA-нефропатією жити нормально. Часті питання лікарів-нефролога»** була прочитана к.м.н., доцентом **К.С. Комісаровим** (Державна установа «Мінський науково-практичний центр хірургії, трансплантації та гематології», Білорусь).

IgA-нефропатія є найчастішою формою гломерулонефриту в усьому світі. Етіологія і патогенез IgA-нефропатії залишаються до кінця не вивченими. Як ініціюючий фактор розглядається продукція патогенного IgA з подальшим формуванням імунних комплексів, що мають підвищену спорідненість до мезангіальних клітин ниркових клубочків.

У 13–22 % пацієнтів через 10 років може настати термінальна стадія ХХН, 1–2 % починають нирково-замісну терапію через нефропатію. Рекомендуються обмеження споживання натрію до 2400 мг, що дорівнює приблизно 6 г солі. Звертається увага на споживання Ca, Mg, необхідна відмова від куріння.



С.В. Кушніренко

Дуже важлива помірна фізична активність. Не було доведено несприятливого ефекту вагітності на ниркову функцію, відсутнє більш швидке зниження ШКФ після пологів. Згідно з рекомендаціями KDIGO 2020, основним підходом у лікуванні цієї патології є максимальне використання блокади РААС. Використання глюкокортикоїдів (ГК) максимально вибірково.

■ **Доповідь професора І.Ю. Головач** (Клінічна лікарня «Феофанія» ДУС, Київ) була присвячена системному червоному вовчаку і люпус-нефриту.

Люпус-нефрит (ЛН) вважається одним із найбільш тяжких проявів системного червоного вовчака (СЧВ), що значно ускладнює перебіг захворювання й погіршує його прогноз щодо життя. Ірина Юріївна підкреслила, що ураження нирок при СЧВ залишається найбільш поширеним, тяжким і найбільш прогностично несприятливим висцеритом. У переважній кількості пацієнтів розвиток ЛН спостерігається упродовж перших 5 років від початку захворювання. За оновленими 2019 року рекомендаціями EULAR/ERA-EDTA, лікування активних фаз люпус-нефриту включає початковий період інтенсивної імуносупресивної терапії з метою контролю активності захворювання з подальшим більш тривалим періодом, як правило, менш інтенсивної терапії для закріплення. Основна мета — досягнення повної відповіді на терапію з боку нирок. Дослідження белімуабу (BEAT-LUPUS, BLISS-LN) підтвердили його ефективність у лікуванні люпус-нефриту. Новий підхід до лікування СЧВ — подвійна блокада В-клітин з використанням ритуксимабу й белімуабу.

Нещодавно FDA схвалило воклоспорин — перший пероральний препарат для лікування ЛН — імуносупресант, механізм дії якого заснований на інгібуванні кальциневрину — білка, що активує Т-клітини. Підставою для схвалення воклоспорину стали результати двох досліджень — AURORA (дослідження 3-ї фази) і AURA-LV (дослідження 2-ї фази). Усього учасниками цих досліджень стали 533 пацієнти з вовчаковим нефритом, які були рандомізовані в групи воклоспорину або плацебо на додаток до стандартної терапії. Також було підкреслено, що при старті з більш високих доз ГК покращується ниркова реакція при ЛН. Були розібрані помилки в лікуванні ЛН.

■ **Клінічний випадок недіагностованого первинного гіперпаратиреозу в пацієнтки з термінальним гідро-нефрозом на тлі сечокам'яної хвороби, обструктивного пієлонефриту** був наведений к.м.н. **О. І. Чуб**, асистентом кафедри терапії, нефрології та ЗП-СМ ХМАПО.

Лікарка нагадала захворювання, що асоціюються з розвитком сечокам'яної хвороби: це гіперпаратиреоз, метаболічний синдром, нефрокальциноз, полікістоз нирок, гастро-

інтестинальні захворювання (суюноілеальний обхідний анастомоз, резекція кишечника, хвороба Крона, мальабсорбція, кишкова гіпероксалурия після відведення сечі), високий рівень вітаміну D, саркоїдоз, нейрогенний сечовий міхур.

■ **Дуже цікава доповідь «Ангіоедема: диференціальний діагноз, ведення і лікування»** була подана нашої співвітчизницею, професором **Аллою Наконежною** (Angioedema: Differential Diagnosis, Management and Treatment — 1st April 2021, Alla Nakonechna MD, PhD, Prof, University of Liverpool, Department of Allergy & Clinical Immunology, Royal Preston Hospital, Lancashire University Hospitals NHS Foundation Trust, United Kingdom).

Доповідь була прочитана українською мовою.

Ангіоедема, або ангіоневротичний набряк, — один з різновидів алергічних захворювань організму у відповідь на вторгнення алергенних речовин. Захворювання характеризується глибоким ураженням шкіри й набряком у ділянці шиї, голови, кінцівок рук, ніг, статевих органів, а також черевної порожнини. Може розвинути у будь-якому віці, у будь-який період часу в дітей і дорослих, які мають схильність до алергії. Були розглянуті типи набряку й диференціальна діагностика з іншою патологією.

Дефіцит СІ-інгібітору призводить до виникнення характерного клінічного синдрому — спадкового ангіоневротичного набряку. Основним клінічним проявом спадкового ангіоневротичного набряку є рецидивні набряки, які можуть загрожувати життю хворого при розвитку в життєво важливих локалізаціях. У Великій Британії пацієнти з ангіоедемою мають для екстреного застосування СІ-інгібітор ікатибант, також у екстрених випадках рекомендовано застосування амінокапронової кислоти.

■ **Часто виникають питання про водне навантаження при захворюваннях нирок. Цій темі була присвячена доповідь «Гідратація при ХХН 1–5 стадій: як правильно і кому доцільно»**, зроблена к.м.н. **М.Д. Івановою** (Università degli Studi Milano-Bicocca, м. Мілан, Італія).

Надмірна гідратація не має остаточних даних щодо терміну її дотримання, ефективності в збільшенні тривалості або підвищенні якості життя. Гідратація корисна при дефіциті рідини, наприклад, для літніх осіб і спортсменів. Надмірна гідратація ефективна при рецидивуючих циститах у перменопаузі, але в жінок, які випивають невелику кількість рідини. Збільшення вживання води на 2 л (насправді на 1,3 л) зменшує ризик кристалізації в сечі. Добре відома рекомендація про профілактичну надмірну гідратацію для осіб із сечокам'яною хворобою, для її профілактики рекомендується гідратація з метою отримання не менше за 2 л сечі.

Ключовим є не збільшення вживання рідини на певний об'єм, а отримання заданої кількості сечі.

Були наведені результати рандомізованих досліджень, метою яких було визначення ефекту «коучингу» зі збільшенням вживання води в дорослих із ХХН. Тривалість досліджень — до 12 місяців. За результатами досліджень, коректні рекомендації полягають у вживанні тієї кількості рідини, що забезпечує фізіологічний діурез 1,2–1,8 і нормоосмолярність сечі. Примусова гідратація нерідко є надмірною і не сприяє здоровому способу життя. Примусова гідратація стає примусовою надмірною гідратацією при зниженні функції нирок. Імовірно, переваги примусової гідратації втрачаються при ХХН із прогресуванням втрати функції нирок. Ефект примусової гідратації протягом 12 місяців може бути позитивним при ХХН 1-ї і 2-ї стадій з великим функціональним нирковим резервом. Посилене вживання води призводить до більш швидкої втрати рШКФ при ХХН 3–5-ї стадій. Вірогідно посилений режим пиття не рекомендується при ХХН 3–5-ї стадій.

■ **Наступна лекція професора Д.Д. Іванова** була присвячена ХХН.

Хронічна хвороба нирок — поширений у всьому світі патологічний стан, що становить значний тягар для всесвітньої системи охорони здоров'я із тяжкими соціоекономічними наслідками. ХХН визначається як порушення функції нирок протягом 3 і більше місяців із негативним впливом на здоров'я і загальний стан організму. Діагноз ХХН встановлюється за умови зниження ШКФ < 60 мл/хв/1,73 м² щонайменше двічі за період 90 днів незалежно від наявності інших маркерів ушкодження нирок.

Після введення класифікатора для ХХН було запропоновано ще декілька нових термінів, що використовуються сьогодні в практиці:

- ☞ діабетична хвороба нирок = діабет + хронічна хвороба нирок (раніше — діабетична нефропатія; KDOQI, 2007/2012);
- ☞ гіпертензивна хвороба нирок, що є наслідком гіпертензії;
- ☞ ішемічна хвороба нирок, що є наслідком атеросклерозу.

Дмитро Дмитрович знов звернув увагу на розрахунок ШКФ. Для цього зручно завантажити app you GFR play market.

Згідно з керівництвом з клінічної практики для управління артеріальним тиском при хронічній хворобі нирок KDIGO 2021, рекомендовано споживання натрію < 2 г на день або < 5 г хлориду натрію на день у пацієнтів з високим АТ і ХХН. Пацієнтам з високим АТ і ХХН пропонується фізична активність середньої інтенсивності сукупною тривалістю не менше ніж 150 хвилин на тиждень.

У рекомендації 3.1.1 зазначено: «Ми пропонуємо дорослим з високим АТ і ХХН лікувати до цільового систолічного артеріального тиску (САТ) < 120 мм рт.ст., за переносимістю, з використанням стандартизованого офісного вимірювання артеріального тиску (2B)».



С.О. Дубов



О.М. Корж

Препаратами вибору при ХХН є: ІАПФ, ПІР/БРА, вазодилатуючі бета-блокатори, селективні кальцієві блокатори, діуретики (трифас). Професор підкреслив, що БРА/ІАПФ призначаються незалежно від наявного підвищення АТ. ІАПФ або БРА слід призначати в найвищій затвердженій дозі, яка добре переноситься, для досягнення зазначених переваг, оскільки доведена користь була досягнута під час випробувань із застосуванням саме цих доз. Прийом препаратів перед сном перевершує показники покращання серцево-судинних наслідків і покращання функції нирок порівняно з ранковим прийомом.

За даними метааналізу рандомізованих клінічних досліджень, призначення одного антигіпертензивного препарату перед сном значно зменшило серцево-судинні події.

Був розглянутий алгоритм лікування АГ у поєднанні з ХХН (ЄТК 2018) і практичні рекомендації щодо харчування при хронічній хворобі нирок.

Тема другого дня конференції мала назву «Від ХХН до нирково-замісної терапії».

Досвідом застосування діалізу в пацієнтів з ХХН поділився к.м.н., доцент **В.Ю. Шилюк** (кафедра нефрології Московського державного університету медицини та стоматології ім. Євдокімова, Москва) у доповідях «Діаліз для пацієнта і лікаря» і «Якість життя для пацієнта із ХХН 5Д: що може зробити лікар».

Доповідач звернув увагу на нові домени процедури діалізу, які можливо очікувати в майбутньому: це домашній діаліз, більш частий і більш тривалий; фокус на якість життя пацієнта, оцінка сприйняття лікування; лікування дуже літніх, коморбідних і ослаблених пацієнтів; індивідуальне лікування і цифровізація діалізу.

З досвідом використання Oxiris в інтенсивній терапії сепсису та COVID-19 поділився **І.А. Кучма** (Клініка нефрології проф. Д. Іванова, кафедра нефрології та НЗТ НУОЗУ імені П.Л. Шупика, Київ).

Доповідач звернув увагу на результати останніх досліджень, згідно з якими розлади, що демонстрували як сильну асоціацію з COVID-19, так і високий абсолютний ризик, включали: вірусну пневмонію, дихальну недостатність, гостре ураження нирок і сепсис. Гостра травма нирки, пов'язана з COVID-19 (COVID-19 associated acute kidney injury (AKI)), є частою, особливо при тяжких формах цього захворювання. Критично хворі пацієнти з AKI у 61,5 % мали показання до гострої нирково-замісної терапії, а рання індикація (на основі запального шторму або кумулятивного водного балансу > 3 % ваги) була пов'язана з кращим виживанням. Ендотеліальна дисфункція, коагулопатія і додаткова активація, імовірно, є важливими механізмами для AKI у пацієнтів з COVID-19. Набір Oxiris був схвалений

FDA для лікування пацієнтів з інфекцією COVID-19. Oxiris можна використувати з системами PrisMax і PrismaFlex, і це єдиний фільтр, який одночасно виконує кілька процедур очищення крові, включаючи безперервну замісну ниркову терапію і видалення цитокінів і медіаторів запалення з крові. Був наведений досвід його застосування.

Лекцію «IgG4-асоційоване захворювання: акцент на нирки» прочитав проф. **О.Б. Яременко** (Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, м. Київ).

IgG4-асоційоване захворювання — це імуніопосередковане фіброзно-запальне захворювання, що характеризується утворенням склеротичних пухлиноподібних мас, які містять значну кількість IgG4-плазматичних клітин. Це захворювання було ретельно розглянуте.

Дуже важлива тема «COVID-19: найчастіші помилки» була розглянута д.м.н. **С.О. Дубровим**, президентом Асоціації анестезіологів України, професором кафедри анестезіології та інтенсивної терапії Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця, м. Київ.

Професор нагадав, що на сьогодні в Україні існують два нормативні документи, які регламентують надання допомоги пацієнтам з коронавірусною інфекцією: це стандарт (Наказ МОЗ України № 10 від 07.01.2021), який містить рекомендації з діагностики, відбирання матеріалу для дослідження, критерії госпіталізації тощо, і протокол (Наказ МОЗ України № 3094 від 31.12.2020), що безпосередньо регламентує дії з ведення й лікування хворих на COVID-19 (поширюється як на лікарів первинної ланки, так і на спеціалізовану допомогу).

Однією з важливих проблем ведення амбулаторних пацієнтів із COVID-19 є вирішення питання стосовно госпіталізації. Госпіталізація за клінічними критеріями показана хворим з підозрою на COVID-19 або з підтвердженим діагнозом у таких випадках:

- стан середньої тяжкості чи тяжкий (збільшення частоти дихальних рухів > 30 /хв, кровохаркання, $SpO_2 \leq 92$ %);
- порушення свідомості;
- пацієнти з перебігом захворювання середньої тяжкості, які мають тяжку супутню патологію (тяжкий перебіг артеріальної гіпертензії, некомпенсований цукровий діабет, імуносупресивні стани, тяжка хронічна патологія дихальної і серцево-судинної систем, ниркова недостатність).

Професор нагадав про серйозну помилку лікарів, якою є масове призначення пацієнтам антибіотиків. За протоколом у разі підтвердження COVID-19 середнього ступеня тяжкості рекомендовано повноцінне харчування й регідратація (пероральна); симптоматичне лікування із застосуванням жарознижувальних засобів (парацетамол, ібупрофен тощо) при лихоманці та болю; у разі утрудненого дихання рекомендоване положення лежачи на жи-

воті, оскільки це допомагає розкрити альвеоли, що спалися, і підвищити рівень кисню в крові (при цьому сатурація піднімається на 5–10 %). Лікування в таких випадках включає відмову від використання кортикостероїдів у пацієнтів, які не потребують кисневої підтримки.

Показанням до емпіричної проти-мікробної терапії у хворих з COVID-19 є приєднання бактеріальної коінфекції (бактеріальна пневмонія, сепсис, септичний шок, інфекція сечовивідних шляхів тощо).

Відповідаючи на часте питання «Чи потрібно перед вакцинацією визначати рівень IgG?», професор підкреслив, що рутинне серологічне тестування не рекомендоване як перед, так і після щеплення вакциною проти COVID-19. Серологічне тестування може бути використане, якщо його результати становлять науковий інтерес.

Одним з важливих питань щодо гострого пошкодження нирок (ГПН) у пацієнтів з COVID-19 є таке: чи вражає COVID безпосередньо нирки? Вірус зв'язується з рецептором ACE2, який є в нирках, і це може служити механізмом пошкодження нирок. За статистичними даними, з 3993 госпіталізованих пацієнтів з COVID-19 у Нью-Йорку ГПН трапилось у 1835 (46 %). Серед пацієнтів з ГПН 19 % потребували діалізу, половина з них померла. Серед виписаних пацієнтів 35 % не відновились до початкової функції нирок.

Професор звернув увагу на те, що повідомлені випадки ГПН надзвичайно мінливі, однак проаналізовані результати свідчать, що > 20 % госпіталізованих пацієнтів і > 50 % пацієнтів у реанімаційному відділенні мають ГПН.

Тему ураження нирок при COVID-19 продовжив професор **Д.Д. Іванов**.

Професор зазначив, що гостре ураження нирок (ГУН) є відомим ускладненням серед пацієнтів, госпіталізованих з COVID-19. Показано, що серед 1430 пацієнтів випадки ГУН + COVID-19 були тяжчі, ніж ГУН, яке не асоціюється з COVID, і пацієнти рідше мають внутрішньолікарняне відновлення функції нирок. За результатами досліджень не було виявлено, що підвищений ризик внутрішньолікарняної смерті пов'язаний із застосуванням інгібіторів АПФ або використанням БРА.

Докази рандомізованих клінічних випробувань свідчать про зниження розвитку пневмоній з інгібіторами АПФ, що не спостерігається при БРА, і значно менший ризик госпіталізації серед групи Medicare (HR 0,61; $p = 0,02$), для інгібіторів АПФ спостерігалось зниження на 40 % смертельних подій у пацієнтів Medicare.

Професор зауважив, коли обов'язково треба консультуватись з нефрологом: якщо в людини була ХХН до коронавірусної інфекції; коли креатин зростає понад 50 % від останнього відомого або від нормального значення; коли з'являється сечовий синдром, зокрема альбумінурія (ускладнення COVID-19).

Серед помилок, які при лікуванні пацієнтів негативно впливають на

нирки, професор виділив: необгрунтоване призначення антибіотиків, призначення кортикостероїдів (тільки за необхідності оксигенотерапії), надмірна інфузійна терапія, надмірне призначення антикоагулянтів, а також коли за основу беруть дані комп'ютерної томографії, а не загальний стан пацієнта. Професор звернув увагу на наслідки, які можна очікувати: це бактеріємія і токсичний вплив, що можуть викликати ГПН; зростання летальності за наявності ХХН; провокування ГУН у разі ХХН і СН і при поліпрагмазії.

Тема була продовжена й закріплена в лекції професора **О.М. Коржа** «COVID-19 і нирки: практичний досвід для лікаря та пацієнта».

Останній день конференції був присвячений дитячій нефрології.

Було проведено два майстер-класи: «Дитяча нефрологія: сучасні знання. Гормонорезистентний нефротичний синдром. Інфекції сечової системи. Харчування» (проф. **Д.Д. Іванов**, м. Київ); «Тубулопатії в практиці дитячого нефролога» (д.м.н. **С.В. Кушніренко**, НУОЗУ імені П.Л. Шупика, м. Київ).

З оновленими рекомендаціями з контролю артеріального тиску в дітей із хронічною хворобою нирок ознайомила д.м.н. **Л.І. Вакуленко** (кафедра педіатрії 2 ДДМУ).

Досвідом роботи й методами генетичної експертизи поділилася у своїй доповіді «Генетика в практиці лікаря-педіатра» **Є.В. Мусатова**, медичний директор ТОВ «Центр генетики і репродуктивної медицини «ГЕНЕТИКО», РФ, Москва.

Також були наведені цікаві клінічні випадки:

клінічний випадок туберозного склерозу з мультисистемним ураженням у практиці дитячого нефролога (Звенигородська **Г.Ю.**, Дудник **В.М.**, Гумінська **Г.С.**, Степанкевич **Т.П.**, Вінницький національний медичний університет ім. **М.І. Пирогова**, КНП «Вінницька обласна дитяча клінічна лікарня»);

клінічний випадок гіпервітамінозу D і нефрокальцинозу в дитини раннього віку (к.м.н. **Добрик О.О.**, д.м.н. **Лук'яненко Н.С.**, Державна установа «Інститут спадкової патології НАМН України», м. Львів, Україна, Львівський національний медичний університет імені **Данила Галицького**, м. Львів, Україна);

природжені вади розвитку органів сечовивідної системи як вісцеральні прояви недиференційованої дисплазії сполучної тканини: клінічні приклади (д.м.н. **Н.С. Лук'яненко**, к.м.н. **К.А. Кенс**, к.м.н. **О.О. Добрик**, Державна установа «Інститут спадкової патології НАМН України», м. Львів, Україна, Львівський національний медичний університет імені **Данила Галицького**, м. Львів, Україна);

пароксизмальна гемоглобінурія в підлітковому віці: сучасні можливості діагностики й терапії на прикладі клінічного спостереження (д.м.н. **Т.В. Будник**, доцент кафедри фундаментальної медицини **КНУ ім. Тараса Шевченка**);

випадок атипичного гемолітико-уремічного синдрому в пацієнта 4 місяців (**Р. Андруневич**, Львів).

У цілому конференція була дуже насиченою і плідною, тому велику кількість сучасної наукової інформації неможливо вмістити в рамки одного огляду.

Після кожного виступу учасникам було запропоновано відповісти на тестові питання. Учасники отримали сертифікати НУОЗУ імені П.Л. Шупика з нарахуванням 10 балів за 1–2 квітня і УАН/УАДН — 10 балів за 3 квітня.

Підготувала **Тетяна Брандіс**



ХІІ МІЖНАРОДНИЙ МЕДИЧНИЙ ФОРУМ

ІННОВАЦІЇ В МЕДИЦИНІ – ЗДОРОВ'Я НАЦІЇ



МІЖНАРОДНИЙ ФОРУМ МЕНЕДЖМЕНТ В ОХОРОНІ ЗДОРОВ'Я

25–27 травня 2021 року



Х МІЖНАРОДНИЙ МЕДИЧНИЙ КОНГРЕС



ІІ МІЖНАРОДНИЙ КОНГРЕС З ЛАБОРАТОРНОЇ МЕДИЦИНИ



ВЦ «КиївЕкспоПлаза»
Київська область
с. Березівка
вул. Амстердамська, 1

За підтримки: Комітету ВР України з питань охорони здоров'я, медичної допомоги та медичного страхування; Міністерства охорони здоров'я України; Державної служби України з лікарських засобів та контролю за наркотиками; Київської міської державної адміністрації

Організатори: [Logos]

Співорганізатори: [Logos]

Офіційний партнер: [Logo]

25 травня 09:00–11:00 Зал № 4 Перемонія офіційного відкриття ХІІ Міжнародного медичного форуму, Міжнародного форуму «Менеджмент в охороні здоров'я», Х Міжнародного медичного конгресу, ІІ Міжнародного конгресу з лабораторної медицини, Х Міжнародної виставки медичного та оздоровчого туризму	26 травня 09:00–10:00 Зал № 7 УКРАЇНСЬКА ЛАБОРАТОРНА ШКОЛА Організатори: НАМН України, лабораторна та метрологічна служба НАМН, міжінститутський референтний лабораторний центр НАМН, Всеукраїнська асоціація клінічної хімії та лабораторної медицини, група компаній LMT	25 травня 13:30–15:00 Зал № 10 Науково-практична конференція «Проблеми діагностики та лікування хвороб органів травлення» Організатор: ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України»	27 травня 09:00–12:45 Зал № 9 Міжнародна науково-методична конференція зі спортивної реабілітації та медицини Організатор: Національний та SPA-реабілітаційний центр Капризова
ОРГАНІЗАЦІЯ І УПРАВЛІННЯ ОХОРОНОЮ ЗДОРОВ'Я	26 травня 09:00–10:00 Зал № 8 Науково-практична конференція «Проблеми і перспективи розвитку лабораторної медицини в сучасних умовах» Організатори: науково-координаційне управління та міжінститутський референтний лабораторний центр НАМН України, ГО «Всеукраїнська асоціація клінічної хімії та лабораторної медицини»	26 травня 14:00–17:00 Зал № 2 Конференція «Скринінг та діагностика порушень слуху. Сучасне аудіометричне обладнання» Організатор: ТОВ «Центр слухової реабілітації «АВРОРА»	27 травня 13:00–17:00 Зал № 9 Міжнародна науково-методична конференція на тему «Масаж і реабілітація» Організатор: Національний та SPA-реабілітаційний центр Капризова
25 травня 11:30–14:00 Зал № 5 Захід від ГО «Українська медична експертна спільнота»	27 травня 11:00–13:00 Зал № 1 Фахова школа з міжнародною участю «Прикладні питання діяльності суб'єктів системи крові та забезпечення трансфузіологічної допомоги» та звітно-виборча конференція ВГО «Асоціація служби крові України» Організатори: Комуніальне некомерційне підприємство «Київський міський центр крові» виконавчого органу Київської міської ради (Київської міської державної адміністрації), кафедра гематології та трансфузіології Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, ВГО «Асоціація служби крові України»	26 травня 13:00–17:00 Зал № 10 Науково-практична конференція «Сучасні підходи в діагностиці та лікуванні неврологічної патології» Організатор: кафедра неврології № 2 Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика	27 травня 13:00–17:00 Зал № 9 Міжнародна науково-методична конференція на тему: баня, сауна, хаммам Організатор: Національний та SPA-реабілітаційний центр Капризова
25 травня 14:30–16:00 Зал № 4 Науково-практична конференція з міжнародною участю «Фінансове забезпечення охорони здоров'я України» Організатор: кафедра управління охороною здоров'я та публічного адміністрування Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика	27 травня 11:00–13:00 Зал № 1 Фахова школа з міжнародною участю «Прикладні питання діяльності суб'єктів системи крові та забезпечення трансфузіологічної допомоги» та звітно-виборча конференція ВГО «Асоціація служби крові України» Організатори: Комуніальне некомерційне підприємство «Київський міський центр крові» виконавчого органу Київської міської ради (Київської міської державної адміністрації), кафедра гематології та трансфузіології Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, ВГО «Асоціація служби крові України»	27 травня 18:00–19:00 Зал № 5 Науково-практична конференція молодих вчених «Сучасні досягнення і перспективи розвитку профілактичної та клінічної медицини» Організатор: Державна наукова установа «Науково-практичний центр профілактичної та клінічної медицини» Державного управління справами	27 травня 13:00–14:30 Зал № 7 Науково-практична конференція «Стан діагностики злоякісних новоутворень в Україні: проблеми та шляхи подолання» Організатор: Національний інститут раку
25 травня 16:00–18:00 Зал № 3 Семінар «Як стати кращим у медичній галузі/медичній професії» Організатор: ГО «Асоціація працівників системи охорони здоров'я «Медичні лідери»	27 травня 18:00–19:00 Зал № 5 Науково-практична конференція молодих вчених «Сучасні досягнення і перспективи розвитку профілактичної та клінічної медицини» Організатор: Державна наукова установа «Науково-практичний центр профілактичної та клінічної медицини» Державного управління справами	МІЖНАРОДНИЙ МЕДИЧНИЙ ФОРУМ	ОНКОЛОГІЯ
26 травня 11:00–17:00 Зал № 5 ШКОЛА КЕРІВНИКА ЗАКЛАДУ ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я Організатор: кафедра менеджменту охорони здоров'я НМУ імені О.О. Богомольця	27 травня 18:00–19:00 Зал № 5 Симпозіум «Актуальні питання медицини невідкладних станів та медицини катастроф» Організатори: НУОЗ України імені П.Л. Шупика (кафедра медицини невідкладних станів, кафедра медицини катастроф та військової підготовки); Центр екстреної військово-медичної допомоги та медицини катастроф міста Києва; Харківська медична академія післядипломної освіти (кафедра медицини невідкладних станів та медицини катастроф); Запорізька медична академія післядипломної освіти (кафедра медицини невідкладних станів і цивільного захисту); ВГО «Всеукраїнська асоціація працівників швидкої, невідкладної медичної допомоги та медицини катастроф»; Київська міська клінічна лікарня швидкої медичної допомоги	МІЖНАРОДНИЙ МЕДИЧНИЙ ФОРУМ	27 травня 11:00–13:00 Зал № 10 Науково-практична конференція «Проміньова діагностика та оцінка ефективності лікування найбільш розповсюджених злоякісних пухлин органів малого таза» Організатор: науково-дослідне відділення променевої діагностики Національного інституту раку
25 травня 09:00–15:30 Зал № 1 Семінар-практикум «Медична практика в особливих умовах: реформи, карантин, перевірки, БПР» Організатор: журнал «Практика управління медичним закладом»	27 травня 18:00–19:00 Зал № 5 Симпозіум «Актуальні питання медицини невідкладних станів та медицини катастроф» Організатори: НУОЗ України імені П.Л. Шупика (кафедра медицини невідкладних станів, кафедра медицини катастроф та військової підготовки); Центр екстреної військово-медичної допомоги та медицини катастроф міста Києва; Харківська медична академія післядипломної освіти (кафедра медицини невідкладних станів та медицини катастроф); Запорізька медична академія післядипломної освіти (кафедра медицини невідкладних станів і цивільного захисту); ВГО «Всеукраїнська асоціація працівників швидкої, невідкладної медичної допомоги та медицини катастроф»; Київська міська клінічна лікарня швидкої медичної допомоги	МІЖНАРОДНИЙ МЕДИЧНИЙ ФОРУМ	27 травня 13:00–14:30 Зал № 7 Науково-практична конференція «Стан діагностики злоякісних новоутворень в Україні: проблеми та шляхи подолання» Організатор: Національний інститут раку
25 травня 14:00–16:00 Зал № 2 Науково-практична конференція «Захист прав медичних працівників» Організатор: Київський медико-правовий кластер	РАДІОЛОГІЯ: ультразвукова та функціональна діагностика, конвенційна рентгенодіагностика, променева діагностика, комп'ютерна томографія, магнітно-резонансна томографія, променева терапія, ядерна медицина, радіаційна безпека	МІЖНАРОДНИЙ МЕДИЧНИЙ ФОРУМ	27 травня 13:00–14:30 Зал № 7 Науково-практична конференція «Стан діагностики злоякісних новоутворень в Україні: проблеми та шляхи подолання» Організатор: Національний інститут раку
26 травня 11:00–17:00 Зал № 5 Конференція «Фінанси для медицини та управління командою – скелет бізнесу» Організатор: консалтингове агентство Medical Business Expert	25 травня 09:00–11:00 Зал № 2 Науково-практична конференція «Наукові та практичні питання радіології в Україні» Організатор: кафедра радіології Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика	МІЖНАРОДНИЙ МЕДИЧНИЙ ФОРУМ	27 травня 13:00–14:30 Зал № 7 Науково-практична конференція «Гіперпроліферативний синдром та репродуктивне здоров'я жінки: сучасні підходи до діагностики, лікування та профілактики» Організатор: ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О.М. Лук'яновича НАМН України»
27 травня 09:30–12:30 Зал № 4 Відкрита консультація на тему «Дотримання ліцензійних умов провадження медичної практики – нові правила, зміни, виклики» Організатор: юридична компанія «Медконсалтинг»	26 травня 09:00–10:00 Зал № 1 ВСЕУКРАЇНСЬКА ШКОЛА УЛЬТРАЗВУКОВОЇ І ФУНКЦІОНАЛЬНОЇ ДІАГНОСТИКИ Організатори: Українська асоціація фахівців ультразвукової діагностики, кафедра радіології Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, група компаній LMT, компанії ринку	МІЖНАРОДНИЙ МЕДИЧНИЙ ФОРУМ	27 травня 13:00–14:30 Зал № 7 Науково-практична конференція «Гіперпроліферативний синдром та репродуктивне здоров'я жінки: сучасні підходи до діагностики, лікування та профілактики» Організатор: ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О.М. Лук'яновича НАМН України»
ЛАБОРАТОРНА МЕДИЦИНА: лабораторна діагностика, цитоморфологія, клінічна імунологія, лабораторна генетика, мікробіологія та вірусологія	26 травня 09:00–10:00 Зал № 1 ВСЕУКРАЇНСЬКА ШКОЛА УЛЬТРАЗВУКОВОЇ І ФУНКЦІОНАЛЬНОЇ ДІАГНОСТИКИ Організатори: Українська асоціація фахівців ультразвукової діагностики, кафедра радіології Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, група компаній LMT, компанії ринку	МІЖНАРОДНИЙ МЕДИЧНИЙ ФОРУМ	27 травня 13:00–14:30 Зал № 7 Науково-практична конференція «Гіперпроліферативний синдром та репродуктивне здоров'я жінки: сучасні підходи до діагностики, лікування та профілактики» Організатор: ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О.М. Лук'яновича НАМН України»
25 травня 09:00–13:00 26 травня 10:00–13:00 Зал № 9 Науково-практична конференція з міжнародною участю «Стан та перспективи розвитку лабораторної медицини в Україні» Організатори: кафедра клінічної лабораторної діагностики Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика; ГО «Всеукраїнська асоціація клінічної хімії та лабораторної медицини» Спонсор заходу:	26 травня 09:00–10:00 Зал № 1 ВСЕУКРАЇНСЬКА ШКОЛА УЛЬТРАЗВУКОВОЇ І ФУНКЦІОНАЛЬНОЇ ДІАГНОСТИКИ Організатори: Українська асоціація фахівців ультразвукової діагностики, кафедра радіології Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, група компаній LMT, компанії ринку	МІЖНАРОДНИЙ МЕДИЧНИЙ ФОРУМ	27 травня 13:00–14:30 Зал № 7 Науково-практична конференція «Гіперпроліферативний синдром та репродуктивне здоров'я жінки: сучасні підходи до діагностики, лікування та профілактики» Організатор: ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О.М. Лук'яновича НАМН України»
25 травня 15:00–18:00 Зал № 7 Науково-практична конференція «Актуальні питання діагностики та лікування гематологічних захворювань» Організатор: ДУ «Інститут гематології та трансфузіології НАМН України»	27 травня 11:00–13:00 Зал № 10 Науково-практична конференція «Проміньова діагностика та оцінка ефективності лікування найбільш розповсюджених злоякісних пухлин органів малого таза» Організатор: науково-дослідне відділення променевої діагностики Національного інституту раку	МІЖНАРОДНИЙ МЕДИЧНИЙ ФОРУМ	27 травня 13:00–14:30 Зал № 7 Науково-практична конференція «Гіперпроліферативний синдром та репродуктивне здоров'я жінки: сучасні підходи до діагностики, лікування та профілактики» Організатор: ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О.М. Лук'яновича НАМН України»
26 травня 10:00–13:00 Зал № 9 Науково-практична конференція «Інфекційні хвороби в сучасному світі: епідеміологія, діагностика, лікування, профілактика, біологічна безпека» Організатор: ДУ «Інститут епідеміології та інфекційних хвороб імені Л.В. Громашевського НАМН України»	27 травня 11:00–13:00 Зал № 10 Науково-практична конференція «Проміньова діагностика та оцінка ефективності лікування найбільш розповсюджених злоякісних пухлин органів малого таза» Організатор: науково-дослідне відділення променевої діагностики Національного інституту раку	МІЖНАРОДНИЙ МЕДИЧНИЙ ФОРУМ	27 травня 13:00–14:30 Зал № 7 Науково-практична конференція «Гіперпроліферативний синдром та репродуктивне здоров'я жінки: сучасні підходи до діагностики, лікування та профілактики» Організатор: ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О.М. Лук'яновича НАМН України»
26 травня 16:00–17:00 Зал № 1 Круглий стіл «Пункт забору зразків медичної лабораторії в системі менеджменту відповідно до вимог ДСТУ EN ISO 15189:2015» Організатор: ТОВ «Навчально-методичний центр «Міжнародна школа технічного законодавства та управління якістю» (ISTL)	27 травня 11:00–13:00 Зал № 10 Науково-практична конференція «Проміньова діагностика та оцінка ефективності лікування найбільш розповсюджених злоякісних пухлин органів малого таза» Організатор: науково-дослідне відділення променевої діагностики Національного інституту раку	МІЖНАРОДНИЙ МЕДИЧНИЙ ФОРУМ	27 травня 13:00–14:30 Зал № 7 Науково-практична конференція «Гіперпроліферативний синдром та репродуктивне здоров'я жінки: сучасні підходи до діагностики, лікування та профілактики» Організатор: ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О.М. Лук'яновича НАМН України»

Шановний фахівче! Заповнюйте цю форму та надішліть на e-mail у відповідності до вимог.

ІМ'Я, ПІБІС, ПОШТА:

Організація:

Посада:

Вік:

Місто, країна:

Моб. телефон:

E-mail:

Користувач:

Область, район:

Посада, посада:

Місто, країна:

Вулиця, буд. №:

Телефон роб.

Сайт:

Напрямок діяльності:

☐ управління охороною здоров'я

☐ первинна клініка

☐ міська, обласна, районна медична клініка та лікарня

☐ спеціалізовані заклади

☐ клінічні центри та спеціалізовані лікувальні заклади

☐ діагностичні центри, лабораторії

☐ санітарно-курортні заклади

☐ заклади післядипломної освіти та БМІЗ

На форумі Ви плануєте:

☐ відвідати науково-практичний захід, майстер-клас, виставку

☐ провести переговори щодо постачання обладнання, витратних матеріалів, фармацевтичних препаратів

З яких джерел Ви дізналися про форум:

☐ e-mail розсилка

☐ сайт організатора форуму

☐ реклама в Інтернеті (спеціалізовані портали)

☐ реклама в ЗМІ

☐ інші

☐ медичний туризм

☐ виробництво/постачання медичного обладнання

☐ виробництво/постачання лікарських препаратів/товарів медичного призначення

☐ аптеки, аптечні мережі, фармацевтичні маркетинг

☐ інші

Ознайомитися з:

☐ новинками медичного, лабораторного обладнання, техніки, інструментарію

☐ новинками фармацевтичної продукції

☐ інші

☐ запрошення від організатора форуму

☐ запрошення від організатора заходів

☐ запрошення від учасників

☐ запрошення від учасників

☐ інші

☐ Я хочу набір і оформити медичний паспорт дані в базі даних групи компаній LMT

☐ Інше

ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ 2-го ТИПУ ТА СЕРЦЕВО-СУДИННІ ЗАХВОРЮВАННЯ

Частина II. Рекомендації щодо лікування основних серцево-судинних захворювань, які перебігають у поєднанні з цукровим діабетом

КОВАЛЬ С.М., ЮШКО К.О.

ДУ «Національний інститут терапії імені А.Т. Малої НАМН України», м. Харків, Україна

В частині I статті (Новини медицини та фармації № 4, 2021) (1) були наведені дані про класифікацію цукрового діабету (ЦД), його поширеність, ускладнення та основні коморбідні стани, рекомендації щодо обстеження, стратифікації кардіоваскулярного ризику, профілактики основних серцево-судинних захворювань (ССЗ) у пацієнтів із ЦД 2-го типу.

Одночасний перебіг ЦД і ССЗ є взаємно обтяжливим: він прискорює розвиток мікро-/макросудинних ускладнень і негативно впливає на прогноз у даної категорії хворих. Такі коморбідні хворі потребують особливого підходу при лікуванні як діабету, так і основного ССЗ [2–5]. В даній частині статті наводяться рекомендації щодо особливостей лікування ЦД 2-го типу та основних ССЗ, які найбільш часто перебігають у поєднанні з діабетом, — ішемічної хвороби серця (ІХС), серцевої недостатності (СН), аритмій, захворювань аорти та периферичних артерій, що базуються на останніх документах європейських та американських товариств із діабету та кардіології.

КОМОРБІДНИЙ ПЕРЕБІГ ІХС І ЦД

Як було відзначено вище, ЦД є незалежним чинником ризику ССЗ. У 40–50 % хворих на ЦД ще до 40 років виникає щонайменше одне ССЗ [3, 4]. Наявність ЦД в 2–4 рази підвищує ризик розвитку ІХС, який зростає з тривалістю ЦД. Більше половини пацієнтів на момент верифікації діагнозу ЦД 2-го типу вже страждають від ІХС [2, 3, 6]. З одного боку, в багатьох випадках ІХС перебігає безсимптомно [3, 6, 7], а з іншого — часто діагностується дифузне ураження коронарних артерій і спостерігається високий ризик рестенозу в місці імплантації стента [6, 8]. Смертність при розвитку гострого коронарного синдрому у хворих на ЦД є в 2–3 рази вищою порівняно з пацієнтами без ЦД [6, 8].

Клінічні особливості ІХС при ЦД:

- висока частота безбольової («німої») форми ІХС та інфаркту міокарда;
 - високий ризик раптової смерті;
 - висока частота розвитку післяінфарктних ускладнень (кардіогенного шоку, СН, порушень серцевого ритму).
- Однією з особливостей коморбідності ІХС і ЦД є те, що порушення вуглеводного обміну у вигляді як ЦД, так і предіабету дуже часто вперше виявляються на тлі хронічної ІХС та при її загостренні — гострому коронарному синдромі, що асоціюється з поганим прогнозом [6, 8].

У зв'язку з цим у всіх пацієнтів з ІХС треба обов'язково оцінювати глікемічний статус. Доведено, що інтенсивний гліке-

мічний контроль є дуже важливим у хворих на ІХС і сприяє зниженню серцево-судинного (СС) ризику, особливо на ранніх стадіях ЦД і ІХС [2, 6].

Результати досліджень, що проведені в останні роки, вказують на необхідність переоцінки та уточнення підходів до ініціальної, а також тривалої антидіабетичної терапії хворих на ЦД, в тому числі при його коморбідному перебігу з ІХС [2, 9]. Так, показано, що представники таких двох груп антидіабетичних препаратів, як інгібітори натрій-глюкозного котранспортеру 2 (ІНГКТ-2) (емпагліфлозин, канагліфлозин і дапагліфлозин) та агоністи рецепторів глюкагоноподібного пептиду 1 (АР ГПП-1) (ліраглутид, семаглутид і дулаглутид) значно знижують ризик кардіоваскулярних подій у пацієнтів із ЦД та ССЗ та в пацієнтів із ЦД і дуже високим/високим СС-ризиком [10, 11].

Дуже важливою при веденні пацієнтів з ЦД і ІХС є інтенсивна вторинна профілактика ССЗ [2, 9]. Наріжним каменем вторинної кардіоваскулярної профілактики є антитромбоцитарна терапія [2, 6, 12]. У хворих на ЦД впродовж 3 років після перенесеного інфаркту міокарда розглядається комбінація аспірину і зменшеної дози тикагрелору [12]. Крім того, останнім часом продемонстрована ефективність і доцільність застосування в пацієнтів із ЦД і ІХС з дуже високим/високим ризиком СС-подій комбінації низьких доз ривароксабану з аспірином [2, 6].

В цілому антитромботичне лікування після реваскуляризації у хворих на ІХС не відрізняється за наявності або відсутності ЦД. У пацієнтів із ЦД та мультисудинною ІХС з придатною для реваскуляризації коронарною анато-

мією та низькою прогнозованою хірургічною смертністю показана більша ефективність аортокоронарного шунтування, ніж черешкірного коронарного втручання [6, 13].

Нижче наведені рекомендації Європейського товариства кардіологів та Європейської асоціації з вивчення діабету (2019), що висвітлюють найбільш важливі нові аспекти антидіабетичної терапії хворих на ЦД з урахуванням наявності симптомних ССЗ і ступеня серцево-судинного ризику (рис. 1, табл. 1).

Наведені на рис 1. і в табл. 1 дані підкреслюють важливість використання як антидіабетичних препаратів першої лінії для лікування ЦД 2-го типу з ССЗ та високим/дуже високим СС-ризиком інгібіторів ІНГКТ-2, АР ГПП-1 та метформіну.

Рекомендації щодо медикаментозного лікування ІХС (хронічного коронарного синдрому та гострого коронарного синдрому), що перебігає на тлі ЦД, наведені в табл. 2.

КОМОРБІДНИЙ ПЕРЕБІГ СН ТА ЦД

По-перше, пацієнти з предіабетом та ЦД мають підвищений ризик розвитку СН як зі зниженою фракцією викиду (ФВ) лівого шлуночка (ЛШ), так і зі збереженою, а по-друге, навпаки, СН збільшує ризик ЦД [2, 3, 14]. Коморбід-

Таблиця 1. Рекомендації щодо цукрознижуючого лікування хворих на ЦД 2-го типу з ССЗ (2)

Рекомендації	Клас рекомендацій	Рівень доказів
ІНГКТ-2		
Емпагліфлозин, канагліфлозин або дапагліфлозин рекомендовані пацієнтам із ЦД 2-го типу та ССЗ або при дуже високому/високому СС-ризиком для зниження СС-подій	I	A
Емпагліфлозин рекомендований пацієнтам із ЦД 2-го типу та ССЗ для зниження ризику смерті	I	B
ІНГКТ-2 (емпагліфлозин, канагліфлозин і дапагліфлозин) асоціюються зі зниженням ризику госпіталізації, яка пов'язана з СН у пацієнтів з ЦД, і рекомендуються для цих пацієнтів	I	A
АР ГПП-1		
Ліраглутид, семаглутид або дулаглутид рекомендовані пацієнтам із ЦД 2-го типу та ССЗ або при дуже високому/високому СС-ризиком для зниження СС-подій	I	A
Ліраглутид рекомендований пацієнтам із ЦД 2-го типу та ССЗ або при дуже високому/високому СС-ризиком для зниження ризику смерті	I	B
Бігуаніди		
Метформін має бути включений у лікування пацієнтів із надмірною вагою з ЦД 2-го типу без ССЗ та помірним СС-ризиком	IIa	C
Інсулін		
Глікемічний контроль на основі інсуліну має бути розглянутий у пацієнтів із ГКС зі значущою гіперглікемією (> 10 ммоль/л), з цільовими рівнями, адаптованими відповідно до супутніх захворювань	IIa	C
Тіазолідиндіони		
Тіазолідиндіони не рекомендовані пацієнтам із СН	III	A
ІДПП-4		
Саксагліптин не рекомендований пацієнтам із ЦД 2-го типу та високим ризиком СН	III	B

Примітки: ГКС — гострий коронарний синдром; СС — серцево-судинний; ССЗ — серцево-судинні захворювання; ЦД — цукровий діабет; ІДПП-4 — інгібітори дипептидилпептидази 4; АР ГПП-1 — агоністи рецепторів глюкагоноподібного пептиду 1; СН — серцева недостатність; ІНГКТ-2 — інгібітори натрій-глюкозного котранспортеру 2.

ність ЦД та СН призводить до більш високого ризику госпіталізації внаслідок СН, смерті через всі причини та смерті від СН [3, 14].

Нижче наводяться сучасні рекомендації щодо лікування СН у хворих із ЦД (табл. 3) та щодо зниження ризику СН у хворих із ЦД (табл. 4).

З огляду на дані, наведені в табл. 3, треба зауважити, що медикаментозне лікування й апаратна терапія, що рекомендується даними європейськими товариствами для лікування СН, однаково рекомендовані пацієнтам і з ЦД, і без нього [14].

Окремо треба вказати, що, оскільки ниркова дисфункція та гіперкаліємія частіше зустрічаються в пацієнтів із ЦД, рекомендується корекція доз деяких препаратів для лікування СН (наприклад, блокаторів ренін-ангіотензин-альдостеронової системи) [14].

Дані табл. 4 вказують на те, що антидіабетичними препаратами першої лінії для лікування ЦД у хворих із СН насамперед є метформін, інгібітори ІНГКТ-2 та АР ГПП-1. Водночас такі препарати, як саксагліптин (іДПП-4), тіаглітазон і розиглітазон (тіазолідиніони), навпаки, не рекомендуються пацієнтам із ЦД та СН [2, 10].

КОМОРБІДНИЙ ПЕРЕБІГ АРИТМІЙ І ЦД

Одним із найбільш частих порушень ритму, що зустрічається при ЦД, є фібриляція передсердь (ФП). Саме це тяжке і прогностично несприятливе порушення ритму значно збільшує смертність хворих на ЦД [2, 15, 16].

Для пацієнтів із ЦД віком > 65 років рекомендується обов'язково проводити обстеження для виявлення ФП, насамперед шляхом пальпації пульсу або за допомогою переносних пристроїв. Але наявність ФП завжди повинна підтверджуватися ЕКГ [15]. Принципово важливим і доведеним на сьогодні є те, що всім хворим на ЦД із ФП рекомендована антикоагулянтна терапія. При цьому в разі виявлення неклапанної ФП перевагу треба надавати сучасним новим пероральним антикоагулянтам, а не варфарину [2, 15].

Характеризуючи проблему порушень ритму у хворих на ЦД, необхідно окремо підкреслити значне підвищення ризику раптової серцевої смерті у даних пацієнтів, особливо в жінок і хворих із СН. При наявності у пацієнтів із ЦД ознак СН треба регулярно оцінювати тривалість QRS та ФВ ЛШ для визначення показань до серцевої ресинхронізуючої терапії та/або імплантації кардіовертера-дефібрилятора [17].

Основні рекомендації щодо лікування аритмій у хворих на ЦД 2-го типу наведені в табл. 5.

КОМОРБІДНИЙ ПЕРЕБІГ ЗАХВОРЮВАННЯ АОРТИ ТА ПЕРИФЕРИЧНИХ АРТЕРІЙ І ЦД

ЦД у більшості хворих, особливо при його тривалому і некомпенсованому перебігу, не тільки асоціюється з захворюванням артерій нижніх кінцівок, а й значно прискорює розвиток цих уражень. При цьому ЦД часто драматично погіршує прогноз перебігу захворювання артерій нижніх кінцівок на будь-якій стадії [3, 18, 19]. Пацієнти з ЦД мають більш високий ризик хронічної загрози для кінцівки, що вимагає регулярного скринінгу з вимірюванням кістково-плечового індексу для ранньої діагностики захворювання артерій нижніх кінцівок [2, 18, 19].

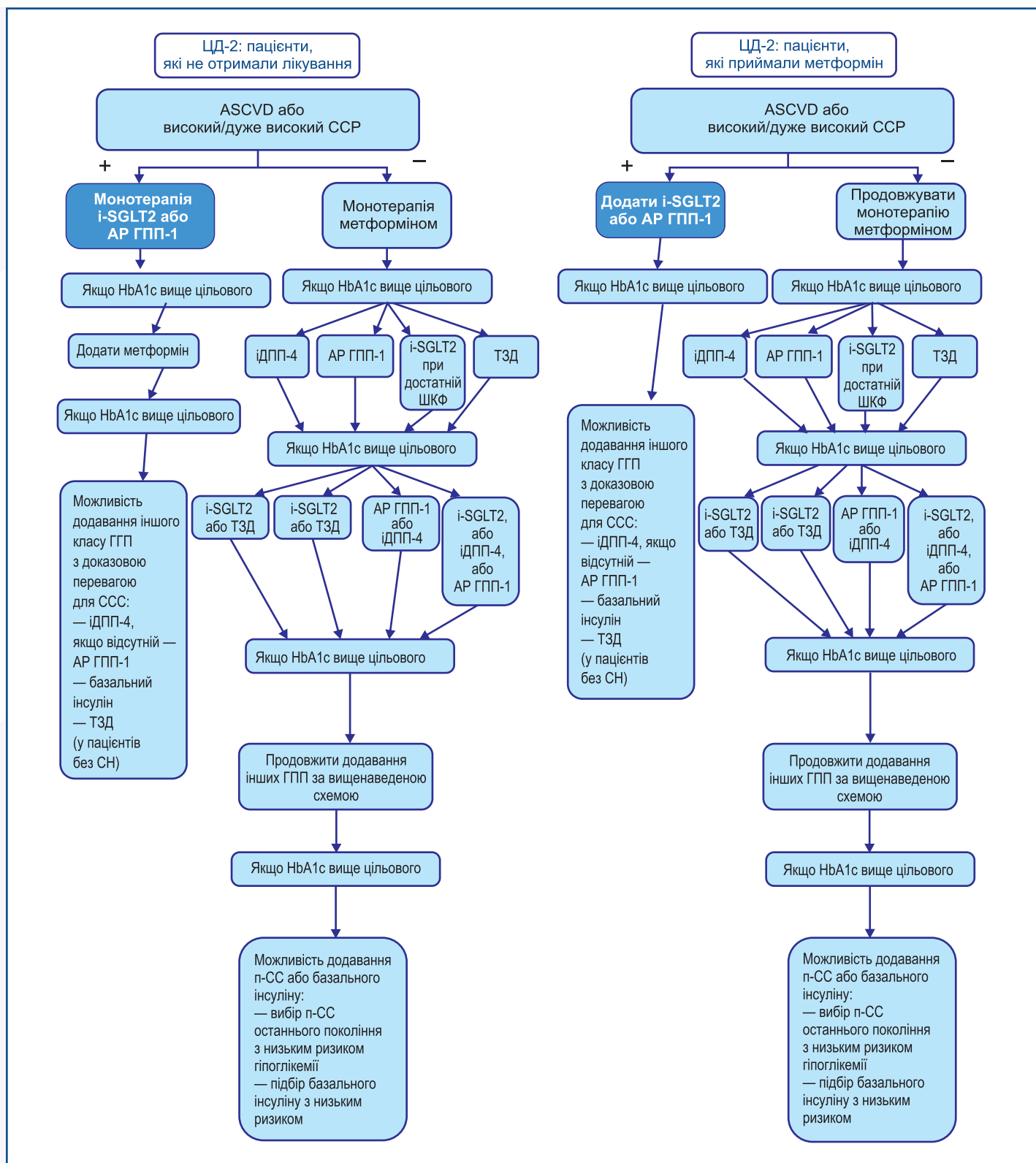


Рисунок 1. Алгоритм лікування хворих на ЦД 2-го типу з СС3 або високим/дуже високим СС-ризиком (2)

Примітки: ASCVD — СС3, пов'язані з атеросклеротичним ураженням судин; високий/дуже високий ризик — хворі з ураженням органів-мішеней і декількома факторами ризику; HbA1c — глікований гемоглобін, цільовий рівень до 7 %; i-SGLT2 — інгібітор натрій-глюкозного котранспортеру 2-го типу (SGLT2); АР ГПП-1 — агоніст рецепторів глюкагоноподібного пептиду-1; ГПП — гіпоглікемічні препарати; іДПП-4 — інгібітор дипептидилпептидази 4; п-СС — препарати сульфонілсечовини; СН — серцева недостатність; ССС — серцево-судинна система; ТЗД — тіазолідиніони; ЦД-2 — цукровий діабет 2-го типу; ШКФ — швидкість клубочкової фільтрації.

Таблиця 2. Рекомендації щодо лікування хворих на ЦД 2-го типу з хронічним коронарним синдромом і гострим коронарним синдромом (2)

Рекомендації	Клас рекомендацій	Рівень доказів
ІАПФ або БРА показані пацієнтам із ЦД та ІХС для зниження ризику СС-ускладнень	I	A
Терапія статинами рекомендована хворим із ЦД та ІХС для зниження ризику СС-ускладнень	I	A
Аспірин у дозі 75–160 мг/день рекомендований для вторинної профілактики пацієнтам із ЦД	I	A
Лікування блокатором рецепторів P2Y12 тикагрелором або прасугрелем рекомендоване для пацієнтів із ЦД та ГКС протягом 1 року з аспірином і тим, які пройшли процедуру ЧШКВ або АКШ	I	A
Супутнє застосування інгібітора протонної помпи рекомендоване пацієнтам, які отримують ПАТТ або пероральну антикоагулянтну монотерапію та мають високий ризик шлунково-кишкової кровотечі	I	A
Клопидогрел рекомендований як альтернатива антитромбоцитарній терапії у випадку непереносимості аспірину	I	B
Продовження ПАТТ після 12 місяців до 3 років слід розглядати у пацієнтів з ЦД, які добре переносили ПАТТ без великих кровотеч	IIa	A
Додавання другого антитромботичного препарату до аспірину для довготривалої вторинної профілактики повинно розглядатися у пацієнтів без високого ризику кровотечі	IIa	A
Бета-блокатори можуть бути розглянуті у пацієнтів із ЦД та ІХС	IIb	B

Примітки: ІАПФ — інгібітор ангіотензинперетворюючого ферменту; ГКС — гострий коронарний синдром; БРА — блокатор рецептора ангіотензину II; ЧШКВ — черезшкірне коронарне втручання; АКШ — аортокоронарне шунтування; ІХС — ішемічна хвороба серця; СС — серцево-судинний; ЦД — цукровий діабет; ПАТТ — подвійна антитромбоцитарна терапія.

Таблиця 3. Рекомендації щодо лікування СН у хворих із ЦД (2, 14)

Рекомендації	Клас рекомендацій	Рівень доказів
ІАПФ та бета-блокатори показані симптомним пацієнтам із СНзнФВ та ЦД для зниження госпіталізації та смерті з приводу СН	I	A
Антагоністи мінералокортикоїдів показані пацієнтам із СНзнФВ та ЦД, які залишаються симптомними, незважаючи на лікування ІАПФ та бета-блокаторами, для зниження госпіталізації та смерті з приводу СН	I	A
Апаратна терапія з імплантованим кардіовертером-дефібрилятором, серцевою ресинхронізуючою терапією або серцевою ресинхронізуючою терапією з імплантованим кардіовертером-дефібрилятором рекомендована пацієнтам із ЦД, як і пацієнтам із СН загальної популяції	I	A
БРА показані симптомним пацієнтам із СНзнФВ та ЦД, які не переносять ІАПФ, для зниження госпіталізації та смерті з приводу СН	I	B
Сакубітрил/валсартан показаний замість ІАПФ для зниження госпіталізації та смерті з приводу СН пацієнтам із СНзнФВ та ЦД, які залишаються симптомними, незважаючи на лікування ІАПФ, бета-блокаторами та антагоністами мінералокортикоїдів	I	B
Діуретики показані пацієнтам із СНзбФВ, СНсФВ, СНзнФВ з ознаками та/або симптомами затримки рідини для покращення симптомів	I	B
Реваскуляризація серця за допомогою АКШ показала подібні переваги для зменшення довгострокового ризику смерті у пацієнтів із СНзнФВ з ЦД і без нього та рекомендується пацієнтам із дво- або трисудинним коронарним ураженням, включаючи значний стеноз лівої низхідної коронарної артерії	I	B
Використання івабрадину слід розглядати для зниження госпіталізації та смерті з приводу СН пацієнтам із СНзнФВ та ЦД з синусовим ритмом та ЧСС у спокої ≥ 70 уд/хв, які залишаються симптомними, незважаючи на лікування бета-блокаторами (максимально допустима доза), ІАПФ/БРА та антагоністами мінералокортикоїдів	IIa	B
Аліскірен (прямий інгібітор реніну) не рекомендується пацієнтам із СНзнФВ та ЦД через високий ризик гіпотонії, погіршення функції нирок, гіперкаліємії та інсульту	IIb	B

Примітки: ІАПФ — інгібітор ангіотензинперетворюючого ферменту; БРА — блокатор рецепторів ангіотензину II; СН — серцева недостатність; СНзбФВ — серцева недостатність зі збереженою фракцією викиду; СНсФВ — серцева недостатність із середньою фракцією викиду; СНзнФВ — серцева недостатність зі зниженою фракцією викиду; АКШ — аортокоронарне шунтування; ЦД — цукровий діабет.

Таблиця 4. Рекомендації щодо лікування хворих на ЦД для зниження ризику СН (2)

Рекомендації	Клас рекомендацій	Рівень доказів
ІНГКТ-2 (емпагліфлозин, канагліфлозин і дапагліфлозин) асоціюються з меншим ризиком госпіталізації з приводу СН у пацієнтів із ЦД, і рекомендуються	I	A
Метформін слід розглядати для лікування ЦД у пацієнтів із СН, якщо рШКФ стабільна та > 30 мл/хв/1,73 м ²	I	A
АР ГПП-1 (ліксисенатид, ліраглутид, семаглутид, екзенатид і дулаглутид) нейтрально впливають на ризик госпіталізації з приводу СН та можуть розглядатися для лікування ЦД у пацієнтів із СН	I	A
ІДПП-4 (ситагліптин і лінагліптин) нейтрально впливають на ризик госпіталізації з приводу СН і можуть бути розглянуті для лікування ЦД у пацієнтів із СН	I	B
Використання інсуліну може розглядатися в пацієнтів із продвинутою систолічною СНзнФВ	I	B
Тіазолідиндіони (піоглітазон і розиглітазон) асоціюються з підвищеним ризиком виникнення СН у пацієнтів із ЦД і не рекомендуються для лікування ЦД у пацієнтів із ризиком СН (або з попередньою СН)	I	B
ІДПП-4 саксагліптин асоціюється з підвищеним ризиком госпіталізації з приводу СН і не рекомендується для лікування ЦД у пацієнтів із ризиком СН (або з попередньою СН)	I	B

Примітки: СН — серцева недостатність; СНзнФВ — серцева недостатність зі зниженою фракцією викиду; ЦД — цукровий діабет; рШКФ — розрахункова швидкість клубочкової фільтрації.

Методи лікування захворювань артерій нижніх кінцівок не відрізняються у хворих з ЦД або без нього, хоча варіанти реваскуляризації можуть бути біднішими, а ефективність реваскуляризації — гіршою у зв’язку з дифузним і дистальним ураженням [19].

Крім захворювань артерій нижніх кінцівок у хворих на ЦД рекомендовані раннє виявлення та вибір тактики лікування хвороби сонних артерій. В цілому ж тактика лікування уражень сонних артерій у хворих на ЦД подібна такій у хворих без ЦД [20].

Основні положення діагностики та лікування захворювань периферичних артерій у хворих на ЦД 2-го типу наведені в табл. 6.

Таким чином, проблема асоціації ЦД із ССЗ є глобальною та складною для вирішення у зв’язку з великою кількістю хворих і необхідністю застосування широкого спектра лабораторних та інструментальних досліджень, а також високоінформативних візуалізаційних та інтервенційних діагностичних і терапевтичних методів. На жаль, не всі дані методи є доступними в Україні. Але проблема діагностики і лікування хворих на ЦД із ССЗ може вирішуватись поетапно.

На етапі надання первинної медичної допомоги необхідно налагодити скринінгову діагностику ЦД і обстеження хворих на ЦД з метою виявлен-

ня ССЗ та їх факторів ризику. Вже на цьому етапі можливо визначити кардіо-васкулярний ризик у пацієнтів з ЦД, провести доступні лабораторні й інструментальні дослідження і розпочати профілактику ССЗ.

Після виявлення у хворих на ЦД таких ССЗ, як ІХС та її гострі форми, СН, аритмії та захворювання аорти і периферичних артерій, необхідно провести диференціацію можливостей первинної, вторинної та третинної медичної допомоги і скоректувати направлення хворих на відповідний етап для подальшого поглибленого обстеження та вибору медикаментозної або інтервенційної та/або апаратної форми лікування.

Треба відзначити, що роль первинної ланки медичної допомоги і в разі виявлення вказаних ССЗ є досить значною. В значній кількості випадків на первинному етапі надання медичної допомоги можливо підібрати адекватну ініціальну терапію хворим на вищезазначені ССЗ.

Важливим є налагодження диспансерного нагляду за даним групами хворих з організацією пацієнт-орієнтованого лікування, що повинно включати не тільки медикаментозні методи, а й підходи до корекції способу життя.

У разі необхідності рекомендуються консультації хворих у відповідних спеціалістів: ендокринологів, кардіологів, кардіохірургів, невропатологів і нейрохірургів, або направлення на стаціонарне обстеження та лікування у високоспеціалізовану медичну установу.

Таблиця 5. Рекомендації щодо лікування аритмії у хворих на ЦД 2-го типу (2, 15, 17)

Рекомендації	Клас рекомендацій	Рівень доказів
Пероральна антикоагуляція НОАК, яка має перевагу над АВК, рекомендована пацієнтам із ЦД віком > 65 років з ФП та оцінкою за шкалою CHA ₂ DS ₂ -VASc ≥ 2 , якщо немає протипоказань	I	A
A. Імплантація кардіовертера-дефібрилятора рекомендована пацієнтам із ЦД з симптоматичною СН (клас II або III за класифікацією Нью-Йоркської серцевої асоціації) та ФВ ЛШ ≤ 35 % після 3 місяців оптимальної медикаментозної терапії, які повинні вижити протягом принаймні 1 року з хорошим функціональним статусом. B. Імплантація кардіовертера-дефібрилятора рекомендована пацієнтам із документованою шлуночковою фібриляцією або гемодинамічно нестабільною шлуночковою тахікардією за відсутності оборотних причин або протягом 48 годин після ІМ	I	A
Бета-блокатори рекомендовані пацієнтам із ЦД з СН та після гострого ІМ з ФВ ЛШ < 40 % для запобігання раптовій серцево-судинній смерті	I	A
Обстеження на ФП при пальпації пульсу слід розглянути у пацієнтів віком > 65 років із ЦД, та має бути підтвердженим ЕКГ, якщо є підозра на ФП, оскільки ФП у хворих на ЦД збільшує захворюваність і смертність	IIa	C
Пероральну антикоагуляцію слід розглядати індивідуально у пацієнтів віком < 65 років із ЦД і ФП без будь-яких інших факторів ризику тромбоемболії (оцінка CHA ₂ DS ₂ -VASc < 2)	IIa	C
Оцінювання ризику виникнення кровотечі (тобто показник HAS-BLED) слід враховувати при призначенні антитромботичної терапії пацієнтам з ФП і ЦД	IIa	C
Обстеження факторів ризику раптової серцевої смерті, особливо вимірювання ФВ ЛШ, слід враховувати у пацієнтів із ЦД та попереднім ІМ або СН	IIa	C
Виключення структурної хвороби серця слід розглянути у пацієнтів із ЦД та частими передчасними скороченнями шлуночків	IIa	C
Гіпоглікемії слід уникати, оскільки це може спровокувати аритмію	IIa	C

Примітки: НОАК — нові оральні антикоагулянти не антагоністи вітаміну К; АВК — антагоністи вітаміну К; ФП — фібриляція передсердь; ЦД — цукровий діабет; СН — серцева недостатність; ФВ ЛШ — фракція викиду лівого шлуночка; ІМ — інфаркт міокарда.

Таблиця 6. Рекомендації щодо діагностики і лікування захворювань периферичних артерій у хворих на ЦД 2-го типу (2, 19, 20)

Рекомендації	Клас рекомендацій	Рівень доказів
Захворювання сонних артерій		
Пацієнтам із ЦД та хворобою сонних артерій рекомендується застосовувати такі ж методи діагностики та терапевтичні варіанти (консервативні, хірургічні або ендоваскулярні), як і пацієнтам без ЦД	I	C
Захворювання артерій нижніх кінцівок. Діагностика		
Скринінг захворювань артерій нижніх кінцівок показаний щорічно з клінічною оцінкою та/або вимірюванням ГПІ	I	C
Навчання догляду за стопами рекомендується пацієнтам із ЦД, особливо тим, хто має захворювання артерій нижніх кінцівок, навіть якщо воно перебігає безсимптомно. Раннє визнання втрати тканин та/або інфекції та направлення до мультидисциплінарної команди (включаючи діабетолога та судинного хірурга) є обов'язковим для поліпшення врятування кінцівок	I	C
ГПІ < 0,90 є діагностичним для захворювання артерій нижніх кінцівок незалежно від симптомів. У разі появи симптомів подальша оцінка включає дуплексне УЗД	I	C
При підвищенні ГПІ (> 1,40) мають бути включені інші неінвазивні тести, зокрема ППІ або дуплексне УЗД	I	C
Дуплексне УЗД показано як метод першої лінії візуалізації для оцінки анатомії та гемодинамічного стану артерій нижніх кінцівок	I	C
КТ-ангіографія або магнітно-резонансна ангіографія показана при захворюваннях артерій нижніх кінцівок, якщо розглядається реваскуляризація	I	C
У разі симптомів, що свідчать про переривчасту кульгавість при нормальному ГПІ, слід розглянути тест на біговий доріжці та ГПІ після тренування	I	C
У пацієнтів із ЦД з захворюваннями артерій нижніх кінцівок з ураженнями нижче коліна перед проведенням реваскуляризації слід розглянути ангіографію, включаючи відбиток стопи	I	C
Захворювання судин нижніх кінцівок. Лікування		
У пацієнтів із ЦД та асимптоматичними захворюваннями артерій нижніх кінцівок рекомендована антитромбоцитарна терапія	I	A
Оскільки пацієнти з ЦД і захворюваннями артерій нижніх кінцівок відносяться до дуже високого СС-ризiku, рекомендований цільовий рівень ХС ЛПНЩ < 1,4 ммоль/л (< 55 мг/дл) або зниження рівня ХС ЛПНЩ щонайменше на 50 %	I	B
У пацієнтів із ЦД з хронічною ішемією, що загрожує втратою нижньої кінцівки, рекомендована оцінка ризику ампутації; для цієї цілі має використовуватися шкала WIFI	I	B
У випадку хронічної ішемії, що загрожує втратою нижньої кінцівки, реваскуляризація показана, якщо це можливо, для рятування кінцівки	I	C

Примітки: ЦД — цукровий діабет; ГПІ — гомілково-плечовий індекс; УЗД — ультразвукове дослідження; ППІ — пальцево-плечовий індекс; ХС ЛПНЩ — холестерин ліпопротеїдів низької щільності; СС — серцево-судинний; WIFI — Wound (рана), Ischaemia (ішемія), and foot Infection (інфекція стопи).

Конфлікт інтересів. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів та власної фінансової зацікавленості при підготовці даної статті.

Список літератури знаходиться в редакції ■



«Аксімед» завжди попереду!

НА БАЗІ КЛІНІКИ «АКСІМЕД» ВІДКРИТО СУЧАСНИЙ

ЦЕНТР ПРОБЛЕМ СНУ

ЕФЕКТИВНА ДІАГНОСТИКА ТА ЛІКУВАННЯ:

- порушень дихання уві сні (нічне апное);
- усіх видів безсоння;
- синдрому неспокійних ніг.

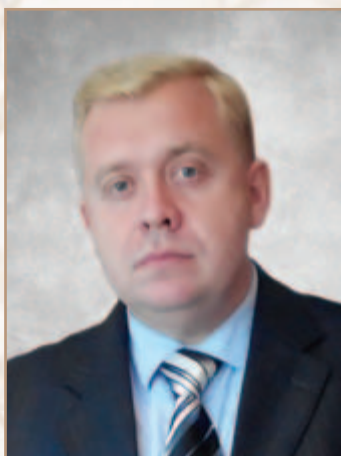
ПРОВДИМО НАЙСУЧАСНІШУ
ПОЛІСОМНОГРАФІЮ

AKSIMED.UA • 044 390 00 55



ЛІКУВАННЯ
ХРАПУ

ХРАМОВАЯ МЕДИЦИНА ДРЕВНЕЙ ГРЕЦИИ



ОПАРИН А.А., д.м.н., профессор, заведующий кафедрой терапии, ревматологии и клинической фармакологии Харьковской медицинской академии последипломного образования, президент Украинской академии истории медицины, г. Харьков, Украина

В истории древнегреческой цивилизации принято выделять несколько основных периодов:

- 1) период Критской и Микенской цивилизаций (III–II тысячелетия до н.э.);
- 2) предполисный период (XI–IX вв. до н.э.);
- 3) полисный период (VIII–VI вв. до н.э.);
- 4) классический период (V–IV вв. до н.э.);
- 5) эллинистический период (вторая половина IV в. до н.э. — середина I в. н.э.).

В каждом из них состояние медицины имело свои определенные особенности, хотя, как мы будем рассматривать ниже, они не имели принципиального отличия, несмотря на длительный период существования всей древнегреческой цивилизации, чему имелись свои объективные причины, которые также станут предметом нашего изучения.

При этом в Древней Греции существовали три основных направления медицины: храмовая, нехрамовая и народная, главенствующей из них была храмовая, комплексный анализ и рассмотрение которой и стали целью данной статьи.

Итак, ведущее место по своей распространенности и популярности в Древней Греции и ее колониях занимала храмовая медицина, и это несмотря на то, что древнегреческое жречество никогда не обладало той властью, которую имели жрецы в Месопотамии или в Египте.

Центры храмовой медицины существовали при храмах бога врачевания Асклепия [1; с. 133].

КУЛЬТ БОГА АСКЛЕПИЯ

Согласно греческой мифологии, Асклепий был сыном бога Аполлона и нимфы Корониды. В юности благодаря отцу он получает особые дары в виде способности исцелять от всех болезней и якобы даже воскрешать мертвых. Последнее вызвало зависть Зевса, и он молнией убивает Асклепия. После смерти Асклепий возвращается из царства мертвых, став богом врачевания, и удостоивается божественных почестей от людей, начавших прибегать к нему за исцелением. У Асклепия, по преданию, были две дочери: Гиги́я, ставшая богиней здоровья, и Панаце́я, богиня-покровительница лекарственного врачевания.

Символом Асклепия был посох, обвитый змеей, который со временем стал официальным символом медицины практически во всем мире. Примечательно, что змея в храмах Асклепия приносили дары [2; т. 1, с. 114].

Примечательно, что не только змея была атрибутом Асклепия, но и сам Асклепий представлялся как древний и великий змей [2; т. 1, с. 114]. Культ змея

как опасного и страшного начала характерен практически для всех языческих культов [2; т. 1; с. 468–470].

Выбор именно змеи в качестве олицетворения злого начала, конечно же, не случаен, ибо каждый из древних народов, пусть и в приблизительной форме, но сохранил память о событиях, произошедших в Эдеме, и той роли, которую в них сыграл змей (Бытие, глава 3), в образе которого людям явился сатана — прародитель и символ зла. И подобно тому, как в Эдеме он явил людям чудо: змей вдруг заговорил, используя хитрость и внушение, этими же самыми методами, как мы увидим, пользовались и жрецы Асклепия.

По мнению многих ученых, у мифов о боге Асклепии был реальный прототип — царь Фессалии Асклепий, живший в XII в. до н.э. и являвшийся современником Троянской войны. Согласно Гомеру, он был учеником Хирона и лечил хирургические заболевания преимущественно различными втираниями и разрезами, а болезни внутренних органов — освежающими напитками, волшебными средствами и песнопениями [3; с. 195].

После его смерти больные стали поклоняться ему, и так постепенно сложился его культ. Примечательно, что во времена Гомера о культе бога Асклепия ничего не было известно [3; с. 198] — видимо, этот культ сложился к VII–VI вв. до н.э. Его сыновья Махаон и Подалирий упоминаются в «Илиаде» Гомера как искусные врачеватели.

Асклепионы

Итак, при храмах Асклепия строились специальные лечебно-жреческие комплексы — асклепионы, которых в Древней Греции, по сообщениям античных авторов, было более 300 [4; т. 1; с. 91–92].

Первые асклепионы начиная с VI в. до н.э. были воздвигнуты в Трикее (Фессалия), Эпидавре (Пелопонесс) и на острове Кос. Для примера рассмотрим два из наиболее известных асклепионов в Эпидавре и Пергаме [3; с. 195].

Асклепион в Эпидавре

Асклепион в Эпидавре занимал всегда особое место среди всех асклепионов Древней Греции. Это было обусловлено тем, что он считался местом, где был похоронен сам Асклепий. Между тем сама местность, где был сооружен асклепион в Эпидавре, не только не обладала никакими естественными лечебными свойствами, но и, напротив, была лишена хорошей питьевой воды, которую приходилось привозить издалека, и, будучи расположенной практически на одном уровне с морем, не отличалась здоровым климатом [5; с. 38].

До нашего времени сохранилось описание этого громадного религиозно-лечебного комплекса. Оно оставлено известным древнегреческим мыслителем и путешественником II века Павсанием, лично посетившим его, и затем было полностью подтверждено в ходе раскопок, которые проводила в 1881–1887 гг. в Эпидавре археологическая экспедиция под руководством доктора Кавадия.

«Священную рощу Асклепия со всех сторон окружают горы. Ни умирать людям, ни рожать женщинам здесь, в священной ограде, не дозволено; равным образом и на острове Делосе существует (тот же закон). Те жертвы, которые приносят богу, — безразлично, жители ли Эпидавра или иноземцы — должны быть съедены внутри ограды; то же самое, насколько я знаю, совершается и в Титане. Статуя Асклепия по величине вдвое меньше статуи Зевса Олимпийского

в Афинах, но сделана (тоже) из золота и слоновой кости. Надпись на статуе сообщает нам, что творцом ее был Фрасимед, сын Аригнота, с Пароса. Асклепий представлен сидящим на троне, он крепко сжал в одной руке скипетр, а другую положил на голову змеи; художник изобразил рядом с ним лежащую собаку. На троне сделаны рельефные изображения аргосских героев, Беллерофонта, убивающего Химеру, и Персея с отрубленной головой Медузы. На противоположной стороне храма находится то место, где спят те, кто приходит умолять бога (об исцелении). Вблизи сооружено круглое здание из белого мрамора, называемое Толос (купольное круглое здание), заслуживающее осмотра. В нем находится картина Павсия; он нарисовал Эрота, бросившего лук и стрелы; вместо них он несет в руках лиру. Нарисована здесь и богиня опьянения Мете, пьющая из чаши, сделанной из стекла, — это тоже работа Павсия.

На этой картине можно видеть, как через эту стеклянную чашу просвечивает лицо женщины. Внутри священной ограды прежде стояли доски (с надписями); в прежнее время их было очень много, при мне же их осталось всего шесть. На них были написаны имена мужчин и женщин, исцеленных Асклепием, а кроме того, обозначены и болезни, которыми каждый из них хворал, и средства, какими был излечен; все это написано на дорическом наречии. Отдельно от всех других стоит древняя стела, гласящая, что Инполит посвятил богу коней. Согласно с надписью на этой стеле говорят и жители Ариции, будто



Асклепион в Эпидавре

Ипполита, умершего вследствие проклятия отца его Тесея, воскресил Асклепий, однако, вернувшись опять к жизни, Ипполит не считал нужным простить отца; презрев его просьбы, он ушел в Италию к жителям Ариции, сделался там царем и отделил в честь Артемиды священный участок, где и до моего времени наградою для победителя при состязании в единоборстве была жреческая должность при храме богини. Но это состязание не разрешалось никому из свободных, а только рабам, бежавшим от своих господ.

На участке святилища эпидаврийцы имеют также и театр, который мне кажется особенно достойным осмотра: римские театры превосходят все другие театры в мире своим великолепием; своей величиной выделяется театр и Мегалополе у аркадийцев, что же касается гармонии и красоты, то какой архитектор в достаточной степени и достойным образом мог бы соперничать с Поликлетом. Ведь это Поликлет был строителем и этого театра, и этого круглого здания. Вроде есть и храм Артемиды, и статуя Эпионы (Облегчающей боли), и святилище Афродиты, и Фемиды, и стадий (ристалище), как у большинства эллинов из насыпной земли, и водоем, достойный осмотра из-за его крыши и других украшений. Здания, которые в наше время соорудил сенатор Антонин, почтенный человек, следующие: купальня Асклепия и храм богов, которых называют Эпидотами (Благодатными). Он выстроил и храм Гигиее (Здоровью), Асклепию и Аполлону, называемому Египетским. Кроме того, там находился так называемый портик Котис; потолок его уже весь обвалился, так как он был сделан из необожженного кирпича, — Антонин восстановил и отстроил этот портик.

Так как из жителей Эпидавра особенно страдали те, которые были связаны с храмом, потому что их женщинам не было разрешено рожать под его кровлей, а больным приходилось умирать под открытым небом, то, желая устранить и это неудобство, он выстроил здание; и было признано не нарушающим благочестия, если люди умирали в нем, а женщины рожали. Горы, которые возвышаются над рощей, назывались одна Титион, другая — Кинортион, и на ней стоял храм Аполлона Малеатского. Этот храм из числа древних; все же остальное, что окружает храм Аполлона Малеатского, и крыша над водоемом, куда у них собирается дождевая вода, — все это жителям Эпидавра выстроил Антонин. Все змеи и особенно одна их порода с более желтоватой кожей считаются священными змеями Асклепия; к людям они кротки и водятся только в области Эпидавра. То же самое я наблюдал и в других странах: так, только в одной Ливии водятся сухопутные крокодилы длиной не меньше, как и два локтя, только из одной Индии доставляется много (странных животных), а из птиц — попугаи. Змей же больших, в тридцать и более локтей, которые водятся у индусов и в Ливии, эпидаврийцы считают другой породой, а не (священными) «драконами» [6; т. 1, кн. XXVII, 1-8; кн. XXVIII, 1, с. 167-169].

Итак, «священный ритуал исключал из священных мест, как в Эпидавре, так и Делосе, все нечистое, соединенное с рождением или со смертью, и из священной ограды безжалостно изгоняли больных, приговоренных к смерти, пришедших иногда из отдаленнейших областей Греции, за советом к богу, и изнеможенных от долгого и тяжелого пути на пороге храма» [7; с. 351].

И только в период правления уже римского императора Антонина Пия (138—161) этот варварский обычай по личному его указу был отменен. Для умирающих больных им был построен, хотя и за чертой святилища, большой дом, где они могли спокойно умереть.

Особо отметим, что Древняя Греция, которой часто восхищаются за ее утонченное искусство и культуру, «считала всегда излишней подобную утонченность человеколюбия» [7; с. 354].



Дорога, ведущая к Пергамскому асклепиону. Пергам.
Фото А.А. Опарина

Асклепион в Пергаме

Другой из наиболее знаменитых асклепионов Древнего мира, по образу которого воздвигались иные подобные храмы, существовал в Малой Азии, на территории современной Турции, в городе Пергаме [8; с. 239].

Пергам занимал особое место в истории Древнего мира, став своеобразным «мостом» между Древним Вавилоном и Древним Римом, через который многие верования и религиозные представления Древнего Вавилона перешли в имперский, а затем и средневековый папский Рим [9, 10].

Одним из главных сооружений Пергама, вошедших в число Семи чудес Древнего мира, был Пергамский алтарь, посвященный верховному богу древних греков Зевсу. В связи с этим примечательно, что практически одновременно с возведением Пергамского алтаря по указу царя Эвмена II начинается строительство грандиозного религиозного центра, посвященного богу врачевания Асклепию.

Особую популярность культ Асклепия начал приобретать во времена Александра Македонского, войн его диадохов и войн, которые вел Рим, когда весь античный мир и Ближний Восток изнывали от постоянных войн, и были тысячи раненых и пострадавших. И потому уже само время строительства подобного храма в Пергаме было выбрано как нельзя кстати.

Итак, место для строительства асклепиона Эвмен II выбирает на юго-западной окраине Пергама. К асклепиону вела священная 280-метровая улица Текта, переходящая затем в красивую аллею, украшенную колоннами. Сам комплекс асклепиона представлял собой открытое пространство 110 × 130 метров, окруженное с трех сторон портиками и зданиями различной высоты.

На территории асклепиона располагалось несколько зданий. Это были библиотека, театр, специально построенный как одно из мест для лечения больных с помощью музыки и вмещающий до 3500 зрителей-пациентов [11; с. 83], целый комплекс лечебных зданий с бассейнами, специальными туннелями и непосредственно сам храм Асклепия. Внутренний зал последнего был круглым, а в его нишах располагались статуи бога и других богов-врачевателей, в частности, дочерей Асклепия Гигиен (откуда, кстати, и название науки — «гигиена») и Панацеи (откуда произошло понятие «панацея»).

Подобный центр, только несравненно меньших размеров, существовал и на территории Древнего Крыма, в Херсонесе. В последнем существовал храм Асклепия, на что указывают надписи с его упоминанием [12]. Обнаружены в Херсонесе и очень важные атрибуты этого храма — изображение исцеленных частей тела. Дело в том, что, как мы уже говорили выше, получая в храме Асклепия исцеление, люди приносили в благодарность помимо пожертвований на храм специально изготовленные то ли из мрамора, то ли из керами-

ки, то ли из слоновой кости изображения больных частей своего тела и оставляли их в храме [13].

Примечательно, что один из асклепионов существовал и на греческом острове Кос, где на его основе сформировалась знаменитая косская медицинская школа, одним из представителей которой был «отец медицины» Гиппократ, о чем мы подробно будем говорить ниже. Более того, в этом асклепионе «существовал обычай записывать в храме Эскулапия имена больных и те средства, которые им помогли, чтобы впоследствии можно было опять воспользоваться тем же лечением» [14].

Таким образом, асклепионы представляли собой хорошо продуманный как с инженерной, так и с религиозной точки зрения архитектурный ансамбль.

Структура, философия и принципы лечения в асклепионах

Асклепионы имели четкую структуру организации, во главе которой стоял верховный жрец. «Как всякое другое божество, Асклепий имел своего верховного жреца, в обязанности которого входило: руководить жертвоприношениями, наблюдать за украшениями храма, управлять священной казной, таково было дело, доверенное всякому жреческому сословию. Однако очень вероятно, что характер бога, которому он служил, возлагал на верховного эпидаврского жреца особые обязанности. Количество больных, приходивших в храм Асклепия за исцелением, несомненно, создавало для него и большое количество всевозможных обязанностей: надо было иметь известный надзор за толпой, сбиравшейся в этом обширном караван-сарая, надо было, несомненно, отправлять обязанности внутренней полиции святилища; во всяком случае, глава эпидаврского жреческого сословия не мог, безусловно, не интересоваться делами просителей, являвшихся в храм; чем чаще происходило облегчение от недугов, чем чудеснее исцеление, тем многочисленнее пациенты, тем больше и славы и выгоды ему самому; поэтому верховный жрец управлял, как неограниченный владыка, священной лечебницей, доверенной его попечением, однако он, по-видимому, отнюдь не производил сам никаких операций.

В непосредственное сношение с больными входили низшие служители храма; они принимали больных, устраивали их под портиками, оказывали им первую помощь и наблюдали за точным исполнением предписаний, сделанных богом; среди этих низших служащих надписи называют закора, клейдука или ключаря, пирофора или факелоносца. Их роль ограничивалась, впрочем, тем, что они были посредниками между богом и его поклонниками. Но исцеление шло никак не от них: честь его принадлежала одному Асклепию. Жрецами сообрались только предписания, данные богом, и они заботились о том, чтобы возмеченное чудо лучше совершилось. Поэтому редко можно было встретить между ними врачей; к тому же врачи тут были совершенно бесполезны, если вспомнить о том, что такое было это священное врачевание» [7; с. 354-355].



Театр в Пергамском асклепионе. Пергам.
Фото А.А. Опарина

«Больной, устроившийся под портиками Асклепиона, принесший обычные жертвы, исполнивший все требуемые формальности и засыпавший с надеждой, что во сне ему явится бог и откроет ему нужное против его недуга лекарство, не мог для исцеления своего рассчитывать ни на какую помощь со стороны знания человеческого: все свое упование он возлагал на действие силы небесной — он ждал чуда. Теперь станет понятным, почему присутствие врача являлось бесполезным: было достаточно, чтобы жрец и его подчиненные заботились о том, чтобы чудо совершилось. Святилище Асклепия не было больницей, куда приходили, чтобы лечиться у людей ученых, обладавших и знанием, и долгой практикой; это был храм, куда стремились, чтобы отдаться под покровительство бога» [7; с. 356-357].

Как же проходило и на чем основывалось лечение в этом храмовом комплексе? Внешне оно напоминало, выражаясь современным языком, санаторно-курортное лечение в виде широкого применения водолечения, массажа и гимнастических упражнений, что даже заставило видного историка медицины проф. В.П. Карпова говорить о «лечебно-санаторном» его характере.

Однако сегодня, когда рухнул идеологический занавес и стало возможным говорить о роли религии и философии в формировании медицины, в том числе и у древних греков, когда стало понятно, что никаких материалистических школ медицины в Древней Греции не существовало в принципе, стало понятным и истинное назначение асклепионов, являвшихся неотъемлемой частью культа бога Асклепия и магической по своей философской сути медицины древних греков.

Прибыв в святилище, «паломник прежде всего приносил жертву богу, а затем принимал участие в очистительных обрядах, готовясь таким образом телесно и духовно к вступлению в спальный зал — священное помещение, где бог являлся во сне и указывал ответственному способ исцеления от недуга» [15; с. 217].

«Когда приносили больного к святилищу бога, обычай требовал прежде всего, чтобы он очистился, и для этого его погружали в священный источник. Надлежало чистым предстать перед божеством, а для древних, как для жителей Востока наших дней, под чистотой вообще прежде всего разумелась чистота физическая; впрочем, в такой лечебнице, каким было это святилище, подобная предосторожность являлась необходимой мерой гигиены, и жрецы, несомненно, строго следили за тем, чтобы никто не занимал своего места под портиками, предварительно не вымывшись самым тщательным образом. Затем, принеся на алтарь Эскулапа несколько пирога и кое-какие другие лакомства, а кто побогаче, так и более значительную жертву, свинью или барана, устраивались на ночь в священном помещении. Больные должны были приносить туда с собой необходимую провизию и одеяла, чтобы покрыться; администрация храма довольствовалась тем, что предоставляла в их распоряжение скромные

постели из листьев. С наступлением ночи зажигались священные лампы, и жрец совершал нечто в роде вечерней службы, чтобы призвать на болящих благословение божие. Затем все укладывались спать; и закор, проходя портиками, гасил огни и приглашал больных спать. Начиналась священная ночь.

Воображение богомольцев уже перед тем разыгралось от ожидания прихода бога, и их охватывало крайнее возбуждение от всей обстановки святилища и театральной торжественности вечерней молитвы, а потому, когда наконец они засыпали, Эскулап являлся к ним в сновидении и указывал им или на какой-нибудь способ лечения или повелевал исполнить известный акт благочестия в благодарность за внезапное чудесное исцеление. Уже известны некоторые чудеса, какими бог отмечал свой приход; не менее любопытны и его медицинские предписания. То он советовал ванны, то пить известковую воду или сок цикуты; иным предписывал гимнастику и холодные омовения. Одно из его предписаний заключалось в том, чтобы съесть куропатку с ладаном; другое, превосходное в случаях воспаления легких, — прикладывать к больному месту припарки из тепла, смоченного вином. От кровохарканья самым верным средством было есть в течение трех дней подряд лепестки сосновых шишек, приготовленных на меду; для возвращения зрения не было ничего лучше примочки, сделанной из крови белого петуха; наконец, главную роль в этих леченьях играла вода, употреблялась ли она как омовение или как питье. Все эти предписания, как видно, были крайне просты; если Эскулап с помощью собственных рук и употреблял несколько чересчур сильные средства, предписания его ограничивались лишь мерами простой гигиены; остальное было делом веры, и главная роль должна была всегда оставаться за чудесным вмешательством бога.

Утром все приходило к жрецам рассказывать, что во сне повелел им Асклелий, и приступали к исполнению божественных предписаний. Поспешно собирались у источника, нетерпеливо ждали обещанного чуда. Когда исцеление происходило непосредственно, раздавались радостные крики, привилегированных осыпали бесконечными поздравлениями; очень часто откровение заставляло себя ждать в течение нескольких ночей; бог подвергал испытанию терпение своих поклонников и медлил появиться, поэтому каждое новое исцеление несло с собой и новую надежду, давало тщетно молившим силу дожидаться того дня, когда и над ними сжалится бог» [7; с. 365-367].

Таким образом, главным методом лечения в асклепионе был особый сон, или, точнее, целое служение введения в сон и самого сна, именуемое Enkoimesis. «Проводился он в абатоне — длинных крытых галереях вдоль стены храма, куда никто не мог войти без специального разрешения. Там больные вводились в состояние «искусственного сна» (состояние экстаза или гипноза), которое достигалось применением наркотиков или методов психологического воздействия. Ритуал сопровождался театральными представлениями, явлением бога или его священной змеи и даже представлением хирургических операций (в Эпидавре и других асклепионах найдено множество хирургических инструментов). Очень скоро этот ритуал приобрел широкую популярность. Он привлекал множество пациентов и приносил колоссальные доходы асклепионам. После ужасной чумы 430 г. до н.э., перед которой традиционная медицина оказалась бессильной, внимание к религии и магии усилилось. Священная змея из асклепиона в Эпидавре была торжественно перенесена в Афины, где на склонах Акрополя был заложен новый асклепион, и культ Асклепия засиял с новой силой» [4; т. 1, с. 94].

Если же больной заявлял, что никакого сна не видел, то жрецы утверждали, что Асклелий «рассказал все во сне священникам, которые в соответствии с этим прописывали ему (больному) лечение» [11; с. 77-78]. Но в случае, если сон видел сам больной, значение его разъясняли жрецы [11; с. 78].

Согласно этим толкованиям назначалось и лечение, которое осуществлялось в виде внутреннего и наружного употребления жертвенной крови, слушания стихотворений, посещения театра, употребления гипса, а также приема обильных рвотных средств, слабительных и кровопусканий [3; с. 197].

Но основным методом лечения, применявшимся в Асклепионе, как пишет профессор-археолог Е. Шнейдер, было самовнушение и внушение, т.е. гипноз [11; с. 86]. Жрецы, являвшиеся отменными психологами, тонко чувствовали своих пациентов [8; с. 239] и, соединяя свои знания с оккультной практикой и различными воздействиями на нервную систему больных, включая шоковые воздействия на психику [8; с. 239], достигали порой внешних желаемых результатов. Именно «на истеро-неврастической почве излечение иногда наступало во время сна» [5; с. 40].

Но достигались именно внешние результаты, ибо за исчезновением органической симптоматики затем возникали психические расстройства. Кстати, здесь четко видна параллель между методами и их результатами, которые имели место в асклепионах, и теми, которыми пользовались и пользуются современные экстрасенсы.

Этой же цели воздействия на психику человека служили и «другие ритуалы, проводившиеся в театре, где пациенты подвергались лечению, терапия которого сопровождалась музыкой» [11; с. 86].

Широко использовались в асклепионе с этой же целью введения в транс и различные массажи, травы, обладающие, в том числе, выраженным седативным и наркотическим эффектом, ванны, имевшие целью вызвать расслабление больного и подчинить его психику. Примечательно также, что, прибывая в святилище Асклепия, паломники-пациенты привозили с собой амулеты, изображавшие различные части тела, нуждающиеся в исцелении [15; с. 218].

Система амулетов также ведет свое начало из Вавилона [16].

При этом жрецы особо учили народ тому, что Асклелий «отнюдь не оказывает своих услуг даром: он очень дорожит гонораром и иногда спрашивает очень большой; приводят в пример одно чудесное исцеление, за которое он потребовал приблизительно 60 000 франков. По этой части бог шутить не любит; и так как в своем качестве бога он обладает непреодолимыми принудительными средствами, то и пускает их в ход не задумываясь. Один прозревший слепой не хотел платить за свое исцеление, бог тотчас вновь его ослепил; но так как человек этот стал умолять, обещая в будущем быть более исполнительным и благодарным, Асклелий показал себя добрым царем и вновь возвратил ему зрение» [7; с. 360].

В случаях исцеления храму подносились уже сделанные из драгоценных металлов исцеленные части тела [17; с. 42]. «Эти изображения, сделанные из золота, серебра, камня или терракоты, археологи находят в большом количестве при раскопках асклепионов на территории Греции и Италии» [17; с. 44].

Кстати, этот сугубо языческий обычай вошел со временем и в некоторые христианские конфессии, где в дар иконам приносят изображения больных частей своего тела или, чтобы исцелиться, покупают в церквях изображения той части тела, которая страдает, и приносят ее в храм, кладя перед тем или иным ликом [18].

Кроме пожертвований в виде изображений больной части тела, изготовленных из дорогих материалов, больной должен был принести в храм специально изготовленные серебряные или глиняные вотивные таблички с описанием своей истории болезни и способа ее излечения [3; с. 197].

На сегодня найдено большое количество таких табличек, которые представляют собой интереснейший археологический материал [8; с. 239-240]. Упоминает об этих табличках еще Павсаний, и в ходе археоло-

гических раскопок были обнаружены такие таблички-плиты с описанием так называемых чудесных исцелений, совершаемых в Эпидаврском асклепионе [1; с. 134].

Одна из них повествует о хромых, у которых во время сна похищают костыль и которые утром оказываются способными бежать за вором; другая рассказывает о лысом человеке, у которого за одну ночь вся голова покрылась волосами; третья — о парализованных, которые во сне по велению бога, отнеся тяжелый камень в святилище, получали исцеление [7; с. 357-358]. Другие надписи повествуют о еще более невероятных исцелениях, когда, к примеру, якобы сам Асклелий вынимал червей из организма больного [7; с. 360].

Затем эти таблички, как своеобразная реклама, вывешивались на колоннах и косяках храма Асклепия [3; с. 197].

Со временем жрецы анализировали эти записи и свои наблюдения, накапливая определенный опыт, передавая его затем из поколения в поколение, пока не сформировался особый класс жрецов-асклепиадов, ведавших лечением больных [3; с. 198].

Также в дар храму приносились золотые и серебряные монеты, которые прикрепляли к бедрам божества. Дочери же Асклепия Гигиее приносили в дар золотые или серебряные волосы, вешая их на ее статую, пока она вовсе не скрывалась под ними [3; с. 197].

С немалой для себя выгодой жрецы использовали и дни празднеств в честь бога Асклепия. Так, «во время больших празднеств, справлявшихся в честь Асклепия, наплыв посетителей еще увеличивался. Тогда храм украшался еще с большим великолепием, на статуи надевали их самый прекрасный наряд, столы покрывались священными яствами, предлагаемыми божеству; тогда происходили священные одевания, где при свете факелов в течение всей ночи мельнички, полные благоговейного ожидания, взывали к богу, вознося ему молитвы; тогда-то несомненно совершались среди стечения народа, находившегося в состоянии крайнего возбуждения, самые редкие чудеса, поражающие воображение верных служителей бога. Тогда в особенности святилище наполнялось движением и шумом; наряду с толпами благочестивых людей, приносивших богу свое поклонение, и больными, сопровождаемыми всеми своими домашними, приходившими молить его о здоровье, вокруг периболы теснилось множество любопытных, целые толпы торговцев».

«Продавцы вещей для приношений и всяких редкостей усеивали равнину рядами своих лавок; и эта большая ярмарка, открывавшаяся под сенью храма, привлекала к себе не меньшее количество любителей житейских радостей и утех, чем благочестивых ревнителей и верных поклонников священных алтарей.

Раз милость была получена, оставалось уплатить свой долг перед богом. Древнее благочестие было по этой части очень практичным свойством: оно вступало с божеством в настоящую торговую сделку, в двусторонний договор, который даром ничего не давал. Умилостивительные приношения, предназначенные, чтобы снискать благоволение бога, были крайне редки и всегда очень скромны; и только лишь после исполненного моления человек выплачивал свой долг. Если Асклелий остается глух к мольбам своего поклонника, он тем самым теряет всякое право на обещанное приношение; наоборот, если он исполняет условие, верующие платят самым аккуратным образом, и так как Эскулап держал свое слово, благочестие народное не скупилось для него на подарки и приношения. Иногда бог, открываясь мольбам в сновидении, сам назначал требуемое ему приношение; и надписи свидетельствуют, что в подобном случае Асклелий с поразительной учтивостью направлял обыкновенно своих поклонников к алтарям других божеств; Аполлон Малеат и сыновья Эскулапа... спаситель Телесфор и мать богов, порой даже весь эллинский Пантеон пользуются, таким образом, любезностями, расточавшимися богом Эскулапом за счет его поклонников.

В другой раз он предоставлял верующим расплачиваться по их усмотрению, и тогда приношения разнообразились до бесконечности. То это были разрисованные барельефы, изображавшие сцены поклонения или молений, где бог был представлен у изголовья больного, или изображался в самый миг чудесного исцеления, вроде тех наивных картин, какие вешают на шею слепцам и которые воспроизводят перед глазами зрителей несчастный случай, когда они лишились зрения. То это были статуи или портреты исцеленных больных; но главным образом это было множество маленьких предметов из мрамора или металла, и перечень их, сохранный в инвентарях храма, чрезвычайно любопытен. Иные приносили в дар спасителю-богу воспроизведение в уменьшенном виде тела исцеленного человека; другие посвящали в память полученной милости изображение больной части тела. Имеются тут и целые лица, и отдельные рты, и глаза, уши и носы, руки и ноги, колени и торсы, сердца и груди, сделанные из золота или серебра, или только позолоченные, в случае если более дорогие были не по карману; и теперь еще в Италии встречаются приношения этого рода, повешенные на стены знаменитых святилищ. Затем были хирургические инструменты, зонды, ларцы для лекарств, дары врачей Эскулапу; еще были вазы, принадлежности туалета, тысячи всех этих предметов, какие благодарные верующие приносили в дар во все святилища древнего мира» [7; с. 367-370].

Примечательно, что жрецы Асклепия учили тому, что в храм за исцелением «могли приходить не только для себя, но и для другого, в том случае, если болезнь была слишком серьезна и не позволяла больному лично предпринять святое путешествие» [7; с. 363].

При этом не объяснялось, почему Асклелий не мог совершить исцеления больного и так, без паломничества его родственников и знакомых в храм, если он всеисильный бог-целитель. В эпоху Средневековья государственная церковь также учила, что для исцеления надо явиться лично в тот или иной храм, к той или иной святыне или иконе, и при этом было совершенно не ясно, почему исцеление не могла принести сама по себе молитва к Богу, а надо лично или через родных передать приношение, и только тогда молитва будет услышана. И почему при наличии одной болезни надо являться пред одну икону, а при другой — пред другую, если иконы принадлежат одной и той же Деве Марии.

«Благодаря эпидаврским плитам мы как нельзя лучше узнаем, какие приемы обычно применялись в священной медицине. В большинстве описанных случаев не упоминается об употреблении лекарств. В надписях говорится лишь о видениях и о снах. Не правильным лечением, а всецело сверхъестественным вмешательством вручает бог из бед своих верных, просящих его о милости. Поэтому и болезни, излечиваемые Эскулапом, относятся скорее к области чудесного, чем к области науки, и научной медицине одинаково затруднительно было бы как лечить их, так и излечивать» [7; с. 362-363].

«Под покровительством Эскулапа установились священные корпорации, фанатические святоши проводили всю свою жизнь под сенью святилища, пламена известного рода мистической любовью к богу, явившему им какую-либо милость; наконец, и сама светская медицина, хоть и соперничала открыто с практикующими врачами святилищ Асклепия, отнимавшими у нее многочисленных клиентов, тем не менее склонялась если не перед врачами-целителями, подозревая в них шарлатанов, то, во всяком случае, перед богом, признавая его всемогущество. Общественные врачи охотно признавали покровительство бога-целителя и благодарили его за удачное лечение. Надписи свидетельствуют о подчинении науки религии» [7; с. 363].

Рассказы этих фанатичных святош еще более подогревали интерес и популярность асклепионов среди широких слоев

населения, и особенно среди женщин, имеющих и всегда имевших более сильное воображение.

Слава асклепионов облетала весь античный мир, а чудеса, творимые там, вызывали просто изумление, что и немудрено, если учесть, кому там поклонялись. Так, до нас дошло восторженное послание греческого ритора II в. н.э. Элия Аристиды, в котором он с восторгом называет Асклепия Пергамского своим спасителем и ставит Пергам первым городом всей Греции [19].

Как мы уже подчеркивали выше, «одного лишь не позволялось в святилище: там нельзя было умереть. Религиозный ритуал исключал из священных мест как в Эпидавре, так и в других асклепионах все нечистое, в частности, связанное с рождением и смертью. Поэтому рожица и неизлечимых больных, пришедших иногда из самых отдаленных мест Греции, изгоняли за пределы священной ограды. Служители асклепионов строго следили за чистотой святилища и его посетителей. Каждый вошедший мылся в водах «священного» источника, после чего приносил жертву богам» [4; т. 1, с. 93].

Однако чары жрецов были далеко не всемогущи. И подтверждением этому служат массовые захоронения, обнаруженные археологами на территории асклепиона. Здесь были похоронены больные, которые так и не нашли там исцеления. Спешно и тайно их погребали, чтобы не испортить престиж святилища [11; с. 87].

Но эти захоронения обнаружены совсем недавно, а в те далекие времена асклепион считался панацеей от всех недугов, хотя об откровенных злоупотреблениях, творимых в нем жрецами, прямо писали и античные авторы, возмущенные их бессовестным обманом и жадностью. «В конце концов культ Асклепия выродился в сплошное надувательство не только с нашей точки зрения, но и с точки зрения самих греков; такое заключение мы вправе сделать как на основании свидетельств многих древних писателей, так и по тем язвительным замечаниям, которые мы находим у поэтов» [5; с. 38].

Так, в частности, в комедии Аристофана «Плутос», написанной в 408 г. до н.э., очень четко показана та обстановка, которая царил в асклепионе за внешним таинственным служением:

...Потушив огни,
Жрец нам велел ложиться спать немедленно
И приказал молчать, коль шум послышится, —
Мы тотчас же в порядке улеглись спать.
Заснуть не мог я, — не давал покоя мне
Горшок с ячменной кашею, поставленный
Поодаль у старухи в изголовьи,
И сильно мне хотелось подползти к нему,
Но тут, глаза поднявши, вижу я, что жрец
Утаскивает фиги и пирожные
Со трапезы священной. После этого
Стал обходить он жертвенники все вокруг —
Не пропустил ли где лепешки жертвенной;
Потом все это посвящал... в мешок себе!
Уразумев всю святость дела этого,
Я кинулся к горшку с ячменной кашею.

Итак, лечение в асклепионах имело следующие принципы. «В одних основу лечения составлял бессознательный благочестивый обман; в других практиковалось грубое надувательство (здесь снова для сравнения уместно вспомнить о современных нам местах паломничества); везде, однако, сущность лечения состояла в планомерном воздействии на больного посредством внушения; все остальное по сравнению с этим отступало на задний план» [5; с. 41].

И, наконец, параллельно с этим асклепион не только обирал и обманывал людей, но и, главное, был прекрасным средством для популяризации оккультизма и магии, неся жрецам власть не только над кошельками, но и над душами и умами людей. Воистину «не бойтесь убивающих тело, души же не могущих убить; а бойтесь более того, Кто может и душу, и тело погубить в геенне» (Матф., 10: 28).

ЯМА ДЕМОНА И ПРЕДСКАЗАНИЯ АПОЛЛОНА

Неотъемлемой частью храмовой медицины Древней Греции было и существование особых святилищ бога Аполлона, в которых якобы делались особые таинственные предсказания и осуществлялись особые исцеления.

Одним из медицинских центров древнегреческой цивилизации, пользовавшимся большой популярностью, был храм бога Аполлона в городе Иераполе в Малой Азии (территория современной Турции).

Наиболее почитаемыми в древнем Иераполе были бог Аполлон, богиня Лето и ядовитая змея Вайпер. И потому центром духовной жизни Иераполя был храм бога Аполлона. Последний в древнегреческой мифологии был богом искусства и красоты. Также Аполлону приписывали необыкновенный пророческий дар, и поэтому самые знаменитые центры предсказаний в Древней Греции, включая и знаменитые Дельфы с их дельфийским оракулом, были созданы якобы именно Аполлоном [15; с. 153, 155]. Одновременно с этим Аполлон славился и как бог-врачеватель, недаром его сыном будто бы был Асклепий — бог врачевания древних греков, которого Аполлон и научил этому [15; с. 155].

В зависимости от свойств Аполлона к его имени прибавлялось то или иное прилагательное: Аполлон Архетет (то есть бог-хранитель), Аполлон Пифий (олицетворял покровителя игр и благотворительности), Аполлон Карос (то есть бог-предсказатель).

Местом для храма Аполлона в Иераполе жрецы избирают очень удобное место, расположенное вблизи от пещеры, имеющей 1,5–2 метра в высоту и простирающейся далеко вовнутрь. В последней в больших концентрациях образовывается углекислый газ, так что при малейшем приближении к пещере и птицы, и звери, и люди погибали в течение считанных минут от отравления им [20; с. 20].

Еще в начале XIX века турки завалили вход в пещеру камнями, а потом закрыли стеной, чтобы выходящий из нее газ не убивал более их животных, подходивших к ней [21; с. 42]. Жрецы объявили это место входом в царство мертвых, сделав для этого даже красивый мраморный проход и трехступенчатую лестницу. Сама пещера была названа по-римски Плутонием или по-гречески Гадесом (в честь божества подземного мира), а со временем — ямой демона и объявлена жрецами главным входом в царство мертвых [22; с. 21]. При этом жрецы, зная методы защиты от токсичных газов пещеры, свободно входили и выходили из нее перед глазами изумленно наблюдавших за этим толп верующих, чем вселяли в них еще более трепетное отношение к себе [20; с. 20]. Последнее усиливалось еще больше, когда верующие видели воробьев, падающих замертво при полете к пещере [21; с. 42].

Одно из древнейших описаний Плутония оставил нам великий античный ученый и географ Страбон, посетивший в I в. н.э. Иераполис и находившийся там храм Аполлона: «Что касается святилища Плутония, то это небольших размеров отверстие пещеры, лежащей под маленьким выступом горной области; эта пещера настолько велика, однако, что в ней может поместиться человек, а в глубину она идет далеко. Перед ней находится четырехугольное пространство, огороженное решеткой, около 1/2 плевра в окружности. Это пространство наполнено густым в виде облака дымом, так что с трудом можно различить пол. Для тех, кто приближается к решетке вокруг огороженного пространства, воздух безвреден, так как в тихую погоду он очищен от дыма, ибо дым держится внутри ограды; если же животное проникает внутрь, то его ожидает моментальная смерть. Во всяком случае, загнанные туда быки падают, и их оттуда вытаскивают уже мертвыми. Я выпускал туда воробьев, и они тотчас падали бездыханными. Однако

оскопленные галлы (жрецы Аполлона, которые оскопляли себя. — Прим. авт.) проходят внутрь безопасно, приближаясь даже к самому отверстию; затем, нагнувшись, они спускаются в глубину до известного предела, причем задерживают, насколько возможно, дыхание. Ведь по выражению их лиц я мог заметить признаки припадка вроде удушья. Свойственна ли такая безопасность всем людям, изувеченным таким образом, или только жрецам этого святилища; и происходит ли она в силу божественного попечения, как это возможно при божественной одержимости, или же, наконец, она является результатом воздействия известных физических сил, противодействующих дыму?» [23].

С благоговейным страхом описывает Плутоний и античный писатель Апулей, называя эту пещеру «отдушиной ада». С помощью этого жрецы демонстрировали, что якобы владеют сверхъестественными силами, а учитывая, что, как писал апостол Павел, поклонение идолам — это поклонение бесам, это был действительно не только обман верующих, но и демонстрация посредством этих жрецов действия сил зла. Последние демонстрировали их и с помощью созданного здесь же, при храме Аполлона и Плутонии, центра предсказаний. В этот центр мог прийти как каждый желающий житель Иераполя, так и приезжий паломник и получить, как объявлялось, пророчество на будущее. Для этого человек должен был принести жертвоприношение богу, подношение на храм, а затем достать из трехногого сосуда Аполлона фишку с буквой и передать ее жрецу. Последний, входя в транс и якобы общаясь с богом, изрекал «из уст божества» пророчество, которое обозначала данная буква [22; с. 20]. По сути, жрецы участвовали в самом настоящем спиритическом сеансе, во время которого вступали в контакт с темными силами. Причем, как и все современные астрологические и спиритические предсказания, пророчества имели двусмысленный характер. И это не случайно, ибо дьявол будущего не знает и, тем более, не управляет им. И потому его пророчества всегда носят нечеткий характер, чтобы их всегда можно было истолковать в свою пользу или подогнать под требующееся.

До нашего времени дошло значение каждой из букв, фишки с которыми доставал из треножника Аполлона верующий, и, глядя на их расшифровку, мы можем убедиться в их двусмысленности и относительности.

Αα Только Всевышний избавит тебя от различных трудностей.

Ββ Его Величество Случай поддержит верные решения.

Γγ Как говорится, крестьянин приютит змею за пазухой.

Δδ Избегай страшного. Сначала разберись, а затем делай.

Εε Прими Немезиду (богиня возмездия, судьба) наилучшим образом и будь уверен: все дела пойдут хорошо.

Ζζ В жизни все имеет свое время: человек, зачем эта пустая суета?

Ηη Немезида (богиня возмездия, судьба) разрушает преграды для простых смертных.

Θθ Решительно начинай и завершай дело.

Ιι Ловкий стрелец Аполлон даст тебе силы трудиться.

Κκ Борьба с волнами трудно, переждите некоторое время.

Λλ Возьми, поделись с другими, и тебе останется только получить радость.

Μμ Не спеши впуская — безрезультатно.

Νν Когда-нибудь во мраке ночи забрезжит яркий свет.

Ξξ Чужие советы укажут тебе более верный путь.



Травертины Иераполя.
Фото А.А. Опарина

Οο Виноград поспеет вовремя, если наберешься терпения.

Ππ Медлительные черепахи, даже имея крылья, пойдут следом за воронами.

Ρρ Не старайся в одиночку путешествовать по морю, пусть тебе помогут волны.

Σσζ Царь бессмертных спасет тебя предсказаниями Кароса.

Ττ Зачем спешить? Пережди, а затем иди вперед более счастливым.

Υυ Если сейчас не надежен, то что же после?

Φφ Избегай плохой компании, надейся на лучших друзей.

Χχ Благословивший тебя Всевышний пошлет тебе нежданную радость.

Ψψ Умей очищать тело и дух.

Ωω Приблизивший к Всевышнему Карос принесет тебе удачу [22; с. 103].

Особенностью иерапольских предсказаний, которые выполняли жрецы, было то, что они их давали всегда в письменном виде [22; с. 103]. Это делалось с целью своеобразной рекламы, ибо листок с такими предсказаниями паломник отвозил домой, показывал его другим, и они также испытывали желание узнать волю богов. Также эта пещера была объявлена жрецами местом встречи бога Аполлона с древней фригийской богиней Кибелой, благодаря чему в сознании людей эти культы были объединены. Перед самым храмом жрецы делают источник воды в виде буквы U, символизирующий исцеление для всех сюда приходящих. История и древние надписи свидетельствуют, что доходы, получаемые от паломников, были колоссальны, и что между жрецами и городскими властями то и дело вспыхивали распри по поводу получаемых с паломников доходов, и особенно от шкур животных, принесенных в жертву [22; с. 21].

Власть жрецов укреплялась и с помощью горячего минерального источника, который они держали под своим контролем, объявляя лечась там людям, что исцеление им послал бог Аполлон. Большую прибыль приносили и регулярно устраиваемые в честь Аполлона празднества, так называемые Пифийские игры Аполлона, во время которых проводились физкультурные игры. Также в честь Аполлона устраивали в Иераполе и музыкальные состязания. В честь таких состязаний чеканились особые монеты с изображением Аполлона, пользовавшиеся большим спросом, на которых жрецы и власти также делали большие деньги. К тому же каждый, кто желал посетить фестиваль, должен был заплатить большую сумму городским властям [20; с. 24].

Таким образом, храм Аполлона был одним из древнейших спиритических центров мира, ведя своих последователей через яму демона действительно к смерти. Этот злоедейский культ был широко поддерживаемым и властями города, вместе с жрецами черпавшими из него свой доход. И потому не случайно, что подогреваемая ими толпа суеверных людей распнет однажды в Иераполе ученика Христа — апостола Филиппа.

Окончание в следующем номере ■

СТАНДАРТИ МЕДИЧНОЇ ДОПОМОГИ ПРИ ДІАБЕТІ — 2021

Diabetes Care. 2021 Jan. 44(Suppl. 1). S73-S84.
<https://doi.org/10.2337/dc21-S006>

6. ГЛІКЕМІЧНІ ЦІЛІ: СТАНДАРТИ МЕДИЧНОЇ ДОПОМОГИ ПРИ ДІАБЕТІ — 2021

Оцінка глікемії

Рекомендації

6.1. Оцінюйте глікемічний статус (A1C або інше вимірювання глікемії) принаймні два рази на рік у пацієнтів, які відповідають цілям лікування (і які мають стабільний глікемічний контроль) (E).

6.2. Оцінюйте глікемічний статус щонайменше щокварталу та за необхідності у пацієнтів, терапія яких нещодавно змінилася та/або які не відповідають глікемічним цілям (E).

6.5a. Мета A1C для багатьох невагітних дорослих людей < 7 % (53 ммоль/моль) без значної гіпоглікемії є прийнятною (A).

6.5b. Якщо для оцінки глікемії використовують амбулаторний профіль глюкози/показник управління глюкозою, паралельною метою є час у діапазоні > 70 % з часом нижче діапазону < 4 % (рис. 6.1) (B).

6.6. На основі оцінки лікаря та переваг пацієнта досягнення нижчих рівнів A1C, ніж цільовий у 7 %, може бути прийнятним і навіть корисним, якщо його можна досягти безпечно, без значної гіпоглікемії або інших несприятливих наслідків лікування (C).

6.7. Менш жорсткі цілі A1C (такі як < 8 % [64 ммоль/моль]) можуть бути доречними для пацієнтів з обмеженою тривалістю життя або у випадках, коли шкода від лікування більша, ніж користь (B).

6.8. Переглядайте глікемічні цілі з часом на основі критеріїв рис. 6.2 та в літніх осіб (табл. 12.1) (E).

10. СЕРЦЕВО-СУДИННІ ЗАХВОРЮВАННЯ І КЕРУВАННЯ РИЗИКАМИ: СТАНДАРТИ МЕДИЧНОЇ ДОПОМОГИ ПРИ ДІАБЕТІ — 2021

10.5. Для осіб, які хворіють на цукровий діабет та гіпертензію, з низьким ризиком серцево-судинних захворювань (10-річний ризик розвитку атеросклеротичних серцево-судинних захворювань < 15 %) лікування триває до цільового показника артеріального тиску < 140/90 мм рт.ст. (A).

10.6. У вагітних пацієнток із діабетом та раніше відзначеною гіпертензією пропонується показник артеріального тиску 110–135/85 мм рт.ст. з метою зменшення ризику прискореної материнської гіпертензії (A) та мінімізації порушення росту плода (E).

10.11. Для досягнення цільового рівня артеріального тиску зазвичай потрібна терапія кількома препаратами. Однак комбінації інгібіторів АПФ і блокаторів рецепторів ангіотензину та комбінації інгібіторів АПФ або блокаторів рецепторів ангіотензину з прямими інгібіторами реніну не слід застосовувати (A).

10.12. Інгібітор АПФ або блокатор рецепторів ангіотензину при максимальній переносимій дозі, призначений для лікування артеріального тиску, є рекомендованим препаратом першої лінії при гіпер-

тензії в пацієнтів із діабетом та співвідношенням альбуміну та креатиніну в сечі ≥ 300 мг/г креатиніну (A) або 30–299 мг/г креатиніну (B). Якщо цей клас препаратів погано переноситься, його слід замінити на інший (B).

10.13. У пацієнтів, які отримують лікування інгібітором АПФ, блокатором рецепторів ангіотензину або діуретиком, слід контролювати рівень креатиніну в сироватці крові/розрахункову швидкість клубочкової фільтрації та рівень калію в сироватці крові щонайменше щороку (B).

10.38. Комбіновану терапію з аспірином та низькими дозами ривароксабану слід розглянути для пацієнтів зі стабільною хворобою коронарних та/або периферичних артерій і низьким ризиком кровотечі для запобігання серйозним несприятливим подіям кінцівок та серцево-судинної системи (A).

10.39. Терапію аспірином (75–162 мг/добу) можна розглядати як основну стратегію профілактики у хворих на цукровий діабет, які мають підвищений серцево-судинний ризик, після всебічного обговорення з пацієнтом переваг порівняно з відносно підвищеним ризиком кровотечі (A).

11. МІКРОСУДИННІ УСКЛАДНЕННЯ ТА НАГЛЯД ЗА НОГАМИ: СТАНДАРТИ МЕДИЧНОЇ ДОПОМОГИ ПРИ ДІАБЕТІ — 2021

Хронічна хвороба нирок

Скринінг

Рекомендації

11.1a. Принаймні щороку слід оцінювати альбумін у сечі (наприклад, співвідношення альбуміну та креатиніну в сечі) та розрахункову швидкість клубочкової фільтрації в пацієнтів із діабетом 1-го типу тривалістю ≥ 5 років та в усіх пацієнтів із діабетом 2-го типу незалежно від лікування (B).

11.1b. В пацієнтів із діабетом та альбуміном у сечі > 300 мг/г креатиніну та/або передбачуваною швидкістю клубочкової фільтрації 30–60 мл/хв/1,73 м² слід здійснювати контроль двічі на рік для визначення терапії (B).

Лікування

Рекомендації

11.2. Оптимізуйте контроль рівня глюкози, щоб зменшити ризик або уповільнити прогресування хронічної хвороби нирок (A).

11.3a. Для пацієнтів із діабетом 2-го типу та діабетичною хворобою нирок розгляньте можливість застосування інгібітору натрійзалежного котранспортера глюкози 2-го типу в осіб із розрахунковою швидкістю клубочкової фільтрації ≥ 30 мл/хв/1,73 м² та альбуміном у сечі > 300 мг/г креатиніну (A).

11.3b. Для пацієнтів із діабетом 2-го типу та діабетичною хворобою нирок розгляньте можливість застосування інгібітору натрійзалежного котранспортера глюкози 2-го типу додатково для уник-

нення кардіоваскулярних ризиків в осіб із розрахунковою швидкістю клубочкової фільтрації ≥ 30 мл/хв/1,73 м² та альбуміном у сечі > 300 мг/г відповідно (A).

11.3c. У пацієнтів із хронічними захворюваннями нирок, в яких підвищений ризик серцево-судинних подій, використання агоніста рецептора глюкагон-подібного пептиду 1 зменшує ниркову кінцеву точку, в першу чергу альбумінурію, прогресування альбумінурії та серцево-судинні події (табл. 9.1) (A).

11.4. Оптимізуйте контроль артеріального тиску, щоб зменшити ризик або уповільнити прогресування хронічної хвороби нирок (A).

11.5. Не припиняйте блокування ренін-ангіотензинової системи при незначному збільшенні рівня креатиніну в сироватці крові (< 30 %) за відсутності затримки рідини (A).

11.6. Для осіб із хронічною хворобою нирок, які не отримують діаліз, дієтичне споживання білка має становити приблизно 0,8 г/кг маси тіла на день (рекомендована добова норма) (A). Для пацієнтів, які перебувають на діалізі, слід враховувати більш високий рівень споживання білка з їжею, оскільки недоїдання є основною проблемою в деяких хворих на діалізі (B).

11.7. Для невагітних пацієнтів із діабетом і гіпертензією інгібітор АПФ або блокатор рецепторів до ангіотензину рекомендується в осіб, у яких уміст альбуміну до креатиніну в сечі незначно підвищений (30–299 мг/г креатиніну) (B), і наполегливо рекомендується тим, хто має співвідношення «альбумін — креатинін» ≥ 300 мг/г креатиніну та/або оціночну швидкість клубочкової фільтрації < 60 мл/хв/1,73 м² (A).

11.8. Періодично контролюйте рівень креатиніну та калію в сироватці крові для встановлення підвищення креатиніну або зміни рівня калію при застосуванні інгібіторів АПФ, блокаторів ангіотензинових рецепторів або діуретиків (B).

11.9. Інгібітор АПФ або блокатор рецепторів до ангіотензину не рекомендується для первинної профілактики хронічних захворювань нирок у пацієнтів із діабетом, які мають нормальний артеріальний тиск, нормальне співвідношення альбуміну та креатиніну в сечі (< 30 мг/г креатиніну) та нормальну розрахункову швидкість клубочкової фільтрації (A).

11.10. Пацієнтів слід направити на консультацію до нефролога, якщо в них оціночна швидкість клубочкової фільтрації < 30 мл/хв/1,73 м² (A).

11.11. Негайно зверніться до лікаря, який має досвід в лікуванні захворювань нирок, щодо невизначеності етіології захворювання нирок, складних проблем ведення та швидко прогресуючої хвороби нирок (A).

13. ДІТИ ТА ПІДЛІТКИ: СТАНДАРТИ МЕДИЧНОЇ ДОПОМОГИ ПРИ ДІАБЕТІ — 2021

Лікування гіпертензії

13.35. Початкове лікування підвищеного артеріального тиску (сistolічний кров'яний тиск або діастолічний

кров'яний тиск стабільно ≥ 90 -й перцентиль для віку, статі та зросту або $\geq 120/80$ мм рт.ст. у підлітків 13 років) включає зміну раціону та збільшення фізичних навантажень, якщо це доцільно, спрямованих на контроль ваги. Якщо цільовий артеріальний тиск не буде досягнутий протягом 3–6 місяців від початку втручання у спосіб життя, слід розглянути фармакологічне лікування (E).

13.36. На додаток до модифікації способу життя фармакологічне лікування гіпертензії (сistolічний артеріальний тиск або діастолічний артеріальний тиск стабільно ≥ 95 -й перцентиль для віку, статі та росту або $\geq 140/90$ мм рт.ст. у підлітків ≥ 13 років) слід розглядати, як тільки гіпертензія стає підтвердженою (E).

13.37. Інгібітори АПФ або блокатори рецепторів ангіотензину слід розглянути для початкового фармакологічного лікування гіпертензії (E) у дітей та підлітків після репродуктивного консультування через потенційний тератогенний ефект обох класів лікарських засобів (E).

13.38. Метою лікування є кров'яний тиск, стабільно < 90-го перцентиль за віком, статтю та зростом або < 120/< 80 мм рт.ст. у дітей ≥ 13 років (E).

13.58. Молодих дорослих із предіабетом та діабетом 2-го типу, як і всіх дітей та підлітків, слід заохочувати до щонайменше 60 хв помірної/енергійної фізичної активності щодня (при силових тренуваннях м'язів та кісток не менше 3 днів на тиждень) (B) та зменшувати сидячий спосіб життя (C).

14. ЛІКУВАННЯ ДІАБЕТУ ПІД ЧАС ВАГІТНОСТІ: СТАНДАРТИ МЕДИЧНОЇ ДОПОМОГИ ПРИ ДІАБЕТІ — 2021

14.8. Через збільшення обміну еритроцитів рівень A1C трохи нижчий за нормальної вагітності, ніж у звичайних невагітних жінок. В ідеалі ціль A1C під час вагітності становить < 6 % (42 ммоль/моль), якщо цього можна досягти без значної гіпоглікемії, але ціль може бути зменшена до < 7 % (53 ммоль/моль), якщо це необхідно для запобігання гіпоглікемії (B).

14.18. Жінкам із діабетом 1-го або 2-го типу слід призначати низькі дози аспірину — 100–150 мг/добу — починаючи з 12–16 тижнів вагітності, щоб знизити ризик гестозу (E). Дозування 162 мг/день може бути прийнятним; на сьогодні в США низькі дози аспірину наявні у таблетках по 81 мг (E).

14.19. У вагітних пацієнток із діабетом та хронічною гіпертензією пропонується показник артеріального тиску 110–135/85 мм рт.ст. з метою зменшення ризику прискореної материнської гіпертензії (A) та мінімізації порушення росту плода (E).

Переклад:

проф. Іванов Д.Д., к.м.н. Іванова М.Д.,
науковий консультант
проф. Соколова Л.К. ■

ЗАТВЕРДЖЕНО
Наказ Міністерства охорони здоров'я України
від 06.04.2021 р.
№ 635

ПЛАН ЗАХОДІВ
МІНІСТЕРСТВА ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ЩОДО ВИКОНАННЯ РІШЕННЯ РАДИ НАЦІОНАЛЬНОЇ БЕЗПЕКИ
І ОБОРОНИ УКРАЇНИ ВІД 23 БЕРЕЗНЯ 2021 РОКУ
«ПРО ЗАСТОСУВАННЯ, СКАСУВАННЯ ТА ВНЕСЕННЯ ЗМІН
ДО ПЕРСОНАЛЬНИХ СПЕЦІАЛЬНИХ ЕКОНОМІЧНИХ
ТА ІНШИХ ОБМЕЖУВАЛЬНИХ ЗАХОДІВ (САНКЦІЙ)»

№ з/п	Найменування заходу	Термін виконання	Відповідальні виконавці
1	2	3	4
1	Вжити відповідних заходів в установленому законодавством порядку щодо заборони участі у приватизації та оренді державного майна фізичних осіб та осіб, які діють в їх інтересах, до яких застосовуються обмежувальні заходи (санкції) відповідно до додатку 1 до рішення Ради національної безпеки і оборони України від 23 березня 2021 року «Про застосування, скасування та внесення змін до персональних спеціальних економічних та інших обмежувальних заходів (санкцій)»	До 23 березня 2024 року	Фінансово-економічний департамент Держлікслужби НСЗУ Підприємства, установи і організації, що належать до сфери управління МОЗ
2	Вжити відповідних заходів в установленому законодавством порядку щодо обмеження торговельних операцій; зупинення фінансових операцій; зупинення виконання економічних та фінансових зобов'язань; заборони здійснення публічних закупівель товарів, робіт і послуг; анулювання офіційних візитів, засідань, переговорів з питань укладення договорів чи угод за рахунок коштів або із залученням юридичних осіб, до яких застосовуються обмежувальні заходи (санкції) відповідно до додатку 2 до рішення Ради національної безпеки і оборони України від 23 березня 2021 року «Про застосування, скасування та внесення змін до персональних спеціальних економічних та інших обмежувальних заходів (санкцій)»	До 23 березня 2024 або 2026 року відповідно до строків застосування обмежувальних заходів відповідно до додатку 2 до рішення Ради національної безпеки і оборони України від 23 березня 2021 року «Про застосування, скасування та внесення змін до персональних спеціальних економічних та інших обмежувальних заходів (санкцій)»	Фінансово-економічний департамент Управління бухгалтерського обліку та звітності Держлікслужби НСЗУ Підприємства, установи і організації, що належать до сфери управління МОЗ
3	Вжити відповідних заходів в установленому законодавством порядку щодо анулювання або зупинення ліцензій та інших дозволів, одержання (наявність) яких є умовою для провадження певного виду діяльності юридичних осіб, до яких застосовуються обмежувальні заходи (санкції) відповідно до додатку 2 до рішення Ради національної безпеки і оборони України від 23 березня 2021 року «Про застосування, скасування та внесення змін до персональних спеціальних економічних та інших обмежувальних заходів (санкцій)»	-	Департамент контролю якості надання медичної допомоги Директорат фармацевтичного забезпечення Держлікслужби

лінія згину

1	2	3	4	5
Розширення програми медичних гарантій на 2021 рік, зокрема, шляхом включення нових медичних послуг з ведення вагітності на амбулаторному рівні, лікування туберкульозу на первинному рівні, послуги перитонеального діалізу на амбулаторному рівні, лікування хворих з онкогематологічними та гематологічними захворюваннями	МОЗ НСЗУ	Квітень Протягом року	Прийнято акт Кабінету Міністрів України. Проведено комунікаційну кампанію для органів місцевого самоврядування, закладів охорони здоров'я та пацієнтів з питань виконання програми медичних гарантій	Впровадження якісної та ефективної системи фінансування за надання медичної допомоги в автономізованих закладах охорони здоров'я на всіх рівнях медичної допомоги, у тому числі в закладах загальнодержавного рівня
Розроблення та подання Кабінетові Міністрів України проекту акта щодо підвищення оплати праці медичним працівникам установ, закладів та організацій бюджетної сфери	МОЗ Мінфін Мінекономіки Мінсоцполітики	Квітень	Прийнято акт Кабінету Міністрів України	Забезпечення гідних умов та рівня оплати праці, соціальних гарантій для медичних працівників
Затвердження стандартів якості медичної допомоги, заснованих на засадах доказової медицини, для високоякісної, економічно ефективної допомоги з використанням кращих практик	МОЗ	Вересень	Видано наказ МОЗ	Забезпечення якісного медичного обслуговування з оптимізованою системою використання ресурсів, максимально ефективного і безпечного задоволення медико-санітарних потреб отримувачів медичної допомоги
Розроблення та подання Кабінетові Міністрів України проекту Закону України «Про внесення змін до Закону України «Про державні фінансові гарантії медичного обслуговування населення» щодо оплати медичних послуг	МОЗ НСЗУ	Квітень	Подано Кабінетом Міністрів України до Верховної Ради України законопроект	Створення умов для залучення додаткових фінансових ресурсів з метою реалізації програми медичних гарантій

Закінчення в наступному номері

1	2	3	4	5
Впровадження нової моделі проходження інтернатури	МОЗ МОН Мінфін	Вересень	Видано наказ МОЗ	Формування якісної післядипломної підготовки здобувачів освіти галузі знань 22 «Охорона здоров'я» в інтернатурі, зокрема, шляхом узгодження процесу післядипломної підготовки медичних фахівців із сучасними умовами ринкової економіки та законодавством
Розроблення та подання Кабінетові Міністрів України проєкту постанови Кабінету Міністрів України про внесення змін до положення про систему безперервного професійного розвитку фахівців у сфері охорони здоров'я в частині розширення контингенту працівників сфери охорони здоров'я	МОЗ	Квітень	Прийнято постанову Кабінету Міністрів України	Забезпечення безперервного професійного розвитку понад 300 тис. професіоналів з вищою немедичною освітою, які працюють у сфері охорони здоров'я, та молодших спеціалістів з медичною освітою; врегулювання та забезпечення побудови ефективної моделі безперервного професійного розвитку фахівців у сфері охорони здоров'я, забезпечення чіткості, прозорості системи безперервного професійного розвитку і нарахування балів, створення єдиної бази та доступність до неї для провайдерів, отримувачів послуг та органів, при яких діють атестаційні комісії; розширення переліку працівників, які проходять безперервний професійний розвиток, шляхом включення до нього медичних спеціалістів, що здобули освіту в галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю «Медсестринство»

лінія згину

1	2	3	4
4	Вжити відповідних заходів в установленому законодавством порядку щодо заборони передання технологій, прав на об'єкти права інтелектуальної власності; припинення культурних обмінів, науково-го співробітництва, освітніх та спортивних контактів, розважальних програм з юридичними особами, до яких застосовуються обмежувальні заходи (санкції) відповідно до додатку 2 до рішення Ради національної безпеки і оборони України від 23 березня 2021 року «Про застосування, скасування та внесення змін до персональних спеціальних економічних та інших обмежувальних заходів (санкцій)»	- "-	Держлікслужба НСЗУ Підприємства, установи і організації, що належать до сфери управління МОЗ
5	Вжити відповідних заходів в установленому законодавством порядку щодо застосування інших санкцій, що відповідають принципам їх застосування, встановленим Законом України «Про санкції» до юридичних осіб, до яких застосовуються обмежувальні заходи (санкції) відповідно до додатку 2 до рішення Ради національної безпеки і оборони України від 23 березня 2021 року «Про застосування, скасування та внесення змін до персональних спеціальних економічних та інших обмежувальних заходів (санкцій)»	- "-	Керівники структурних підрозділів МОЗ Держлікслужба НСЗУ Підприємства, установи і організації, що належать до сфери управління МОЗ
6	Відповідальним виконавцям заходів надавати Директорату стратегічного планування та координації щокварталу до 2-го числа наступного місяця інформацію (у паперовому та електронному вигляді) про стан виконання заходів, визначених цим планом, разом з копіями відповідних документів та листів	До 23 березня 2026 року	Керівники структурних підрозділів МОЗ Держлікслужба НСЗУ Підприємства, установи і організації, що належать до сфери управління МОЗ

В.о. генерального директора Директорату стратегічного планування та координації
Олена Андрієць ■

КАБІНЕТ МІНІСТРІВ УКРАЇНИ

РОЗПОРЯДЖЕННЯ

ВІД 24 БЕРЕЗНЯ 2021 р. № 276-Р

**«ПРО ЗАТВЕРДЖЕННЯ ПЛАНУ ПРІОРИТЕТНИХ ДІЙ УРЯДУ
НА 2021 РІК»**

ВИТЯГ

1. Затвердити план пріоритетних дій уряду на 2021 рік (далі — план дій), що додається.

2. Міністерствам, іншим центральним органам виконавчої влади забезпечити:

— виконання плану дій в межах видатків, передбачених у Державному бюджеті України на 2021 рік;

- розроблення у двотижневий строк деталізованих заходів, якими передбачатиметься поетапне виконання завдань, визначених планом дій, та внесення їх до електронної системи моніторингу і контролю його виконання;

— супроводження у Верховній Раді України законопроектів, спрямованих на виконання програми діяльності Кабінету Міністрів України, затвердженої постановою Кабінету Міністрів України від 12 червня 2020 р. № 471, згідно з переліком, що додається;

— погодження протягом 10 днів проєктів актів, розроблених на виконання плану дій;

— включення інформації про виконання плану дій до звіту про хід і результати виконання програми діяльності Кабінету Міністрів України за 2021 рік.

3. Секретаріатові Кабінету Міністрів України забезпечити організацію моніторингу виконання плану дій на єдиному веб-порталі електронного урядування.

Перенесення строку виконання завдання у межах календарного року або зміна відповідального виконавця здійснюється за рішенням урядового комітету відповідно до пропозицій, поданих Секретаріатові Кабінету Міністрів України відповідальним виконавцем із зазначенням підстав такої зміни.

Пропозиції щодо виключення, уточнення змісту кроку та/або індикатора подаються відповідальними виконавцями Секретаріатові Кабінету Міністрів України для розгляду таких пропозицій у разі доцільності на засіданні Кабінету Міністрів України за поданням міністра Кабінету Міністрів України.

Прем'єр-міністр України Д. Шмигаль ■

ЗАТВЕРДЖЕНО
розпорядженням Кабінету Міністрів України
від 24 березня 2021 р.
№ 276-р

ПЛАН ПРІОРИТЕТНИХ ДІЙ УРЯДУ НА 2021 РІК

Кроки	Відповідальні за виконання	Строк	Індикатор виконання	Очікувані результати
1	2	3	4	5
Розроблення та подання Кабінетові Міністрів України законопроекту щодо часткової державної компенсації вартості виробничого обладнання, закупленого з метою виробництва складної медичної продукції протиепідемічного призначення (медичне обладнання, фармацевтичні вироби)	Мінстратегпром Мінекономіки Мінфін МОЗ	Жовтень	Подано Кабінетом Міністрів України до Верховної Ради України законопроект	Запровадження часткової державної компенсації вартості виробничого обладнання, закупленого з метою виробництва медичної продукції

1	2	3	4	5
Проведення оглядів витрат у сфері охорони здоров'я в частині здійснення централізованих закупівель лікарських засобів, медичних виробів і послуг; забезпечення організації і регулювання діяльності установ та окремих заходів з охорони здоров'я	МОЗ Мінфін	Грудень	Проведено огляди витрат. Подано Кабінетові Міністрів України звіти про результати оглядів	Підвищення ефективності та результативності використання бюджетних коштів на централізоване забезпечення населення лікарськими засобами, медичними виробами і послугами; удосконалення механізму використання бюджетних коштів; оптимізація видатків, що спрямовуються на забезпечення організації і регулювання діяльності установ та окремих заходів у системі охорони здоров'я, в тому числі з інформатизації
Розроблення та подання Кабінетові Міністрів України проєкту постанови Кабінету Міністрів України щодо механізму надання додаткових медичних послуг ветеранам війни та членам їх сімей, моніторингу його ефективності	Мінветеранів МОЗ НСЗУ	Червень	Прийнято постанову Кабінету Міністрів України	Надання можливості ветеранам війни та членам їх сімей користуватися медичними послугами, що не включені до програми державних гарантій медичного обслуговування населення, оплати надання яких гарантує держава
Розроблення та подання Кабінетові Міністрів України проєкту Закону України «Про внесення змін до Закону України «Про статус ветеранів війни, гарантії їх соціального захисту» щодо встановлення права ветеранів війни та осіб, на яких поширюється чинність Закону України «Про статус ветеранів війни, гарантії їх соціального захисту», на безоплатну психологічну, медико-психологічну, реабілітаційну допомогу та освіту впродовж життя (освіта дорослих)	Мінветеранів МОЗ	Вересень	Подано Кабінетом Міністрів України до Верховної Ради України законопроєкт	Забезпечення доступу ветеранів війни та осіб, на яких поширюється Закон України «Про статус ветеранів війни, гарантії їх соціального захисту», до послуг з психологічної, медико-психологічної, реабілітаційної допомоги та до освіти впродовж життя (освіта дорослих) на безоплатній основі
Розроблення дорожньої карти впровадження медичного страхування	МОЗ	Червень	Прийнято розпорядження Кабінету Міністрів України про схвалення дорожньої карти впровадження медичного страхування	Визначення основоположних засад функціонування системи медичного страхування в Україні та етапів здійснення заходів, спрямованих на їх реалізацію