

НОВИНИ МЕДИЦИНИ ТА ФАРМАЦІЇ у світі

50 000 прим.

№ 6 (758) • 2021

Індексується: Google Scholar, Ulrichsweb Global Serials Directory

БЕЗКОШТОВНА ПЕРЕДПЛАТА на електронні видання **185¹⁹** сторінок у світі

Олег Юдин

Частная
медицинская
практика

Юридические советы
по построению
и защите бизнеса



НИКСАР®

Неседативний антигістамінний препарат
для усунення симптомів сезонного та цілорічного
алергічного ринокон'юнктивіту та кропив'янки*



Біластин покращує якість життя¹⁻³

* Інструкція для медичного застосування препарату НИКСАР® від 21.08.2019.

¹ Jáuregui I et al. J Invest Allergol Clin Immunol. 2011;21 Suppl 3:16-23.

² Bachert C et al. Allergy. 2009;64:158-65.

³ Zuberbier T et al. Allergy. 2010;65:516-28

Інформація про рецептурний лікарський засіб для професійної діяльності медичних і фармацевтичних працівників.

Склад. 1 таблетка містить біластину 20 мг. **Фармакотерапевтична група.** Антигістамінні засоби для системного застосування. Біластин. Код АТХ R06A X29. **Показання.** Симптоматичне лікування алергічного ринокон'юнктивіту (сезонного та цілорічного) та кропив'янки. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до діючої речовини (біластин) або до будь-якої з допоміжних речовин. **Побічні реакції.** У ході клінічних досліджень у пацієнтів, які страждали від алергічного ринокон'юнктивіту або хронічної ідіопатичної кропив'янки, побічні дії на тлі застосування біластину в дозі 20 мг виникали приблизно з тією ж частотою, що й на тлі застосування плацебо (12,7 % та 12,8 %). Повний перелік можливих побічних ефектів зазначений в інструкції для медичного застосування препарату. **Особливості застосування.** Пацієнтам із середніми або тяжкими порушеннями функцій нирок біластин одночасно з інгібіторами Р-глікопротеїну застосовувати не слід. **Виробники.** Менаріні-Фон Хейден ГмбХ, А. Менаріні Мануфактурінг Логістікс енд Сервісес С.р.Л. **Місцезнаходження.** Лейпцігер штрассе 7-13, 01097 Дрезден, Німеччина. Віа Кампо ді Піле, 67100 Іт Аквіла (AQ), Італія.

Повна інформація про лікарський засіб міститься в інструкції для медичного застосування препарату НИКСАР® від 21.08.2019, № 1860. Р.П. № UA/13866/01/01
UA_NIX-009-2019_VI_Press. Затверджено до друку 09.10.2019.

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

Адреса: м. Київ, вул. Березняківська, 29, тел.: (044) 354-17-17, факс: (044) 354-17-18



**BERLIN-CHEMIE
MENARINI**



СЕРІЯ «СІМЕЙНА МЕДИЦИНА»

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

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

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



Книги можна замовити в інтернет-магазині «Буквамед»

www.bookvamed.com.ua

або за телефонами: +38 (044) 223-27-42, +38 (067) 325-10-26

ЗМІСТ

МЕДИЦИНА
СЬОГОДНІ

Випробування біластину
в педіатричній практиці
на основі моделі:
розробка онтогенетичної
фармакокінетичної моделі,
вибір першої дози біластину
в дітей та дизайн фармакокінетичного
дослідження3



НОВИНИ

ЕМА продлило срок хранения
вакцины Pfizer против COVID-199

В Австралии сообщили о создании
препарата от COVID-199

Pfizer будет производить вакцины
от COVID-19 в Ирландии9

FDA обновило руководство
по управлению жизненным циклом
одобренных препаратов9

Производители наращивают производство
амфотерицина В на фоне роста
числа случаев заболевания
черным грибок в мире9

Китайская компания Kintor
приступила к финальной стадии
разработки суперэффективного
лекарства от COVID,
но ей не верят9

Тромбоэмболии у пациентов
с COVID-19 после выписки
из стационара:
опубликованы данные
регистра CORE-1915

Вакцины против COVID-19
могут становиться
менее эффективными
через 250 дней15

ДОВІДНИК
ФАХІВЦЯ

Ревматическая полимиалгия
в клинических рекомендациях
2018–2020 гг.
Часть II: диагностика васкулита10

ІСТОРІЯ
МЕДИЦИНИ

Історія одного ювлею.
До 100-річчя створення
Рудольфом Вайглем
лабораторії висипного епідемічного
тифу16



ПЕРЕДПЛАТА

Передплата — 202118

УЛЮБЛЕНА
СТОРІНКА

Спаситель человечества20

ВИПРОБУВАННЯ БІЛАСТИНУ В ПЕДІАТРИЧНІЙ ПРАКТИЦІ НА ОСНОВІ МОДЕЛІ: РОЗРОБКА ОНТОГЕНЕТИЧНОЇ ФАРМАКОКІНЕТИЧНОЇ МОДЕЛІ, ВИБІР ПЕРШОЇ ДОЗИ БІЛАСТИНУ В ДІТЕЙ ТА ДИЗАЙН ФАРМАКОКІНЕТИЧНОГО ДОСЛІДЖЕННЯ

Valvanera Vozmediano¹, Ander Sologuren², John C. Lukas¹, Nerea Leal¹, Mónica Rodríguez¹

¹Drug Modeling & Consulting, Dynakin, SL Bilbao, Spain

²Clinical Research Department, FAES FARMA, S.A. Bilbao, Spain

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ АБРЕВІАТУР

AUC — площа під фармакокінетичною кривою, що описує залежність «концентрація у плазмі — час»

CL — системний кліренс

CL_r — нирковий кліренс

CL_u — кліренс вільної речовини в плазмі

C_{max} — максимальна концентрація препарату в плазмі

EMA — Європейське агентство з лікарських засобів

F — біодоступність

FDA — Управління з контролю якості харчових продуктів і лікарських засобів

Fu — незв'язана плазмозна фракція

GFR — швидкість клубочкової фільтрації

IC₅₀ — концентрація напівмаксимального інгібування

K_a — константа швидкості всмоктування першого порядку

Log P — обчислювальний логарифм коефіцієнта розподілу між n-октанолом і водою

Pka — від'ємний натуральний логарифм константи кислотної дисоціації

P-гп — Р-глікопротеїн

Q — розподіл або міжкамерний кліренс

TBW — загальна кількість води в організмі

V_c — об'єм розподілу біластину в центральній камері

V_p — об'єм розподілу біластину в периферичній камері

V_{ss} — об'єм розподілу в рівноважному стані

WT — маса тіла

AP — алергічний ринокон'юнктивіт

APME — абсорбція, розподіл, метаболізм, елімінація

ВБОМ — випробування біластину на основі моделей

ВЛПОМ — випробування лікарських препаратів на основі моделей

ВОПЗМ — візуальна оцінка передбачувальної здатності моделі

ДІ — довірчий інтервал

МС — моделювання та симуляція

ПТОА — пептид, що транспортує органічні аніони

СВ — серцевий викид

СПО — середньоквадратична похибка оцінки

ФД — фармакодинаміка

ФК — фармакокінетика

ВСТУП

В основі відмінностей між дитячим та дорослим організмом щодо процесів абсорбції, розподілу, метаболізму, елімінації (APME) та загальної відповіді на лікарські препарати лежать глибокі анатомічні та фізіологічні зміни, що відбуваються під час росту та розвитку. Здатність щодо всмоктування, розподілу, метаболізму та елімінації лікарських препаратів може суттєво варіювати серед дітей різного віку; крім того, у дитячому організмі функціональні властивості рецепторів та білків можуть відрізнятися. Тому під час розробки дитячих препаратів та в конкретних клінічних дослідженнях за необхідності вкрай важливо враховувати такі відмінності для забезпечення адекватного лікування цієї вразливої популяції [1–3]. Основними проблемами є: 1) визначити першу дозу для дітей або вікової підгрупи; 2) знайти оптимальні стратегії відбору проб; 3) вибрати відповідні методи збору та аналізу даних; 4) отримати знання щодо безпеки, ефективності, фармакокінетики (ФК) та фармакодинаміки (ФД) препарату в дітей; 5) визначити правильну дозу та режим терапії, що можуть різнитися в розрізі вікових груп у дітей. Усі вищеописані проблеми повинні бути розв'язані з мінімальним ризиком та тягарем для кожної дитини, особливо для дітей молодшого віку, і завжди з гарантією потенційної користі препарату для організму дитини [4–7].

Одним із способів подолання вищезазначених труднощів є побудова прогнозованих моделей, що інтегрують наявну інформацію про лікарський засіб, тобто впро-

вадження підходу щодо випробування лікарських препаратів на основі моделей (ВЛПОМ) у рамках досліджень на дітях [2, 3, 8]. При ВЛПОМ у процесі вивчення та підтвердження застосовуються методології моделювання та симуляції (МС). Спочатку на етапі вивчення застосовується інтеграція даних у ФК- або ФК/ФД-модель для екстраполяції її поведінки в дітей та оптимізації дизайну майбутнього клінічного підтверджуючого дослідження. Потім на стадії підтвердження проводиться тестування припущення та підтвердження моделі з цими новими даними [8–11]. Цей підхід також враховує логістичні обмеження, пов'язані з виконанням клінічних досліджень у дітей, тобто розмір дослідження та кількість зразків крові, що можна взяти [8, 12]. Дослідження, проведені при оптимальному вибіркового заборі зразків у поєднанні з сучасними методами біоаналітичного та фармакостатистичного аналізу, стають поширеними завдяки здатності адекватно характеризувати ФК, забезпечуючи зручні графіки з мінімальним забором крові [8].

Це дослідження стосується випадку впровадження ВЛПОМ при дослідженні антигістамінного препарату біластин на дітях. Біластин є неседативним антагоністом H₁-рецепторів (антигістамінним препаратом) другого покоління, розробленим у вигляді таблеток для перорального прийому та схваленим для прийому в дорослих та підлітків для симптоматичного лікування алергічного ринокон'юнктивіту (АР) (сезонного та цілорічного) та кропив'янки [13]. АР у дітей у даний час є одним із най-

поширеніших хронічних розладів, тому антиалергічні препарати, зокрема антигістамінні та інтраназальні стероїди, є одними з препаратів, що найчастіше призначаються в цій популяційній групі [14]. Середній вік дітей, у якому виникає АР, становить 10 років, а найвища його поширеність спостерігається в дітей шкільного віку [15, 16], він рідко виникає в ранньому дитинстві у віці до 5 років [17].

ФК біластину широко вивчається у дорослих. Підхід щодо ВЛПОМ був застосований також у дорослих (включаючи інформацію про модель у доклінічних видах, а потім також й інформацію про особливі популяційні групи) із використанням нелінійної моделі зі змішаними ефектами, що дало можливість повною мірою характеризувати ФК-властивості препарату (APME) та взаємозв'язок концентрацій у плазмі крові з ефективністю та безпекою [9, 18]. Конкретно як поріг безпеки, отриманий при багаторазовому введенні біластину в дозі 80 мг/добу протягом 7 днів, були встановлені максимальна концентрація 1268 нг/мл та експозиція 4799 нг·год/мл. Більше того, адекватність дози біластину 20 мг/добу для підтримання антигістамінного ефекту в дорослих протягом 24-годинного інтервалу дозування була підтверджена моделюванням кривих, які описують залежність ефекту від часу, щодо пухирів та запальної гіперемії із використанням ФК/ФД-моделі непрямого ефекту. Біластин продемонстрував лінійну ФК у діапазоні доз 2,5–220 мг/добу та не накопичувався після введення багатора-

зових доз [9, 18]. Крім того, він дуже добре переноситься в широкому діапазоні доз (2,5–100 мг/добу) після введення багаторазових доз і не має седативних та кардіотоксичних ефектів [13, 19]. Біластин пройшов контрольовану ретельну оцінку QT згідно з рекомендаціями E14 Міжнародної конференції з гармонізації (ICH) [20], і навіть при надтерапевтичних дозах (100 мг) він не спричинював небажаний ефект на інтервал QTc, що підкреслювало його безпеку для серцево-судинної системи [13, 21]. До того ж, як виявляється, біластин має мінімальну лікарську взаємодію, оскільки він не метаболізується в печінці та не впливає на ізоферменти системи цитохрому P450. Однак одночасне застосування біластину з еритроміцином, кетоконазолом або дилтіаземом призводило до значного збільшення AUC та C_{max} біластину (що можна порівняти з інгібуванням Р-глікопротеїну (Р-ГП), субстратом до якого виступає біластин), тоді як ФК-параметри при одночасному введенні препаратів залишалися незмінними у присутності біластину [13]. У здорових дорослих спостерігалось протилежне, коли біластин вводили разом із грейпфрутовим соком (через інгібування пептиду, що транспортує органічні аніони (ПТОА) і, як наслідок, знижене опосередковане ПТОА поглинання біластину в кишечнику), що призводило до зниження C_{max} та експозиції порівняно з цими параметрами при окремому застосуванні препарату. Ці ефекти при спільному введенні препаратів та флавоноїдів, які містяться у грейпфрутовому соку, пояснюються інгібуючим впливом ад'юванта на опосередкований Р-ГП ефлюкс в клітинах кишечника та зменшення абсорбції, яка опосередкована ПТОА [13].

ВБОМ у педіатричній практиці було розроблено для переходу від напівмеханістичної ФК/ФД-моделі у дорослих [9] (що узагальнює вищезазначену інформацію) до дітей шляхом масштабування наявних знань у формі рівнянь на основі фактора дозрівання, як це пояснюється в цій публікації. Цей підхід був підтверджений в апостеріорному клінічному дослідженні на дітях.

МЕТОДИ

Основні кроки, здійснені на етапі прогнозування випробування біластину в педіатричній практиці, зведені у блок-схему (рис. 1).

Перший крок: розробка онтогенетичної моделі

Вихідною точкою була напівмеханістична ФК/ФД-моделі без статистично чи клінічно значущих коваріат, які були раніше розроблені та рекомендовані для дорослих. Модель дозволила розробити правильний підхід, заснований на знаннях [9]. Для цієї мети в дорослих також опосередковано використовувалися доклінічні дані щодо декількох видів тварин (шурів та собак), а також інформація, отримана *in vitro*, що допомагало в дослідженні (встановленні та підтвердженні припущень) ФК-процесів (робота вже опублікована [9]). Потім на моделі дорослих застосовували фактори дозрівання разом з онтогенетичними та ФК-припущеннями для масштабування параметрів ФК біластину для дітей (рівняння 1–7 детальніше пояснюються в табл. 1). Більше того, співвідношення між принципами ФК та функціонуванням організму людини та порівняльна фізіологія дорослого та дитячого організму, які є основою цього підходу, були отримані з літератури та також показані в табл. 1. Потім були отримані основні ФК-параметри в дітей для різних вікових груп.

Міжіндивідуальна варіабельність (змодельована як експоненціальна) у всіх ФК-параметрах, а також залишкова варіабельність у вигляді моделі пропорційної похибки вважалися такими ж, як ті,

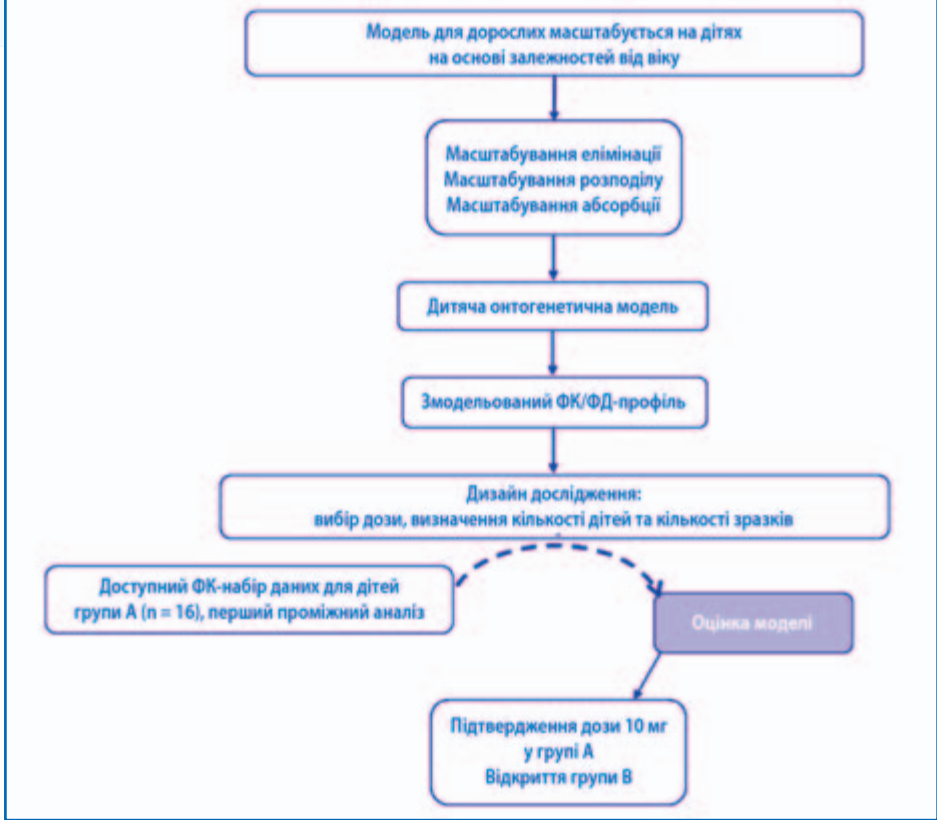


Рисунок 1. Загальна стратегія екстраполяції, що застосовується під час випробовування біластину на дітях

що оцінюються в дорослих. Отже, подібні ФК-характеристики були прийняті між обома популяціями та використовувалися як попередня інформація для дитячої моделі, яка повинна бути підтверджена та піддана повторній оцінці з клінічними ФК-даними.

Далі онтогенетичну ФК-моделі прив'язували до ФД, яка, як вважалося, була подібною до моделі в дорослих. Процеси розвитку, пов'язані з ФД, вважались добре вивченими, що підтверджувалося даними, взятими з літератури щодо використання подібних антигістамінних препаратів у дітей [22–25].

На додаток до цього рекомендації ЕМА та FDA щодо клінічної розробки медичних препаратів для лікування алергічного ринкон'юнктивіту стверджують, що у випадку застосування пероральних препаратів у цій терапевтичній галузі для визначення ефективної дози в дітей потрібні лише ФК-дослідження, проведені на дітях віком понад 2 роки, оскільки ці системи вже є добре вивченими [24, 25]. Глобальною моделлю, запропонованою на цій основі, була двокамерна ФК-моделі, що пов'язує концентрації біластину в плазмі з інгібуючим ефектом за допомогою моделі непрямої відповіді [18].

Таблиця 1. Напівфізіологічні рівняння дозрівання, що використовуються при екстраполяції параметрів ФК біластину до дітей із використанням наявних знань щодо цих параметрів у дорослих

Параметр	Формули	Коментарі
Об'єми розподілу (V_{ss} , V_c і V_p)	$V_{ss} = TBW$ (рівняння 1) ** $V_c/F = 0,65 \times V_{ss}$ (рівняння 2)* $V_p = V_{ss} - V_c$ (рівняння 3)	*Дані взяті з попереднього дослідження, проведеного на дорослих [9]. ** V_{ss} було перетворено на V_{ss}/F із використанням значення F , оціненого раніше в дорослих. Значення TBW в дітей різного віку взяте з даних, наведених у літературі [22]
Системний кліренс (CL)	$ratio \frac{CL_d/F}{CL_r} = 17,14$ (рівняння 4)* $CL_{r, ch} = \frac{GFR_{ch} \times fu_{ch}}{GFR_{ad} \times fu_{ad}} \times CL_{r, ad}$ (рівняння 5)* $fu_{ch} = \frac{1}{1 + \frac{M_{ch}}{M_{ad}} \times \frac{(1 - fu_{ad})}{fu_{ad}}}$ (рівняння 6)*	*Дані взяті з попереднього дослідження, проведеного на дорослих [9]. *Нирковий кліренс у дітей прогнозували за допомогою рівняння Björkman [9, 23–25]. *Незв'язану плазмову фракцію розраховували як функцію C_p альбуміну, припускаючи, що: 1) альбумін є основним білком, із яким зв'язується біластин; 2) спорідненість до білка не змінюється в дорослих та дітей; 3) зв'язування з альбуміном є ненасичуваним процесом [26]
Міжкамерний кліренс (Q)	$ratio \frac{CO}{(Q/F)} = 223$ (рівняння 7)*	*Дані взяті з попереднього дослідження, проведеного на дорослих [9, 23, 24, 27]
K_a = константа швидкості всмоктування	–	Вважається рівною у дорослих та дітей, оскільки ніяких змін у лікарській формі препарату не планувалося. Тут не враховані можливі вікові відмінності щодо спорідненості до транспортерів ефлюксу (Р-ГП та пептидів, що транспортують органічні аніони) в шлунково-кишковому тракті, які не мають значного вікового ефекту для цього класу препаратів [28–31]

Примітки: V — об'єм розподілу; ss — рівноважний стан; c — центральна камера; p — периферична камера; F — біодоступність; CL — кліренс; fu — незв'язана плазмова фракція; r — нирковий; ch — діти; ad — дорослі; GFR — швидкість клубочкової фільтрації; M — молярна концентрація альбуміну; C_p — плазмова концентрація; CO — серцевий викид (CB); Q — кліренс розподілу/міжкамерний кліренс; K_a — константа швидкості всмоктування. *Фізіологічні параметри, взяті з літератури* [46–49]: 1 рік: TBW — 6,65 л; GFR — 1,62 л/год і CB — 72 л/год; 2 роки: TBW — 9,45 л; GFR — 2,45 л/год і CB — 106 л/год; 6 років: TBW — 14,6 л; GFR — 3,64 л/год і CB — 185 л/год; 12 років: TBW — 27,5 л; GFR — 5,55 л/год і CB — 304 л/год; дорослі: TBW — 42 л; GFR — 8,13 л/год і CB — 336 л/год. *Фізико-хімічні характеристики біластину*: молекулярна маса — 463,61 г/моль; $\log P$ — 2,3 (обчислювальний логарифм коефіцієнта розподілу між н-октанолом і водою); fu у людей — 84–90 %, розчинність у воді — 0,00203 мг/мл; pKa (у кислому середовищі) — 4,4; pKa (у лужному середовищі) — 8,78.

Другий крок:

дизайн клінічного дослідження у дітей: вибір дози, розміру вибірки та вибір часу для забору проб

Оптимізація дизайну полягала у виборі оптимального режиму дозування та часових точок відбору проб з огляду на типові обмеження щодо досліджень у дітей, такі як загальна кількість зразків, загальний об'єм крові або відповідний час, коли зразки можуть бути відібрані, щоб дозволити виконати точну оцінку ФК-параметрів у цій особливій популяційній групі.

Вибір дози

За допомогою онтогенетичної ФК-моделі, пов'язаної з ФД, моделювали різні сценарії дозування з урахуванням порогу ефективності та безпеки, установленого в дорослих. Було проведено моделювання, включаючи ФК-варіабельність, а також вільні від шумів прогнози (без залишкової помилки). Модельовані профілі плазми крові та інгібуючий ефект біластину на пухири та запальну гіперемію у віртуальних популяцій, які склалися з 1500 дітей 2-, 6- та 12-річного віку (вибраний репрезентативний вік у дитячій популяції), які отримували чотири послідовні пероральні дози 5, 10 та 20 мг препарату 1 раз/добу. Для вибору відповідної дози для першого дослідження ФК біластину в цій популяційній підгрупі дітей використовували порівняння отриманих концентрацій та профілів залежності ефекту від часу (отриманих за допомогою інтегрованої ФК/ФД-моделі в дітей) з відповідними профілями у дорослих після введення терапевтичної дози (20 мг) з урахуванням таких міркувань: 1) досягнення подібних профілів інгібуючого ефекту біластину на пухири та запальну гіперемію, прогнозованих у дітей різного віку (2, 6 та 12 років, вибраних як цільові вікові групи), до таких, які мали місце в дорослих після

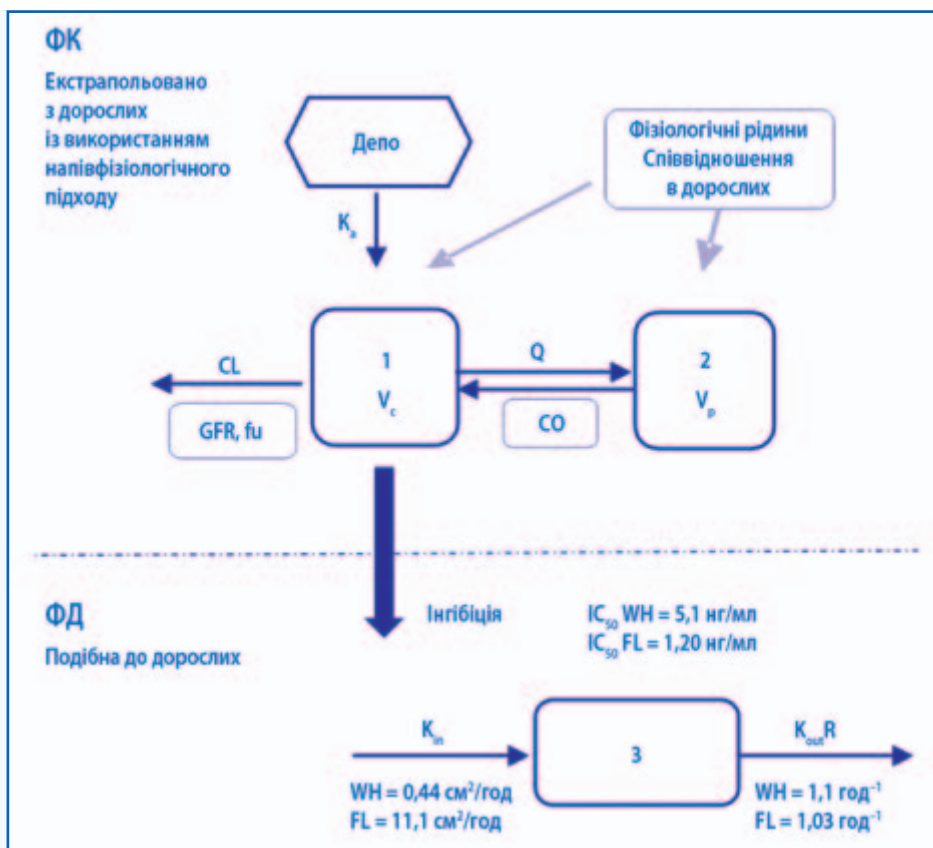


Рисунок 2. Фармакокінетична/фармакодинамічна напівмеханістична модель, розроблена для біластину в дітей на основі даних, взятих у дорослих, та онтогенетичних факторів, які коригують відмінності в параметрах, отриманих щодо властивостей росту та дозрівання дітей

Примітки: ФК — фармакокінетика; ФД — фармакодинаміка; K_s — константа швидкості всмоктування першого порядку; CL — системний кліренс; V_c — об'єм розподілу біластину у центральній камері; Q — міжкамерний кліренс; V_p — об'єм розподілу біластину у периферичній камері; GFR — швидкість клубочкової фільтрації; fu — незв'язана плазмова фракція; CB — серцевий викид; IC_{50} — концентрація напівмаксимального інгібування; WH — інгібуючий ефект на пухири; FL — інгібуючий ефект на запальну гіперемію; K_{in} — індукція алергічної реакції (у камері 3), вторинна щодо стимуляції H_1 -рецепторів; K_{out} — поступове ослаблення алергічної реакції (усунення подразника); інгібування — блокада біластином стимульованих H_1 -рецепторів.

введення терапевтичної дози (20 мг), враховуючи непрямий ефект біластину; 2) концентрації біластину в плазмі крові, досягнуті в дітей 2, 6 та 12 років, у межах попередньо встановленого порогового рівня безпеки, взятого з клінічних даних у дорослих. У цьому сенсі як поріг безпеки були консервативно обрані C_{max} та експозиція, що спостерігаються в дорослих після введення дози 80 мг (докладнішу інформацію див. у «Вступі»).

Розмір вибірки та вибір часу для забору проб для клінічного дослідження ФК

Схема відбору проб була запланована на основі змодельованих ФК-профілів, щоб отримати максимум інформації з мінімальною кількістю зразків крові і таким чином мінімізувати навантаження на дітей-учасників. Клінічне дослідження ФК на дітях складалося з двох популяційних вікових груп. Зокрема, планувалося, що група А, яка включала дітей від ≥ 6 до < 12 років, буде вихідною групою таким чином, щоб після першого проміжного аналізу можна було оцінити онтогенетичну модель і за необхідності скоригувати дозу як для решти дітей з групи А, так і для групи В (що включала дітей від 2 до 6 років).

Моделювання за методом Монте-Карло проводили з використанням дитячої онтогенетичної моделі у віртуальних популяціях, яка включала 1500 дітей 2-, 6- та 12-річного віку, які отримували обрану дозу для оцінки ФК-профілю в кожній віковій групі (тут як приклад наведена лише група А). Імітовані профілі використовувались для встановлення діапазону часу до досягнення максимальних концентрацій у плазмі (значення t_{max}), щоб керувати графіком відбору проб навколо очікуваного піку. Вибір часу відбору проб враховував, що для повного опису ФК-профілю необхідно отримати достатню кількість зразків крові у фазах абсорбції, розподілу та елімінації.

Далі були запропоновані два різні сценарії відбору проб: розширений сценарій із максимум 6 або 4 пробами на одну дити-

ну старшого (≥ 6 років) та молодшого (< 6 років) віку відповідно для тих суб'єктів, у яких був уведений катетер у вену, після прийому препарату та забір лише однієї проби (обмежений сценарій) у тих суб'єктів, у яких не був введений катетер. Такий дизайн давав можливість тримати дітей у центрі не більше 6 годин, тоді як діти, у яких брали лише одну пробу, приходили двічі до центру: один раз для прийому препарату, а другий — для забору крові в іншій час. Проби, які збирали у групах для розширеного часового забору, мали на меті характеризувати фази абсорбції та раннього розподілу, для яких очікувалася більша варіабельність і проводили майже рівні інтервали відбору проб на напівлогарифмічному графіку (за часом) профілів ФК (середніх значень та 95% інтервалів передбачення). Для решти дітей було запропоновано робити лише одну пробу на пізній фазі розподілу та елімінації.

Кількість дітей у кожній групі та кількість проб у кожній дитини мали на меті зібрати чітко розподілену кількість даних, які сприяли визначенню характеристик ФК біластину в дітей шляхом підтвердження онтогенетичної моделі, а не строго статистичними методами щодо розрахунку обсягу вибірки. Це означає, що кількість дітей була відібрана емпірично на основі попередньої інформації для дорослих, а також на основі даних, узятих у подібних препаратів [26]; загалом доцільна максимальна кількість становила 44 дитини (принаймні 24 у групі А та приблизно 20 у групі В, що підтверджується залежно від результатів проміжного аналізу).

Для всієї популяції дітей групи А ($n = 24$) було проведено моделювання ФК-профілів; усі діти з групи А також були поділені на 2 підгрупи для розширеного відбору проб по $n = 6$ дітей у кожній підгрупі та одну підгрупу, у якій забір проб робили однократно ($n = 12$), для визначення ФК-параметрів розподілу в популяції дітей. Той самий процес також проводився і для дітей молодшої вікової групи В (< 6 років). Для розробки дослідження був за-

стосований ФК-підхід із популяцією для вибіркового забору зразків.

Дослідження було схвалене Педіатричним комітетом ЕМА та проводилося відповідно до принципів Гельсінської декларації. Протокол був занесений у Європейську базу даних клінічних досліджень EudraCT (за № 2009-012013-22). Батькам та дітям, які були достатньо дорослими, щоб розуміти наслідки участі в дослідженні, надавали усну та письмову інформацію про протокол клінічного дослідження. Батьки, а також діти, які були достатньо дорослими для надання згоди, надали письмову інформовану згоду про участь у даному дослідженні.

Третій крок: клінічне підтвердження онтогенезу за допомогою даних, отриманих у дітей

Запропоноване дослідження ФК було адаптивним і мало принаймні два запланованих проміжних аналізи. Початкова мета спочатку полягала в підтвердженні дози та дизайну дослідження в групі дітей старшого віку і можливості включення дітей молодшого віку (перший проміжний період) та оцінці можливості завершення дослідження на основі досягнення правил припинення участі в дослідженні (другий проміжний період). Спостереження за даними, отриманими в дітей, набраних протягом першого тимчасового періоду, використовувалися для підтвердження припущень про онтогенетичну модель, а отже, і обґрунтованості дизайну дослідження, а також для безпечного відкриття дослідження для дітей молодшого віку (< 6 років) та повторного визначення дози та при необхідності плану дослідження.

Для підтвердження попередніх знань були застосовані два етапи, засновані на МС: етап А — популяційний ФК-аналіз фактичних спостережень на дітях із використанням нелінійної моделі зі змішаними ефектами (див., наприклад, Karafoulidou та співавт. [27]) та порівняння структури дитячої моделі із структурою моделі для дорослих, включаючи ключові коваріати; етап В — візуальна оцінка передбачувальної здатності (ВОПЗМ; $n = 1000$) онтогенетичної моделі масштабування для порівняння спостережень із прогнозами, які ґрунтуються на фактичній проміжній моделі, розробленій на етапі А. Модель вважалася адекватною, коли середні прогнози дитячих моделей в основному були в межах 95% ДІ прогнозів, отриманих на основі попередньої онтогенетичної моделі.

Програмне забезпечення, що використовувалося для аналізу

Моделі та симуляції створювали за допомогою програмного пакета NONMEM® (версія VI, компанія Icon Plc, Дублін, Ірландія). Дослідження даних, статистичне тестування, що стосується NONMEM®, та побудову графіки виконували за допомогою програмного забезпечення S-PLUS® (версія 8.2, компанія TIBCO Software Inc., Пало-Альто, штат Каліфорнія, США).

Таблиця 2. Середні параметри ФК біластину, передбачувані в дітей, із використанням напівфізіологічного підходу. Параметри ФК, оцінені за допомогою прямого моделювання спостережень у дорослого, перераховані для порівняння

Параметри ФК	Діти 2-річного віку	Діти 6-річного віку	Діти 12-річного віку	Дорослі
CLr (л/год)	2,63	4,00	5,97	8,13**
CL/F (л/год)	6,29	9,67	14,2	18,7
V_{ss}/F (л)	20,5	31,7	59,8	91,8
V_c/F (л)	13,3	20,6	38,9	60,4
V_p/F (л)	7,20	11,1	20,9	31,4
Q/F (л/год)	0,475	0,830	1,36	1,51
K_a (год ⁻¹)*	1,28	1,28	1,28	1,28

Примітки: * — ті самі, що і в дорослих; ** — прогнозується для дорослих [9].

РЕЗУЛЬТАТИ

Онтогенетична модель, розроблена шляхом масштабування ФК біластину в дітей, пов'язана з ФД, дані якої взяті у дорослих, та використана для оптимізації дизайну популяції для клінічного дослідження ФК на дітях, подана на рис. 2.

Припущення та онтогенетичні рівняння, що розглядаються для впровадження ФК-моделі для дорослих в педіатричну практику, детально описані в табл. 1. Об'єми розподілу біластину в центральній (V_c) та периферичній (V_p) камерах були взяті такі, які є в дорослих, враховуючи відмінності у фізіологічному розчині та співвідношення між ФК-об'ємами [9, 28]. Крім того, враховуючи, що кліренс біластину (CL) здійснюється головним чином шляхом ниркової клубочкової фільтрації, оскільки він не метаболізується в печінці та не підлягає будь-якому іншому активному транспорту у нирках, CL екстраполювали за допомогою функції, що включає вікові зміни в швидкості клубочкової фільтрації (GFR) та в незв'язаній плазмовій фракції препарату (fu) [9, 29–31]. Міжкамерний кліренс (Q) екстраполювали як частку серцевого викиду (CB) за віком [9, 28]. Це виправдане тим, що Q в кінцевому рахунку залежить від перфузії крові [32, 33]. Не було розглянуто жодного онтогенетичного впливу на біодоступність біластину (F), оскільки активні транспортери в кишечнику (P-ГП та ПТОА) досягають рівня та експресії, які є в дорослих, приблизно у віці 2 років [34–36]. Середні параметри ФК біластину в педіатрії, перераховані з огляду на вищезазначені залежності, зведені в табл. 2.

Моделювання, проведене за допомогою ФК/ФД-моделі для вибору оптимальної дитячої дози, наведене на рис. 3. Як показано на рис. 3А, доза 10 мг/добу змогла підтримувати інгібуючий ефект біластину на пухири та запальну гіперемію протягом усього інтервалу дозування порівняно з таким у дорослих.

Слід звернути увагу, що різниця у ФК-профілях між віковими групами не переноситься безпосередньо з ФД-профілями відповідно до непрямого характеру ФК/ФД-відношень для біластину. Моделювання непрямої відповіді ефекту залежно від часу полегшило порівняння між віковими групами та дозволило підтвердити придатність дози 10 мг у всій групі дітей, причому ефективність між віковими групами була аналогічною.

Більше того, як показано на нижньому графіку рис. 3, враховуючи широкий резерв безпеки біластину, плазмові рівні, досягнуті за допомогою будь-якої із змодельованих доз, зовсім не викликали токсичності в дітей (тут показано лише дозу 10 мг). У цьому сенсі C_{max} та експозиція, що спостерігаються в дорослих після прийому дози 80 мг, були консервативно обрані як поріг безпеки (C_{max} 1268 нг/мл та експозиція 4799 нг · год/мл). Порівняння прогнозованих експозицій у дітей віком 2 роки (наймолодша група цільової популяції) після прийому дози 10 мг з експозицією у дорослих після прийому дози 80 мг було використане лише в цілях безпеки, оскільки

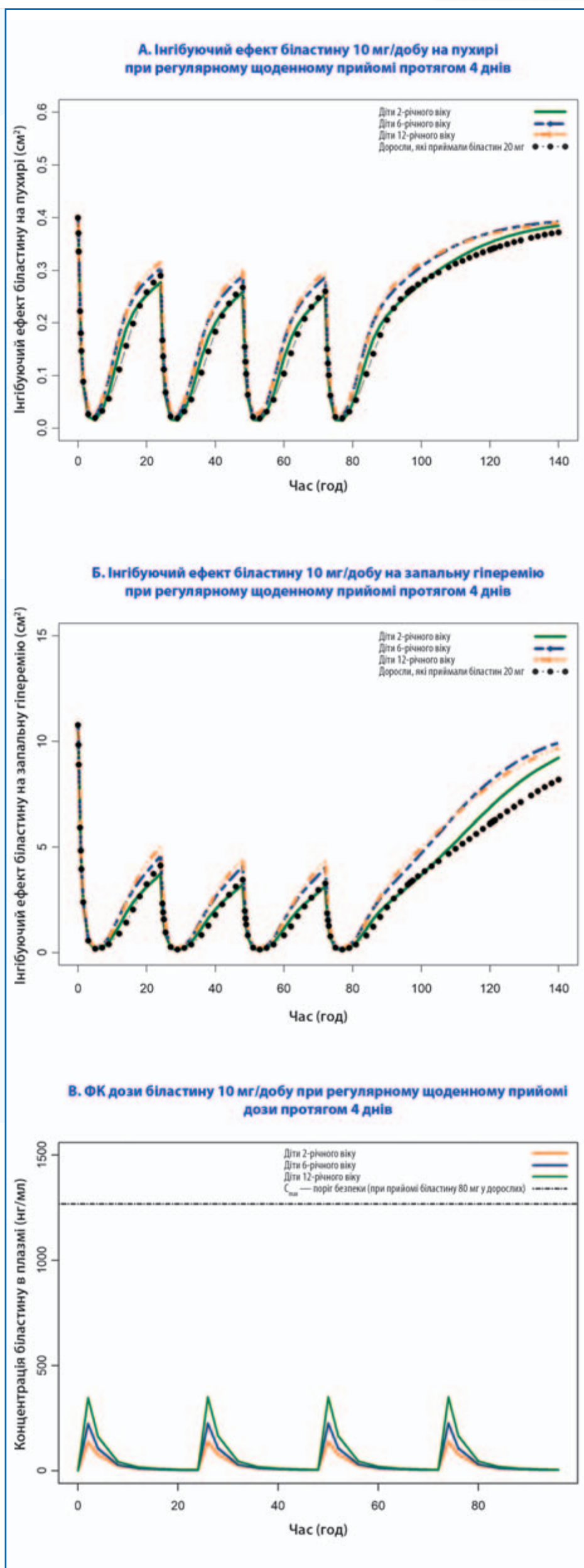


Рисунок 3. Модельована тимчасова еволюція зменшення пухирів **(А)** та запальної гіперемії **(Б)** після регулярного щоденного прийому біластину 10 мг протягом 4 днів поспіль у дітей 2-, 6- та 12-річного віку та в дорослих після терапевтичної дози (20 мг). Модельована тимчасова еволюція середніх концентрацій біластину в плазмі крові в немовлят та дітей різного віку після однакової схеми дозування **(В)**. Горизонтальна лінія позначає поріг безпеки

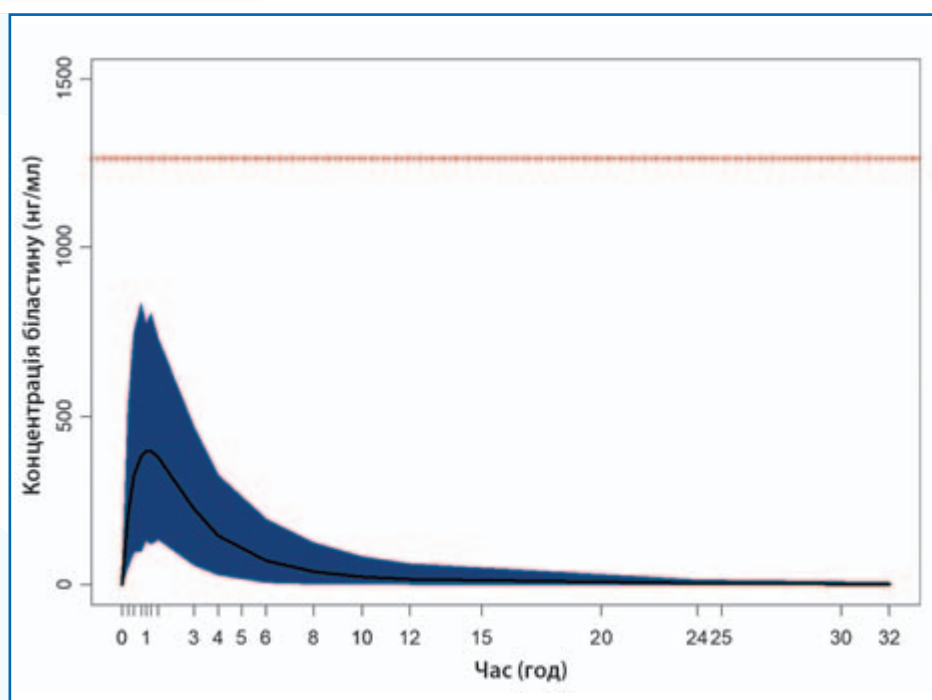


Рисунок 4. Порівняння профілів плазмової концентрації біластину в дітей 2-річного віку (модельовання резерву безпеки). Суцільні лінії та зафарбована синя ділянка — передбачення з онтогенної моделі. Горизонтальна пунктирна лінія — поріг безпеки, розрахований для дорослих після прийому дози 80 мг

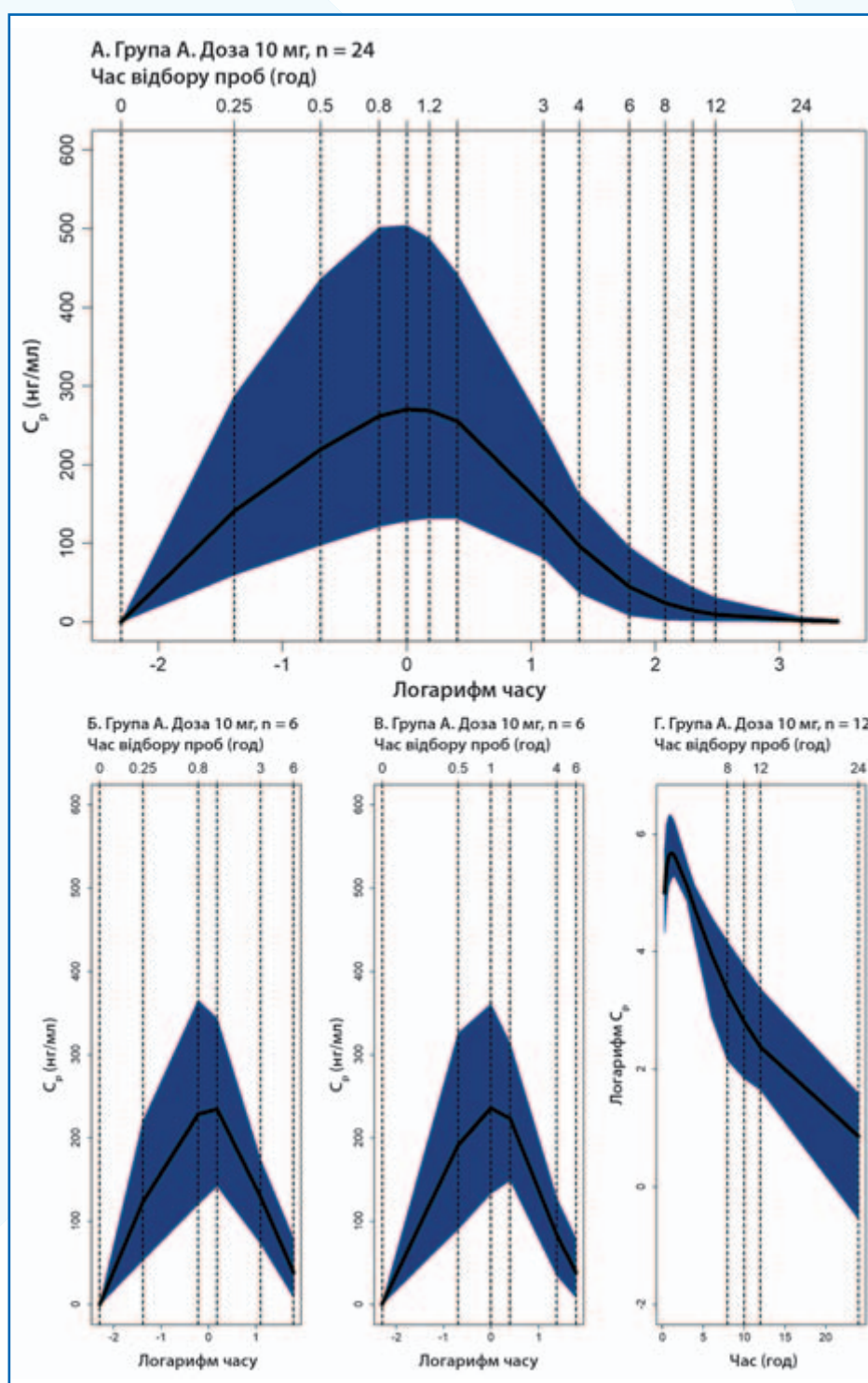


Рисунок 5. Графік передбачуваного перорального прийому біластину в модельованій популяції 24 дітей із групи А **(А)**, розділеній на три популяції для вибіркового забору зразків, які отримували біластин 10 мг: 2 підгрупи для розширеного відбору проб по 6 дітей у кожній підгрупі **(Б, В)** та одна підгрупа з 12 дітей, у якій забір проб робили однократно **(Г)**. Сині ділянки — 95% довірчий інтервал передбачень моделі. Вертикальні пунктирні лінії — час відбору проб, вибраний у рамках цього дизайну дослідження. Модельовання наведено у вигляді логарифму часу для кращої візуалізації обраного часу у фазі абсорбції, за винятком дітей, у яких забір проб виконувався лише однократно, а також у вигляді логарифму концентрації для кращої візуалізації пізніх фаз розподілу та елімінації

ки були зроблені висновки щодо порівняння експозицій ФК із прийомом дози 20 мг у дорослих, а також за допомогою моделювання інгібуючого ефекту на пухирі та запальну гіперемію (рис. 3А).

Крім того, як показано на рис. 4, було передбачено, що змодельована експозиція у 2-річних пацієнтів, які отримували біластин 10 мг 1 раз/добу, становила приблизно 1450 нг · год/мл (що відповідає AUC, розрахований із використанням онтогенетичних ФК-параметрів у 2-річних дітей). Цей рівень був значно нижчим за поріг безпеки, установленний у дорослих (AUC = 4799 нг · год/мл).

До того ж значення C_{max} , що спостерігались у дорослих здорових добровольців, які отримували біластин 80 мг/добу (1268 нг/мл), були приблизно в 3 рази більші, ніж середнє передбачуване значення в дітей віком 2 роки, які отримували біластин 10 мг/добу. Тому був зроблений висновок, що добова доза 10 мг у дітей віком 2 роки є безпечною, її можна безпечно використовувати для початку дослідження в дитячій популяції, призначений для прийому біластину, та переглядати її під час першого проміжного аналізу.

Змодельовані плазмові профілі біластину після прийому 10 мг/добу в репрезентативній за віком вибірці також використовували для розробки дослідження ФК у дітей. Симуляції, проведені в 1500 відтвореннях у дитячій популяції, показали очікуваний діапазон t_{max} від 0,8 до 2 год, медіана якого становила 1,2 год, а стандартне відхилення — 0,2 (результати не показані). На рис. 5А зображено моделювання, виконане протягом чотирнадцяти вибраних періодів забору проб із метою адекватного опису повного профілю концентрації біластину в плазмі в дітей, враховуючи високу варіабельність процесу абсорбції, а отже, із великим відбором проб у цій ділянці кривої з комбінацією даних, узятих від усіх дітей (n = 24), а також запропонованих трьох популяцій для вибіркового забору зразків (рис. 5Г): 2 підгруп для розширеного 6-кратного відбору проб (по 6 дітей у кожній підгрупі) та однієї підгрупи, у якій забір проб робили однократно (n = 12). Пізніше той самий процес повторювали для молодшої групи дітей (< 6 років), обмеживши групу для розширеного забору проб 4 зразками, але в цій статті наведені приклади моделювання лише в старшій групі. У табл. 3 подана запропонована схема дослідження в обох групах А та В, із загальною кількістю 128 зразків та встановленням максимальної загальної кількості 44 дитини, що мали бути підтверджені та піддані повторній оцінці за результатами проміжного аналізу.

Далі було розпочате клінічне дослідження ФК на дітях і проведений перший проміжний аналіз із набором даних, отриманих у дітей групи А (≥ 6 років), які включали 65 спостережень біластину в плазмі: 60 оцінок в 11 дітей з інтенсивною схемою відбору проб по 6 зразків на дитину та 1 зразок із п'яти дітей, що залишилися. Одна дитина була вилучена із змодельованого набору даних, оскільки вона мала відхилення від клінічного протоколу, що могло вплинути на ФК і викликало нестабільність під час аналізу.

Остаточні параметри ФК-моделі популяції, оцінені для першого проміжного набору даних у дітей (n = 15), наведені в табл. 4. Коваріантні прогностичні фактори були побудовані для середньозваженого віку (вік/9) та середньозваженої маси тіла (WT/40) на CL та V_c відповідно як співвідношення показників ступеня за формулами:

$$CL/F = CL_{base} \times (вік/9)^{альфа},$$
$$V_c/F = V_{c,base} \times (вага/30)^{бета},$$

де CL і V_c є типовими значеннями кліренсу та об'єму розподілу біластину в центральній камері відповідно, як зазначено в табл. 4, а альфа та бета — відповідні по-

Таблиця 3. Дизайн дослідження ФК для дітей групи А (віком від 6 до < 12 років) та групи В (віком від 2 до 6 років)

Група А (від 6 до < 12 років)		
Загальна кількість дітей, n = 24	Час відбору проб (год)	Загальна кількість узятих проб = 84
A1, A2, A3* (2)	До прийому препарату***, 0,25; 0,8; 1,2; 3, 6	36
A1, A2, A3* (2)	До прийому препарату***, 0,5; 1,0; 1,5; 4, 6	36
A1, A2, A3** (1)	8	3
A1, A2, A3** (1)	10	3
A1, A2, A3** (1)	12	3
A1, A2, A3** (1)	24	3
Група В (від 2 до < 6 років)		
Загальна кількість дітей, n = 20	Час відбору проб (год)	Загальна кількість узятих проб = 44
B1, B2**** (2)	До прийому препарату***, 0,25; 1,5; 6	16
B1, B2**** (2)	До прийому препарату***, 0,5; 1,0; 3	16
B1, B2**** (2)	8	4
B1, B2**** (2)	10	4
B1, B2**** (2)	12	4

Примітки: Підгрупи, визначені за віком, у групі А: A1 — від ≥ 6 до < 8 років; A2 — від ≥ 8 до 10 років; A3 — від ≥ 10 до 12 років. Підгрупи, визначені за віком, у групі В: B1 — від ≥ 2 до < 4 років; та B2 — від ≥ 4 до 6 років; * — по дві дитини з кожної підгрупи (A1, A2 та A3) та по шість проб у кожній дитині; ** — по одній дитині з кожної підгрупи (A1, A2 та A3) та по одній пробі в кожній дитині; *** — час забору проб через 24 год відповідає вилученню до прийому препарату; **** — по дві дитини з кожної підгрупи (B1 та B2) та по чотири проби в кожній дитині; ***** — по дві дитини з кожної підгрупи (B1 та B2) та по одній пробі в кожній дитині.

Таблиця 4. Оцінки параметрів двокамерної ФК-моделі, взяті з кінцевої моделі зі змішаними ефектами для проміжного набору даних у дітей (n = 15), включаючи потужність співвідношення коваріат для середньозваженого віку (вік/9) щодо системного кліренсу та середньозваженої маси тіла (WT/40) щодо центрального об'єму розподілу з показниками потужності альфа та бета відповідно (СПО для параметрів міжіндивідуальних стандартних відхилень є значеннями дисперсії)

Параметр	Оцінка	Середньоквадратична похибка оцінки, %
K_a (год ⁻¹)	1,28	Дані відсутні
CL_{base} (л/год)	13,3	8,5
$V_{c,base}$ (л)	18,7	18
Q (л/год)	2,63	18,3
V_p (л)	17,1	11,6
T_{lag} (год)	0,179	28,6
Альфа	0,602	55,8
Бета	1	Дані відсутні
ωCL (%)	23	53
ωV_c (%)	61	47
σPK (%)	38	34

казники. CL_i та V_{ci} є параметрами, індивідуалізованими відповідно коваріатою.

На рис. 6 показана ВОПЗМ, проведена для перевірки моделі, розробленої під час першого проміжного аналізу. Помаранчеві лінії та синя ділянка — середнє значення та 95% довірчий інтервал передбачень моделі, розрахованих для дітей із популяційною моделлю (наведені лише діти з розширеним відбором проб), а червоні пунктирні лінії відповідають окремим спостереженням.

На рис. 7 показано моделювання, проведене з використанням онтогенетичної ФК-моделі для кожної окремої дитини, де чорні лінії та синя зафарбована ділянка — середнє значення та 95% довірчий інтервал передбачень моделі, а червоні точки — це індивідуальні спостереження в клінічному дослідженні, проведеному на дітях. Для забезпечення адекватності обраної дитячої дози проводили порівняння прогнозованої експозиції ФК біластину після прийняття дози 10 мг у дітей з онто-

генетичною моделлю (яка була застосована з дослідницькою метою) та моделлю, розробленою в першому проміжному аналізі даних, взятих зі спостережень на дітях (клінічне дослідження BILA/3009-PED, номер EudraCT 2009-012013-22) (табл. 5). Прогнозовані експозиції з використанням обох методів були дуже схожими, що підтверджувало припущення, використані під час розробки онтогенетичної моделі, і добре узгоджувалися зі встановленими порогоми ефективності та безпеки.

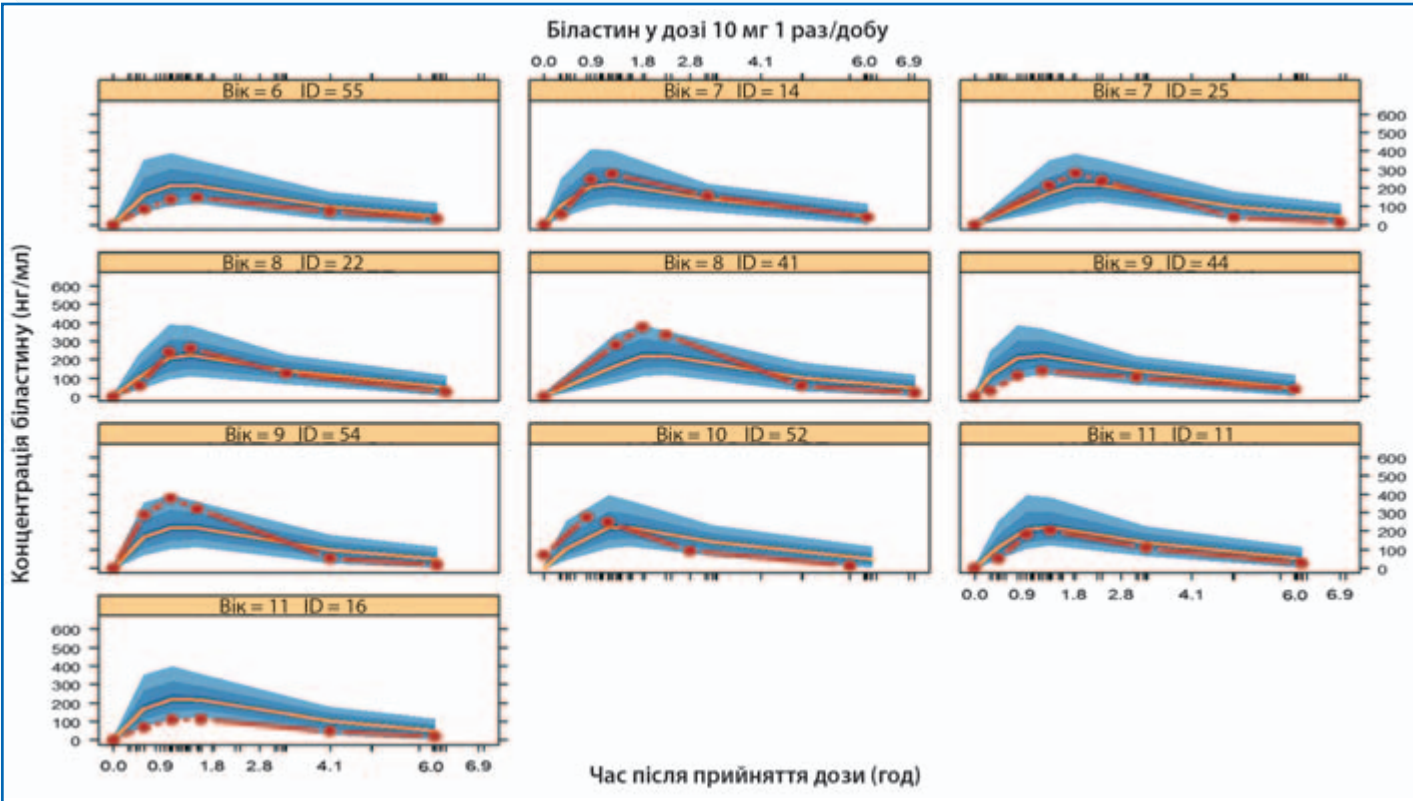


Рисунок 6. Прогностичні інтервали ФК (середнє значення та 95% ДІ) у популяції дітей-учасників (n = 1000) після введення багаторазової дози біластину 10 мг. Помаранчеві суцільні лінії — середня ФК-відповідь у популяції, а синя ділянка — діапазон ДІ, розрахований для дітей. Червоні лінії — середні індивідуальні прогнози (на окремих дітей), взяті з моделі, розробленої в дітей після першого проміжного аналізу. Показані лише діти з популяції розширеного відбору проб

На підставі вищезазначених результатів проект дослідження вважався адекватним для оцінки ФК у педіатричній практиці, що підтверджує вірогідність передбачуваної онтогенетичної моделі та її припущень, а також відсутність необхідності проведення адаптації для її продовження, включаючи вибір дози.

ОБГОВОРЕННЯ

Дозування лікарських препаратів у дітей є досі значною мірою емпіричним щодо режиму, що зазвичай отримують із схем для дорослих за допомогою простих лінійних співвідношень із масою тіла. Ця парадигма викликає занепокоєння в педіатрів, регулятивного органу, а також фармацевтичної промисловості [2], унаслідок того що зміни, пов'язані з фактором дозрівання, відбуваються зазвичай у нелінійних процесах [37]. Таким чином, розрахунок дози за більш простими принципами може призвести до недодозування або передозування. Це питання є складним, оскільки проведення досліджень із визначення дози в дітей не завжди є етичним або здійсненним, особливо для дітей молодшого віку. Важливе те, що саме в цій останній групі дозування може зазнати невдачі найбільше, якщо не розглядати процеси дозрівання.

Удосконалення кількісної фармакології може сприяти розв'язанню цієї проблеми. Використання математичних моделей, що включають фактори дозрівання, разом із детальним розумінням ФК/ФД препарату у дорослих, а також використання стандартизованих методів моделювання дозволяють прогнозувати фактичну корисну дозу для різних вікових груп [8]. До ініціативи ВЛПОМ включені комбіновані методи [38]. Регулюючі органи з питань надання дозволу на продаж нового хімічного лікарського препарату, який може застосовуватися в дітей, тепер вимагають раціональної рекомендації щодо його дози в педіатрії, а також подання обґрунтованого плану педіатричного дослідження [2, 7, 39].

У цій роботі були застосовані методи ВЛПОМ для розрахунку оптимальної пероральної дози біластину, що буде використана в педіатричній практиці. По-перше, це інтеграція попередніх знань щодо препарату, доклінічних та клінічних, фізіологічних та фармакологічних даних, а також інформації *in vitro* [9]. Ця інтеграція, що розглядається як поступальний розвиток, виходить за межі необхідності її екстраполяції і є науковим рішенням щодо неефективності в розробці лікарських препаратів, що є також найкращим способом уникнути збоїв на пізніх стадіях або після виходу препарату на ринок [8, 9, 40–42]. Очевидно, рішення щодо компромісу між придатністю методу та його складністю залежать від стратегічного значення такого розвитку та потенційних обмежень ресурсів.

Запропонований у даному дослідженні напівмеханістичний метод використовує інформацію про онтогенез та фізіологію, що вже є у відкритому доступі, тому завдання полягає в тому, щоб пов'язати їх із кінетикою конкретного продукту. З огляду на цей досвід фізіологічні параметри ФК біластину (APME) були розв'язані та пов'язані у співвідношеннях, масштабованих на вікові групи. На основі опублікованої інформації про використання подібних антигістамінних препаратів у педіатрії, а також рекомендацій ЕМА та FDA [22–25] ФД біластину вважалася вже добре вивченою в дітей віком до двох років, а пороги безпеки та ефективності вважалися еквівалентними таким у дорослих. Той факт, що біластин має пряму ненасичувану (лінійну) кінетику в широкому діапазоні доз, полегшив це завдання [18].

Далі ця ФК/ФД-модель була успішно використана для вибору дози біластину, що застосовуватиметься в дітей, та оптимального дизайну клінічного дослідження

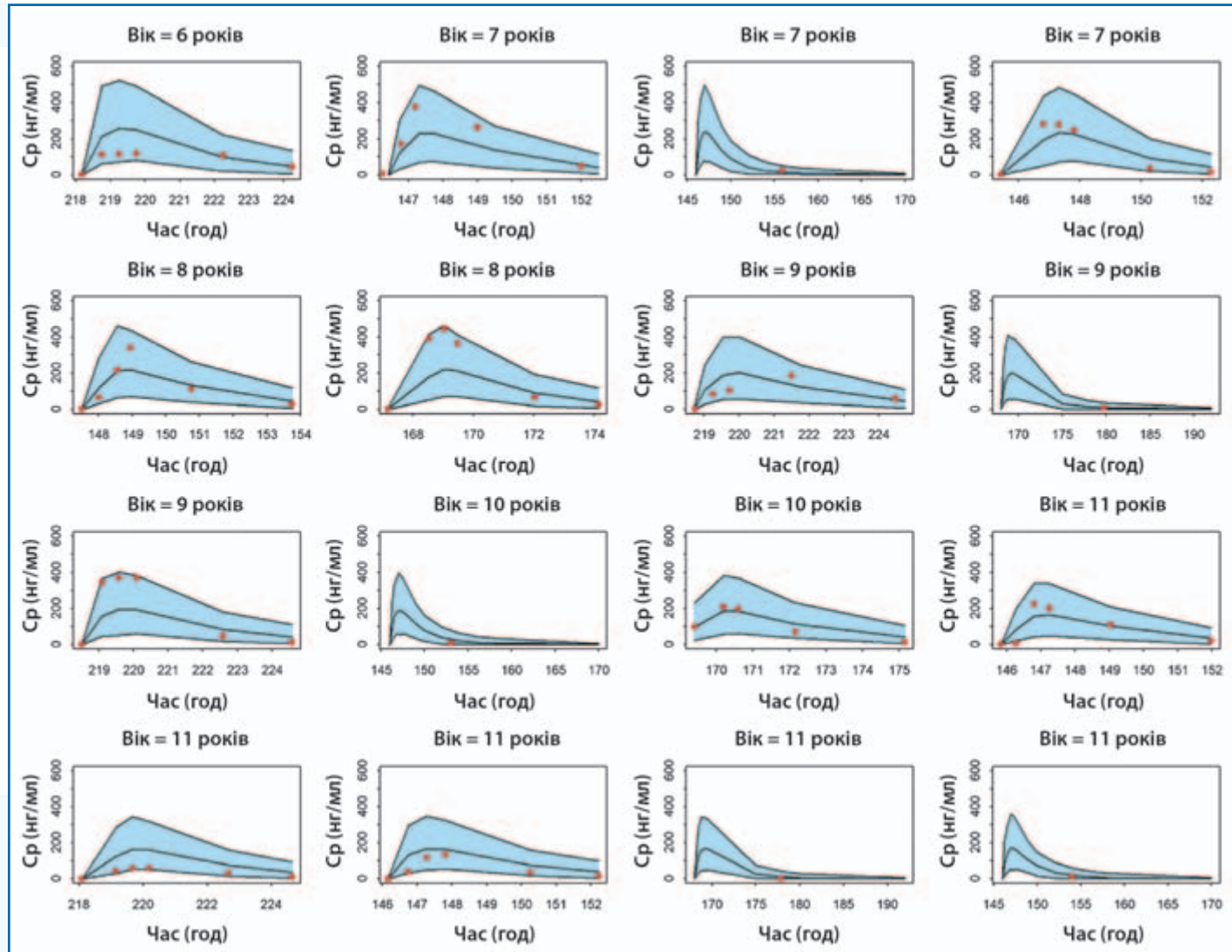


Рисунок 7. Прогностичні інтервали ФК (середнє значення та 95% ДІ) у популяції дітей-учасників ($n = 1000$) після введення багаторазової дози біластину 10 мг з використанням онтогенетичної моделі ФК порівняно зі спостереженнями у дітей. Чорні суцільні лінії та зафарбовані ділянки — середня ФК-відповідь у популяції та діапазон ДІ, розрахований для дітей. Червоні точки — індивідуальні спостереження в рамках клінічного дослідження на дітях

Таблиця 5. Порівняння експозиції біластину у дітей 2, 4 та 6 років. Експозиція після прийому біластину 10 мг у дітей та 20 мг у дорослих, передбачена за допомогою кліренсу, значення якого взяте з онтогенетичної моделі, яка використовувалася для розробки дизайну дослідження, та моделі, розробленої на основі даних першого проміжного аналізу

AUC _{0-∞} (нг · год/мл)	Діти 2-річного віку	Діти 4-річного віку	Діти 6-річного віку	Дорослі, після прийому біластину 20 мг
Перші проміжні прогнози аналізу, середнє значення	1792	1181	925	991
Онтогенетична модель, середнє значення (95% ДІ)	1450 (341–3569)	1154 (262–2821)	1137 (253–2801)	1070

Примітка: поріг безпеки — 4799 нг · год/мл.

ня ФК за допомогою моделювання. Були використані методи, засновані на моделі популяції, що застосовують оцінену варіабельність у дорослих, на дітях та окремо розглядають залишкову мінливість та мінливість у групі серед досліджуваних пацієнтів. Доза біластину 10 мг/добу виявилася достатньою для підтримки інгібуючого ефекту на пухирі та запальну гіперемію протягом усього інтервалу введення доз (24 год) у дітей від 2 до < 12 років, і тому вона була обрана як початкова доза для дослідження. Той факт, що лише одна доза була придатною для всієї популяції, відповідав передбачуваному фізіологічному процесу на ФК/ФД біластину. До 2 років (що відповідає молодшій віковій категорії, застосовній в даному проекті) більшість фізіологічних процесів, що сприяють профілям концентрації та ефекту біластину в плазмі, є майже зрілими, очікувались лише незначні відмінності, отримані з цих невеликих відмінностей в онтогенезі. Наприклад, кліренс біластину, пов'язаний головним чином із швидкістю клубочкової фільтрації, дуже схожий у групах після корекції на масу тіла. Важливо мати на увазі, що кількість фільтруючих нефронів у дітей дворічного віку є такою ж, як і в дорослих, враховуючи той факт, що на 36-му тижні гестації нефрогенез завершується й нові нефрони не утворюються. Збільшення ниркової маси в період від 36-го тижня гестації до дорослого віку більшою мірою сприяє ріст виключно ниркових каналців

[43]. Цей висновок також підтверджується тим фактом, що для подібних препаратів, таких як фексофенадин (який має схожі параметри ФК і належить до того ж терапевтичного класу), унікальна доза була продемонстрована як адекватна, а тому затверджена для всієї субпопуляції дітей (віком від 2 до 11 років) у США [44, 45]. Більше того, широкий терапевтичний індекс біластину підтверджував можливість використання унікальної дози для всієї субпопуляції дітей. Нарешті, проведено на дітях клінічне дослідження, перш за все призначене для вивчення вікової категорії від 6 до 12 років, а потім продовжене для вивчення більш молодшої категорії до 6 років, гарантувало б адекватність дози, оскільки в разі необхідності були затверджені корекції, наприклад якщо в параметрах ФК мала місце сильна вікова залежність.

Підтвердження вищезазначеного було здійснене під час першого проміжного аналізу за допомогою спостережень ФК, виявлених у першій групі дітей (> 6 років), у якій була розроблена популяційна ФК-модель (така ж структура, як і в дорослих) і протиставлена онтогенетичній моделі. Порівняння на основі моделювання підтвердили метод масштабування та подальший дизайн дослідження (включаючи доцільність дози 10 мг). Випробування проходили згідно з планом, розробленим на основі онтогенетичної моделі, при продовженні залучення додаткових пацієнтів та учасників молодшого віку.

ВИСНОВКИ

Досвід використання біластину вказує на корисність фармакологічно вдосконалених методів моделювання при інтеграції знань про лікарські препарати, а також використання симуляції з метою кількісної оцінки проблемних питань, отримання відповідей на запитання, полегшення прийняття рішень щодо застосування нових препаратів та оптимізації їх випробування на людях. Такий потенціал є безперечним у випробуваннях на дітях, тим більше коли розробка цих препаратів для дорослих уже завершена. З клінічної точки зору використання МС може допомогти в оптимізації випробувань шляхом мінімізації об'єму вибірки та ризику одночасно раціонально та кількісно. Ці методи врешті-решт допомагають мінімізувати ризик відмов та проведення недоцільних випробувань, тим самим зменшуючи навантаження на цю вразливу популяційну підгрупу (ризик) та оптимізуючи ефективність та безпеку досліджуваних лікарських препаратів (користь).

Список літератури доступний за посиланням:
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28971281/>

Оригінал статті надрукований у *Pharm. Res.* 2017 Dec. 34(12). 2720-2734.

doi: 10.1007/s11095-017-2248-6. ■



ЕМА ПРОДЛИЛО СРОК ХРАНЕНИЯ ВАКЦИНЫ PFIZER ПРОТИВ COVID-19

Европейский регулятор принял решение, которое существенно облегчает обеспечение необходимых условий для хранения антикоронавирусной вакцины от фармконцерна Pfizer. Отмечается, что некоторые флаконы Pfizer против коронавирусной инфекции можно будет после разморозки до месяца хранить в холодильнике. Такое нововведение 18 мая озвучило ЕМА, передает BBC.

Ранее хранить вакцину против коронавируса от Pfizer рекомендовалось не более 5 суток после размораживания.

Особенности транспортировки и низкотемпературный режим хранения препарата от Pfizer были одними из недостатков вакцины. Предыдущие требования к хранению вакцин Pfizer усложнили их использование в некоторых странах мира. Решение, которое принял европейский регулятор, может повлиять на развертывание кампании по иммунизации в Евросоюзе.

Стоит отметить, что в планах Pfizer и BioNtech поставки 3 млрд доз вакцины в более чем 116 стран. 450 млн доз уже доставлены. ■

В АВСТРАЛИИ СООБЩИЛИ О СОЗДАНИИ ПРЕПАРАТА ОТ COVID-19

Австралийские исследователи заявили, что успешно протестировали лекарство от коронавирусной инфекции на лабораторных мышах. Отмечается, что терапия препаратом способствовала уменьшению числа вирусных частиц в организме на 99,9 %. Такую информацию передает пресс-служба Университета Гриффита.

Лекарство разрабатывалось совместно с центром исследования и лечения рака City of Hope.

Ученые заявили, что новый препарат именно лечит коронавирус, а не просто способствует более быстрому выздоровлению человека. Исследователи сообщили, что лекарственное средство создано на базе технологии мРНК, или малых

интерферирующих РНК (рибонуклеиновых кислот). МиРНК способны атаковать непосредственно геном вируса и уничтожать его. Таким образом, вирус больше не может размножаться в организме.

В ходе клинических исследований на мышах стало известно, что лечение на основе мРНК способствовало уменьшению количества вирусных частиц в их организме на 99,9 %. Кроме того, наночастицы, используемые в терапии, могут сохраняться до 1 года при температуре 4 °C, а при комнатной температуре — до месяца.

По мнению ученых, их открытие в дальнейшем можно будет применять для терапии пациентов с коронавирусной инфекцией. На очереди — испытания на добровольцах. ■

PFIZER БУДЕТ ПРОИЗВОДИТЬ ВАКЦИНЫ ОТ COVID-19 В ИРЛАНДИИ

Завод Grange Castle будет производить компоненты матричной рибонуклеиновой кислоты (мРНК), что сделает его вторым заводом за пределами флагманского завода Pfizer в Андовере, штат Массачусетс. Компоненты мРНК являются основным активным ингредиентом вакцин от коронавируса и ряда других вакцин.

Отмечается, что на новом предприятии, которое будет изготавливать мРНК-препараты, планируется создание 75 рабочих мест. Старт работы запланирован на конец этого года. Новые многомиллионные инвестиции дополняют объявлен-

ную в прошлом году программу инвестиций в размере 300 миллионов евро для трех ирландских заводов Pfizer.

«Завод, который будет производить мРНК-лекарства и наймет 75 новых сотрудников, начнет работу к концу 2021 года с инвестициями до 40 миллионов долларов», — проинформировали в фармкомпани.

Планируется, что ирландский завод будет принимать активное участие в развертывании поставок вакцины против COVID в страны за пределами США с конца 2021 года. ■

КИТАЙСКАЯ КОМПАНИЯ KINTOR ПРИСТУПИЛА К ФИНАЛЬНОЙ СТАДИИ РАЗРАБОТКИ СУПЕРЭФФЕКТИВНОГО ЛЕКАРСТВА ОТ COVID, НО ЕЙ НЕ ВЕРЯТ

Kintor Pharmaceutical приступила к финальной стадии клинических разработок в США своего экспериментального препарата от COVID проксалутамида. Сообщение о начале третьей фазы исследований, сделанное в конце апреля, сразу же повысило стоимость акций компании на Гонконгской фондовой бирже.

Однако эксперты отнеслись скептически к заявлениям китайской компании об ее исследовательских успехах. В частности, агентство Reuters сообщило, что врач, ответственный за проведение опорного испытания, заявил, что он за него не отвечает. Один из исследователей, калифорнийский врач Зейд Каяли,

FDA ОБНОВИЛО РУКОВОДСТВО ПО УПРАВЛЕНИЮ ЖИЗНЕННЫМ ЦИКЛОМ ОДОБРЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ

Американский регулятор презентовал итоговое руководство по управлению жизненным циклом препаратов, включая обновленный алгоритм управления пострегистрационными изменениями. Такую информацию передает портал EPR.

Регулятор опубликовал руководство, включающее рекомендации Международного совета по гармонизации (ICH), которое обеспечивает более предсказуемую и эффективную основу для управления изменениями. Отмечается, что в данных рекомендациях прописано, каким образом следует проводить идентификацию элементов, которые считаются необходимыми для обеспечения качества продукта и, следовательно, потребуют подачи нормативных документов, если изменения будут вноситься после одобрения.

Начальник Управления качеством фармацевтики FDA д-р Майкл Копча заявил, что регулятор работает над тем, чтобы продвигать инновации, усиливать контроль качества и безопасность лекарственных средств. Он отметил, что гармонизация требований к управлению жизненным циклом лекарств позволит

производителям и FDA достичь этих целей за более короткий срок за счет эффективного управления изменениями.

«FDA постоянно работает над продвижением инноваций и усовершенствований лекарственных средств, усилением контроля качества, безопасности и поставок лекарственных препаратов, а также позволяет более эффективно использовать отраслевые и регулирующие ресурсы», — пояснил он.

Также в управлении считают, что благодаря данным рекомендациям будет происходить внедрение инноваций в производство за счет основанного на оценке риска подхода к регулируемому надзору.

Опубликованное руководство применимо к фармвеществам и препаратам (как химическим, так и биологическим), которые требуют разрешения на продажу. Также их будут применять для комбинированных продуктов «лекарственное средство — устройство» и «биологический продукт — устройство», которые подпадают под юрисдикцию Центра оценки и исследований лекарственных средств (CDER) или Центра оценки и исследований биологических препаратов (CBER). ■

ПРОИЗВОДИТЕЛИ НАРАЩИВАЮТ ПРОИЗВОДСТВО АМФОТЕРИЦИНА В НА ФОНЕ РОСТА ЧИСЛА СЛУЧАЕВ ЗАБОЛЕВАНИЯ ЧЕРНЫМ ГРИБКОМ В МИРЕ

Рост числа случаев мукормикоза в Индии и за ее пределами тревожит как врачей, так и фармпроизводителей. Заболевание развивается на фоне терапии коронавируса с использованием стероидов и антибиотиков. Само заболевание, называемое также черным грибком, давно известно, но не широко распространено за пределами жарких стран. Да и в тропических регионах оно в целом взято под контроль.

Тем не менее на фоне вспышки коронавируса в Индии, ставшей крупнейшей в мире за последние месяцы, черный грибок становится все более распространенным среди пациентов, перенесших коронавирус.

Для того, чтобы обеспечить больным доступный метод лечения грибка, фармкомпания работают над увеличением

объемов производства препаратов амфотерицина В, который часто применяется для терапии грибковых инфекций.

Индийские компании, в том числе Sun Pharma, заявили, что увеличение темпов и объемов производства препарата и его вывод на рынок займет 15–30 дней. Сам препарат довольно сложен в производстве, отмечают производители.

Сейчас в Индии больницы регистрируют в 10–15 раз больше случаев мукормикоза, чем обычно, и эта цифра продолжает расти. Также случаи черного грибка начали регистрировать и за пределами Индии. Первые сообщения поступили из России; очевидно, что в скором времени это заболевание может попасть и в другие регионы, ведь индийский штамм коронавируса постепенно распространяется в мире. ■

Для некоторых экспертов подобное замалчивание информации — тревожный сигнал, свидетельствующий о грядущем провале.

Стоит также отметить результаты бразильского исследования проксалутамида, которые неоднократно цитировались Kintor Pharmaceutical. Согласно этим данным, кандидат китайской компании снижал риск смерти среди госпитализированных пациентов с COVID-19 на 92 %. Как прокомментировали эти цифры эксперты, исследование стало бы сенсацией, если бы оказалось правдой. Между тем бразильское исследование не рецензировалось и не публиковалось. ■

РЕВМАТИЧЕСКАЯ ПОЛИМИАЛГИЯ В КЛИНИЧЕСКИХ РЕКОМЕНДАЦИЯХ 2018–2020 гг. ЧАСТЬ II: ДИАГНОСТИКА ВАСКУЛИТА

ПУЗАНОВА О.Г.¹, ЛЫЗИКОВ А.А.²

¹ ЧВУЗ «Киевский медицинский университет», г. Киев, Украина

² УО «Гомельский государственный медицинский университет», г. Гомель, Республика Беларусь

С помощью современных методов прижизненной диагностики не удается получить доказательства обязательного наличия ГКА у каждого больного РП, хотя никогда нельзя быть уверенным в полном отсутствии васкулита.

Н.В. Бунчук, 2010 [1, с. 131]

ВВЕДЕНИЕ

Частое сочетание ревматической полимиалгии (РП) с васкулитом [1–5] явилось основанием для обозначения ее терминном *polyarthritis arteritica*, который был предложен 50 лет назад В. Hamrin, как и гипотеза о том, что РП является проявлением генерализованного гигантоклеточного артериита (ГКА) [6]. Говоря о возможности появления признаков ГКА в разное время после дебюта РП и не всегда в сочетании с лабораторными маркерами воспаления, Н.В. Бунчук (2010) назвал клиническое обследование определяющим методом диагностики васкулита, тогда как ультразвуковое исследование (УЗИ) позвоночных и сонных артерий — «уместным» и отметил необходимость применения магнитно-резонансной томографии (МРТ) и позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ) с ¹⁸F-фтордезоксиглюкозой (ФДГ) для выявления аортита [1, с. 106–108, 130–132]. По выражению М.А. Cimmino (2017), визуализирующие методы диагностики, такие как УЗИ, МРТ, ПЭТ и компьютерная томография (КТ), «разительно изменили наше понимание васкулитов крупных сосудов» (*large vessel vasculitis, LVV*), позволяя выявлять их как причину лихорадки, слабости и других неспецифических симптомов [7].

В Украине первые случаи диагностики LVV с помощью ФДГ-ПЭТ/КТ состоялись во Всеукраинском центре радиохирургии клинической больницы «Феофания» и были описаны С.И. Сми-ян и соавт. в 2014 г. [8]. В Республике Беларусь такие исследования выполняются в Республиканском ПЭТ-центре ГУ «Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской радиологии имени Н.Н. Александрова».

Визуализирующие методы обнаруживают LVV в 1/3 случаев клинически изолированной РП, что показал систематический обзор D. Camellino и соавт. [9]. Поздний ГКА при РП обычно является **субклиническим аортитом**: F. Liozon и соавт. выявляли его в 6 раз чаще, чем при классическом ГКА [10], подтверждая мнение экспертов клиники Мейо и других [4, 5] о решающей роли этих методов диагностики.

В случае выявления **аортита при РП** М.А. Cimmino и соавт. допускают его трактовку как РП-ассоциированного васкулита, ГКА, артериита Такаюсу (при дебюте болезни в возрасте до 50 лет) или изолированного аортита (т.е. васкулита одного органа) [7]. Он также может быть связан с наличием ревматоидного артрита (РА), спондилоартрита, IgG4-заболевания, системной красной волчанки, синдрома Бехчета, синдрома Когана и ряда инфекций.

Опасность ГКА-аортита состоит в высоком риске развития **аневризм и острого аортального синдрома** в связи с разрывом

или расслоением грудной аорты [11–13]. В патогенезе дилатации восходящей аорты имеет значение воспаление ее стенки [14] и ускоренное развитие атеросклероза на фоне приема глюкокортикоидов (ГК) [15]; вероятно, велика роль *Chlamidia pneumoniae* и анаэробов [16, 17]. За исключением атеросклероза и артериальной гипертензии (АГ), роль неинфекционных заболеваний в возникновении аортита и его осложнений неоднозначна. Так, ранее обсуждаемый протективный эффект сахарного диабета в отношении развития аневризм аорты, включая ГКА-ассоциированные [12, 18], связывают с применением метформина [19].

Болезни аорты — актуальная проблема медицины [16, 19–22]. Диагноз аневризмы аорты устанавливают при увеличении ее диаметра больше 50 % от исходного. Диаметр восходящей аорты больше 60 мм считается угрожающим в отношении вероятности разрыва и является показанием к хирургическому лечению. В последние 30 лет отмечался неуклонный рост количества операций, производимых по поводу расслоений и аневризм грудной аорты. Ежегодно на 100 тыс. населения выявляли 4–10 случаев расслоений и 5–10 случаев аневризм восходящей аорты, но истинная заболеваемость представляется большей в связи с асимптомным течением болезни до развития осложнений [17, 23]. Вопрос о программном скрининге на аневризмы грудной аорты у мужчин с ГКА был поднят в 2015 г. в Великобритании [12, 18].

D. Larivière и соавт. назвали ГКА «самой частой формой аортита, которой присущи протяженные поражения, утолщение стенок и дистальное сужение просветов, особенно нисходящей аорты и подключичных артерий» [24]. По словам A. Saeyeldin и соавт., применение визуализирующих методов «остается единственным надежным подходом к диагностике и наблюдению аневризм грудной аорты» [25].

Аналитическим параметрам и практическим аспектам использования этих тестов при ГКА посвящен ряд публикаций [4, 5, 7, 12, 24, 26–28]. С помощью **КТ- и МРТ-ангиографии** выявляют характерные признаки LVV — циркулярное утолщение и контрастное усиление стенки, стеноз, окклюзию, дилатацию, аневризму сосуда. К МРТ-ангиографическим признакам васкулита относят также отек стенки сосуда, но патогномоничным он не является [7]. **Цветовая доплерография** при воспалении ветвей аорты выявляет темное гипоехогенное утолщение их стенок — симптом «halo».

Говоря об **отсутствии оптимального метода визуализирующей диагностики LVV**, М.А. Cimmino и соавт. [7] считают основным ограничением применения УЗИ, МРТ и ПЭТ недостаток их сравнения с золотым стандартом — гистологическим исследованием. То же в отношении КТ отмечает P.M. Villiger [29]. В итоге **важным компонентом диагностических решений остается клиническое суждение**. Так, ПЭТ позволяет получить панорамное изображение аорты и ее ветвей, но чув-

ствительность теста снижается уже после трех дней высокодозовой ГК-терапии, и особенно после десяти [30]. До недавнего времени применение ПЭТ не позволяло оценивать височные и интракраниальные артерии — из-за их малого размера и интенсивного поглощения ФДГ мозгом. Из-за отсутствия стандартизации сохранялись противоречия в интерпретации результатов ПЭТ/КТ. Изучение **МРТ-ангиографии** как теста для диагностики аортита выявило такое его преимущество перед КТ-ангиографией (в дополнение к отсутствию лучевой нагрузки), как возможность применения **на 5-й день** ГК-терапии: позитивная прогностическая ценность превысила 89 %. Тест оказался полезным и для диагностики височного артериита — с чувствительностью 93,6 % при сравнении с биопсией. Было показано преимущество **ПЭТ/МРТ** перед ПЭТ/КТ для выявления васкулита — по параметрам утолщения стенки и контрастного усиления сигнала на **T1-взвешенных сканах**. При этом по состоянию на 2017 г. такая база данных доказательной медицины, как PubMed, содержала одинаковое количество сообщений об использовании МРТ и ПЭТ для диагностики LVV в клинических исследованиях [7].

Совершенствуя диагностику васкулита, методы комбинируют одновременно и последовательно. С. Löffler и соавт. подтвердили высокую чувствительность УЗИ при оценивании подключичных и подмышечных артерий, но низкую в отношении выявления аортита, воспаления артерий брюшной полости и нижних конечностей и рекомендовали ПЭТ/КТ как следующий этап диагностики. По их данным, чувствительность ультразвуко-

Таблица 1. Сравнение визуализирующих методов диагностики васкулита крупных сосудов (29)

Параметр	Диагностический метод		
	Цветовая доплерография	МРТ	ПЭТ/КТ
Срок доступа	Немедленно	В течение 24 ч	В течение нескольких дней
Артерии, доступные исследованию	Сонные, подключичные, верхних конечностей	Экстракраниальные, грудной и брюшной полости	Аорта и ее ветви (все сосудистое дерево)
Лучевая нагрузка	Нет	Нет	Есть
Цена исследования	Низкая	Высокая	Очень высокая
Специфичность теста	Высокая	Высокая	Высокая
Чувствительность теста	Достаточно высокая	Высокая	Высокая
Контроль активности болезни	Не валидировано	Не валидировано	Не валидировано

Таблица 2. Дифференциально-диагностические признаки и симптомы ревматической полимиалгии и субтипов гигантоклеточного артериита (по Koster M.J. и соавт. (26))

Признаки и симптомы	РП	LVV-ГКА	КГКА
Головная боль	–	±	++
Отек, болезненность по ходу височных артерий	–	±	+
Шум над экстракраниальными сосудами	–	++	–
Боль в челюсти или языке при жевании	–	–	++
Зрительные симптомы или осложнения	–	–	++
Лихорадка, снижение веса	++	++	+
Переменяющаяся хромота конечностей и/или асимметрия пульса	–	++	–
Симптомы полимиалгии	++	++	+
Маркеры острой фазы	+	+	++
Периферический артрит/RS3PE-синдром	+	±	±

Примечания: КГКА — краниальный гигантоклеточный артериит; LVV-ГКА — крупнососудистый гигантоклеточный артериит; RS3PE — ремиттирующий серонегативный симметричный синовит с мягким отеком; ++ — очень часто встречающийся признак или симптом; + — часто встречающийся признак или симптом; – — нехарактерный признак или симптом; ± — возможный признак или симптом.

вой диагностики ГКА достигает 80 %, а **сочетание цветовой доплерографии с ПЭТ/КТ** повышает ее на 16–20 % [27].

Как отмечает Р.М. Villiger, УЗИ, МРТ и ПЭТ/КТ — высокоспецифичные методы диагностики LVV, **ни один из которых не валидирован для контроля болезни** (табл. 1) [29].

Включение РП в круг системных васкулитов, как и классификация субтипов LJV и ГКА и определение их дисфазов, остается предметом научных исследований и дискуссий. По мнению K.D. Lensen и соавт. [11], клинический спектр ГКА включает «классический» краниальный, изолированный крупнососудистый и смешанный субтипы. M.J. Koster и соавт. в согласовании с C. Dejaco [26] предложили перечень клинических дифференциально-диагностических признаков и симптомов РП и основных субтипов ГКА (табл. 2).

Как видно из табл. 2, клинически трудно различать именно РП и крупнососудистый ГКА. Их общие «очень частые» симптомы — лихорадка, снижение веса и проксимальные миалгии, «частые» — маркеры острой фазы. Распространенный при РП ремиттирующий серонегативный симметричный синовит с мягким отеком редко встречается при LVV, но **при этом субтипе васкулита очень часто выявляют перемежающуюся хромоту конечностей, асимметрию пульса на них и шумы над экстракраниальными сосудами**. Жевательная хромота и нарушения зрения не присущи ни РП, ни LVV (что подразумевает отсутствие этих факторов риска (ФР) развития необратимой слепоты и инсульта при обеих болезнях), но головная боль, отек и болезненность в височной области все же встречаются при васкулите крупных сосудов.

Вывод экспертов клиники Мейо состоит в **важности физикальных методов диагностики LVV**: у лиц с высокой вероятностью васкулита (т.е. у всех больных РП, а особенно при ее персистенции) нужно обязательно измерять артериальное давление (АД) на обеих руках, проводить аускультацию сердца и сосудов, оценивать пульс на сонных артериях и артериях конечностей. Выявление асимметрии АД и пульса на конечностях, диастолического шума на аортальном клапане или систолического шума на магистральных артериях является основанием подозревать LVV и показанием к последующей инструментальной визуализации [12, 26].

Хотя с позиций доказательной медицины **ФР развития осложнений ГКА** не могут быть прямо экстраполированы на РП, их следует учитывать. Это касается и основного **предиктора инсульта**, особенно у мужчин, — «новой» головной боли (височной, затылочной, лобной или генерализованной [31]), и **предикторов слепоты** — боли в челюсти, диплопии и аномалий височных артерий, и **ФР развития аневризм аорты и смерти от их разрывов**, таких как мужской пол, курение, атеросклероз и АГ [12]. Отметим, что в отсутствие ГКА ФР развития аневризм абдоминальной аорты является мужской пол, а ФР их разрыва — женский.

**СОВРЕМЕННЫЕ РЕКОМЕНДАЦИИ,
ПОСВЯЩЕННЫЕ РП, ГКА
И БОЛЕЗНЯМ АОРТЫ**

За прошедшее десятилетие был создан ряд международных и национальных рекомендаций, посвященных РП и ГКА (табл. 3). Наряду со специализированными ассоциациями, такими как Европейская лига борьбы с ревматизмом (EULAR) и Американская коллегия ревматологов (ACR) [32–34], Британские общества ревматологов и специалистов здравоохранения в ревматологии (BSR, BHPR) [35, 36], Французская рабочая группа по изучению васкулитов крупных сосудов (GEFA) [37], Немецкое обще-

Таблица 3. Современные клинические рекомендации, посвященные диагностике и ведению ревматической полимиалгии и гигантоклеточного артериита

Источник рекомендаций	Год публикации	Группы пациентов
Европейская лига борьбы с ревматизмом и Американская коллегия ревматологов [32–34]	2012, 2015	РП
	2018	Васкулиты крупных сосудов
Европейское общество кардиологов [16]	2014	Болезни аорты
Общество кардиоваскулярных патологов и Европейская ассоциация кардиоваскулярных патологов [20]	2015	Хирургические болезни аорты (воспалительные)
Французская рабочая группа по изучению васкулитов крупных сосудов [37]	2015	ГКА
Немецкое общество ревматологов, Австрийское общество ревматологии и реабилитации, Швейцарское общество ревматологов и другие медицинские ассоциации [38]	2018	РП
Европейская ассоциация ядерной медицины (комитеты по изучению ССЗ, воспаления и инфекций), Общество ядерной медицины и молекулярной визуализации (совет по изучению ССЗ), Рабочая группа по изучению ПЭТ и Американское общество ядерной кардиологии [42]	2018	Васкулиты крупных сосудов и РП
Британские общества ревматологов и специалистов здравоохранения в ревматологии [35, 36]	2010, 2020	ГКА
Итальянское общество ревматологов [39]	2020	РП
Ассоциация научно-медицинских обществ Германии [40]	2020	ГКА
Европейская федерация головной боли [31]	2020	ГКА

Примечание: ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания.

ство ревматологов (DGRh), Австрийское общество ревматологии и реабилитации (ÖGR), Швейцарское общество ревматологов (SGR) [38], Итальянское общество ревматологов (SIR) [39], ведение васкулита крупных сосудов как междисциплинарную проблему отразили разработки Ассоциации научно-медицинских обществ Германии (AWMF) [40] и Европейской федерации головной боли (EFH) [31]. При этом лишь в 2020 г. опубликовано четыре руководства и в 2018 г. — три. Кроме того, были изданы рекомендации по диагностике и ведению **заболеваний аорты** Европейского общества кардиологов (ESC) [16] и консенсус по хирургическим заболеваниям аорты Общества кардиоваскулярных патологов и Европейской ассоциации кардиоваскулярных патологов [20]. Говоря о развитии при РП острого аортального синдрома в связи с патологией грудной аорты, отметим ряд международных рекомендаций последних лет по скринингу, диагностике и лечению **аневризм брюшной аорты** [19, 21] — прежде всего у пожилых, но без выделения такой группы риска, как больные РП/ГКА. Заслуживают внимания и алгоритмы, предложенные экспертами клиники Мейо и другими для оптимизации ведения пациентов с подозрением на LJV и мониторинга аортита [12, 13, 26].

**РЕКОМЕНДАЦИИ
EANM/SNMMI/PIG/ASNC (2018)
ПО ПРИМЕНЕНИЮ ФДГ-ПЭТ/КТ(А)
ПРИ ВАСКУЛИТАХ КРУПНЫХ
СОСУДОВ И РП**

Включение ПЭТ в стандарты ведения РП (как дополнительного диагностического теста для выявления васкулита) впервые произошло в 2020 г. при разработке первого итальянского клинико-практического руководства [39]. В его прототипе — руководстве DGRh/ÖGR/SGR (2018) по ведению РП в Германии, Австрии и Швейцарии — были учтены итоги систематического обзора 30 исследований, посвященных визуализирующим методам диагностики ГКА, но рекомендаций о применении ПЭТ в клинической практике сделано не было [38]. Тогда же Европейская ассоциация ядерной медицины (EANM) и Общество ядерной медицины и молекулярной визуализации (SNMMI), а именно их профильные комитеты и рабочая группа по изучению ПЭТ (PIG), разработали **руководство по применению ФДГ-ПЭТ/КТ при васкулитах крупных сосудов и РП**, которое было одобрено Американским обществом ядерной кардиологии (ASNC)

[42]. Его целевой аудиторией названы радиологи и клиницисты, а содержание касается подготовки и выполнения процедуры и интерпретации результатов у лиц с предполагаемым LVV и РП.

Нами проведен контент-анализ этого документа и сравнительный анализ его положений с современными руководствами по РП, ГКА и болезням аорты (см. табл. 3) и ранее разработанными руководствами обществ ядерной медицины по применению ФДГ-ПЭТ/КТ при опухолях, инфекциях, атеросклерозе, саркоидозе [43–48]. Кроме того, с использованием поисковой системы Google, поисковых терминов **polymyalgia rheumatica** и **positron emission tomography** и метода перехода по ссылке проведен поиск статей, опубликованных в рецензируемых журналах в 2018–2020 гг., выполнен контент-анализ их названий и резюме. В итоге отобрано и изучено 87 публикаций, включая 28 изданных после 2018 г. и не включенных в обсуждаемые рекомендации.

Известно, что гибридный метод ФДГ-ПЭТ/КТ позволяет получать изображения, отражающие и активность метаболизма глюкозы (по степени захвата ФДГ), и структурные изменения в результате проведения одного исследования на одном оборудовании. Указав на сильную связь между степенью захвата ФДГ сосудистой стенкой и степенью ее инфильтрации макрофагами, а также преимущественное использование именно этого радиофармпрепарата для визуализации атеросклеротических бляшек, F. Nuafil и соавт. называют ФДГ-ПЭТ «*признанным методом диагностики и мониторинга активности воспаления*» при атеросклерозе [49]. В последние годы активно изучаются возможности применения ФДГ-ПЭТ/КТ для диагностики, мониторинга и прогнозирования исходов воспалительных болезней кишечника, IgG4-заболевания, поликистоза почек, ВИЧ-ассоциированных болезней, инфекций протеза сустава и др.

Точность ФДГ-ПЭТ/КТ как теста на выявление воспаления суставных структур и околосуставных тканей безусловно значима для **дифференциальной диагностики** РП с рядом ревматических болезней с поздним дебютом, инфекциями и опухолями [50–54]. Но и в итальянском руководстве 2020 г. [39], и в его прототипах [33, 38] предпочтение в этом аспекте отдано клинико-анамнестическому методу исследования и клиническому суждению: «*Реальная потребность в дополнительных тестах должен определять лечащий врач во избежание избыточных*

скринингов, менее полезных пациенту, чем затраченные на них ресурсы» [42].

Говоря о **периферическом артрите** как атипичном признаке, требующем консультации ревматолога и являющемся ФР паранеопластического характера РП при вовлечении ≥ 6 суставов [41], укажем, что вовлечение коленных, лугезапстных и грудино-ключичных суставов [1, 38] оказалось почти присущим этой болезни: частота выявления гонита с помощью ПЭТ составила 50 % [55]. Что касается **периакулярного** захвата ФДГ, то его исключенной локализацией при РП является плечевой пояс [56].

В связи с этим в итальянском руководстве по РП [39] предложено применять ФДГ-ПЭТ/КТ как тест с высокой диагностической точностью (доказательная база — 2B, т.е. нерандомизированные исследования) только для выявления васкулита на этапе специализированной помощи (уровень доказательности — 5D, т.е. мнение экспертов). Это соответствует другим рекомендациям 2018–2020 гг. [31, 34, 36, 40] о **подозрении на ГКА крупных сосудов как основном показании** к данному тесту. Так, EULAR (2018) не рекомендует КТ и ПЭТ для оценки воспаления краниальных артерий, но допускает их использование (наряду с УЗИ и МРТ) «для выявления воспаления стенок и/или изменений просвета экстракраниальных артерий, подтверждающих диагноз *LVV-ГКА*» [34]. Позиция ревматологов Великобритании (BSR, 2020) состоит в том, что «для оценки поражения аорты и ее проксимальных ветвей можно использовать ФДГ-ПЭТ, МРТ- или КТ-ангиографию, а также цветовую доплерографию подмышечных артерий» [36]. Немецкая ассоциация AWMF (2020) дает две рекомендации: «При подозрении на преимущественное вовлечение экстракраниальных сосудов показаны МРТ/МРТ-ангиография, ПЭТ/КТ или ПЭТ» и «Для (дополнительной) оценки поражения аорты при преимущественно краниальном ГКА возможно применять МРТ, КТ или ПЭТ/КТ» [40]. Наконец, EFN (2020) рекомендует неврологам Европы при подозрении на экстракраниальный ГКА выполнять именно ФДГ-ПЭТ/КТ [31], что соответствует итальянским рекомендациям.

По результатам применения ПЭТ/КТ при РП частота выявления LVV-ГКА достигает 20–30 % при «изолированной» РП и 40 % при РП с признаками васкулита [9, 57, 58]. Это существенно влияет на прогноз и лечебную тактику. Некоторые авторы считают, что при сильном клиническом подозрении на ГКА от проведения ПЭТ/КТ не должны удерживать

даже отрицательные результаты биопсии (т.е. отсутствие артериита с преобладанием мононуклеарной инфильтрации или гранулематозного воспаления с наличием гигантских многоядерных клеток), УЗИ (т.е. отсутствие симптома «halo») и МРТ (т.е. отсутствие отека и утолщения стенки аорты) [59, 60]. В связи с этим представляет интерес моноцентровое исследование D. Prieto-Peña и соавт. [61], по итогам которого **наилучшими предикторами позитивных результатов ФДГ-ПЭТ/КТ (т.е. выявления LVV) при «классической» РП** оказались воспалительная боль в нижней части спины (отношение шансов (ОШ) 4,7; 95% доверительный интервал (ДИ) 1,03–21,5), тазовая боль (ОШ 4,9; 95% ДИ 1,50–16,53) и воспалительная боль в нижних конечностях (ОШ 8,8; 95% ДИ 1,7–46,3). В данном случае использовали классификационные критерии EULAR/ACR 2012 г. [29], тест провели у 84 больных РП (средний возраст 71,4 года, доля женщин — 60,7 %), основным показанием к нему была персистенция РП, и частота позитивных результатов составила 60,7 %.

Таким образом, применяя ФДГ-ПЭТ/КТ у пациентов с «классической» РП, в каждом втором случае можно выявить артрит или периаартрит коленных суставов, в каждом третьем — воспаление аорты и ее проксимальных ветвей (особенно при наличии воспалительной боли в спине, тазе, нижних конечностях). При персистенции признаков РП крупнососудистый васкулит имеет место в большинстве случаев.

При **невыявлении ГКА** диагностическая роль ПЭТ/КТ тоже велика: обычно ее результаты позволяют определить другие причины системного воспаления у пожилых, включая инфекции и злокачественные опухоли (для чего метод и был исходно разработан). В.Н. Де и соавт. допускают ее «синергичное значение... для оптимальной диагностики, мониторинга активности болезни и оценки прогрессирования повреждений при васкулите крупных сосудов» [60], что ранее предполагали I. Einspieler и соавт. для ПЭТ/МРТ [59, 62].

Тем не менее в итальянском руководстве 2020 г., впервые обозначившем перспективы клинического применения гибридных тестов при РП, отмечена «неопределенная роль визуализирующих методов» и для диагностики, и для мониторинга терапии [39]. Это утверждение основано на выводе EANM/SNMMI/PIG/ASNC (2018), представленном в табл. 4 как «консенсусное положение» по применению ФДГ-ПЭТ/КТ(А) при LVV и РП [42]. К тому времени были изданы протоколы этих обществ по проведению ФДГ-ПЭТ для диагностики инфекций (2013) [43], опухолей (2015) [44] и поражений сердца (2013) [45], в т.ч. при саркоидозе (2017) [46], и встал вопрос о разработке стандарта для выявления LVV и РП. Основным ограничением применения ФДГ-ПЭТ/КТ(А) эксперты сочли «отсутствие международного консенсуса по определению васкулита и/или РП на основе интенсивности и паттерна захвата ФДГ». Фактором, мешающим интерпретации результатов ФДГ-ПЭТ, была названа «активность атеросклероза» [42].

Как видно из табл. 4, большинство утверждений EANM/SNMMI/PIG/ASNC (2018) поддержано уровнем доказательности II (т.е. первичными исследованиями, но не метаанализами). Лучше всего обосновано положение о «возможности обнаружения с помощью КТ-ангиографии структурных изменений сосудов и осложнений васкулита» (класс доказательности II, сила рекомендации А). Положение о высокой эффективности применения ФДГ-ПЭТ для выявления LVV и РП основано на доказательствах такого же уровня (II-B), как и итальянская

рекомендация 2020 г. в отношении ФДГ-ПЭТ/КТ. Слабыми доказательствами и мнением экспертов поддержаны: время экспозиции ФДГ 60 мин; опции отсрочки ГК или выполнения ФДГ-ПЭТ в течение первых трех дней терапии; «возможная польза применения ФДГ-ПЭТ/КТ(А) для оценки ответа на лечение».

Так же, как рекомендации европейских обществ ревматологов 2018–2020 гг. [38, 39, 41], разработка обществ ядерной медицины отражает **важность консенсусного подхода** к созданию медицинских стандартов в условиях недостатка доказательств.

В ней указано [42], что в течение 6 ч до введения ФДГ пациенту разрешено употреблять только воду, за 24 ч следует исключить интенсивные физические нагрузки. С учетом ранее изданных руководств [44, 45] при лихорадке неясного генеза и подозрении на поражение сердца рекомендована безуглеводная диета с высоким содержанием жиров в течение 12–24 ч до исследования, 12–18-часовой голод и/или внутривенное введение гепарина за 15 мин до введения ФДГ. Перед сканированием пациент должен опорожнить мочевой пузырь. Для уменьшения захвата ФДГ мышцами и бурым жиром исследование проводят в теплом (20–22 °C) помещении, этому же способствует прием пропранолола в дозе 20 мг за час до введения радиофармпрепарата.

С указанием на слабость доказательств **влияния уровня гликемии на захват ФДГ** воспаленными тканями уровень < 7 ммоль/л определен как предпочтительный: при большем содержании глюкозы в крови биодоступность ФДГ нарушается (она быстрее поступает в органы с высокой плотностью инсулиновых рецепторов, включая миокард и скелетные мышцы), что ухудшает качество сканов. В целом «следует стремиться к максимально возможному снижению уровня гликемии» [42]. В основу этого утверждения положены данные J. Viscerius и соавт., которые в проспективном исследовании 195 пациентов установили отрицательную корреляцию между уровнем гликемии натощак перед проведением ПЭТ и степенью захвата ФДГ воспаленной стенкой аорты и сонных артерий. Оптимальная длительность экспозиции ФДГ составила 2,5 ч, тогда как доза ФДГ оказалась менее значимым фактором [63].

Необходимость стандартизации протокола ФДГ-ПЭТ/КТ по времени также отмечена в обсуждаемом руководстве — с указанием на то, что в большинстве клинических исследований этого теста при васкулитах крупных сосудов время экспозиции ФДГ составляло 60 мин [42], и то, что в 2016 г. EANM рекомендовала соблюдение 2-часового интервала между введением ФДГ и получением сканов ПЭТ при **атеросклерозе** [47]. Удвоение стандартного 60-минутного периода экспозиции при положении пациента лежа на спине и применении больших матриц изображения улучшает визуализацию **мелких сосудов головы и шеи**, что показали P. Huot и соавт. [64].

Альтернатива этому подходу была предложена в рекомендациях ENF (2020) для неврологов, занимающихся лечением ГКА. Отмечая технические трудности интерпретации результатов ФДГ-ПЭТ при краниальном ГКА, для визуализации поверхностных височных и экстракраниальных артерий рекомендовано применение **МРТ с индукцией магнитного поля 3–7 Тл**. Перспективными названы применяемые в экспериментальных исследованиях методы **фотоакустической визуализации и оптической когерентной томографии поверхностных височных артерий** [30].

Ввиду отсутствия рекомендаций по процедуре ФДГ-ПЭТ/КТ при ГКА/РП на момент издания обсуждаемого руковод-

ства в нем предложено сканирование всего тела, включая стопы, оптимальное положение пациента — лежа на спине, прижав руки к телу (т.к. больные РП обычно не могут удерживать руки поднятыми над головой). Направление сканирования — краниокаудальное. Его длительность для получения трехмерного изображения — 2–3 мин. Доза ФДГ — 2–3 МБк/кг или 0,054–0,081 мКи/кг (в зависимости от вида камеры). Стандарт времени экспозиции ФДГ — 60 мин.

Отметим, что применение ПЭТ/КТ предусматривает сочетание ФДГ-ПЭТ с **низкодозовой КТ без введения контраста** — для коррекции затухания сигнала и анатомической референции. **КТ-ангиография с контрастным усилением** названа альтернативой, «возможной в соответствии с локальным или национальным протоколом» и учетом недостатка доказательств в пользу ее рутинного применения при ГКА [42].

Анализ литературы показал, что **клинические факторы, влияющие на распределение ФДГ в артериальной стенке при LVV**, были определены уже после издания руководства EANM/SNMMI/PIG/ASNC. По итогам изучения парных ПЭТ-сканов у 69 пациентов с LVV J.S. Rosenblum и соавт. доказали, что сильнее всего на захват ФДГ артериальной стенкой влияют **возраст, индекс массы тела (ИМТ) и уровень С-реактивного белка** — и через 60, и через 120 мин после введения ФДГ, тогда как показатель клиренса креатинина имеет значение только через час [65].

Кроме того, на интерпретацию результатов ФДГ-ПЭТ/КТ у пожилых пациентов с РП может влиять наличие сосудистого воспаления в связи с **атеросклерозом, а также диабет и прием ГК**.

Особенности захвата ФДГ при **атеросклерозе** известны и описаны (классическим является «локутное» поражение — patchy-pattern) и учтены в рекомендациях обществ ядерной медицины [47, 49]. Прогресс в этом аспекте может быть связан с выявлением разных функциональных профилей макрофагов сосудистой стенки при ишемической болезни сердца и ГКА [66].

Представляя атеросклероз аорты в группе ее воспалительных заболеваний, Общество кардиоваскулярных патологов и Европейская ассоциация кардиоваскулярных патологов в консенсусе 2015 г. подтверждают гораздо более частое выявление выраженного атеросклероза в брюшной аорте по сравнению с грудной: он обнаруживается в 80 и 10 % резецированных сегментов соответственно [20]. Общества ядерной медицины привлекают внимание к интерпретации захвата ФДГ именно **подвздошно-бедренным артериальным сегментом** — «излюбленной локализацией атеросклероза». При LVV на ПЭТ/КТ-сканах имеется типичная **гладкая линейная картина** поражения аорты, подключичных, сонных, позвоночных артерий, а при артериите Такаясу — также и легочной артерии [42].

Прием ГК влияет на захват ФДГ и воспаленными тканями, и печенью, являясь в исследованиях мешающим фактором. Окном возможностей по диагностике васкулита при РП в рекомендациях EANM/SNMMI/PIG/ASNC определен **3-дневный период ГК-терапии**. Есть вероятность «восстановления патологического захвата ФДГ и снижения частоты ложноположительных результатов» после кратковременной отмены ГК, которая возможна лишь при низком риске ишемических осложнений [42]. Данные о 5-дневном диагностическом окне метода ПЭТ/МРТ [7] требуют изучения, как и опция отмены ГК для проведения визуализирующих тестов при подозрении на LVV.

Частота развития диабета и бремя этого заболевания у лиц с РП/LVV, длитель-

но получающих ГК, впервые определены в метаанализе L. Lai и соавт. [67]. Кумулятивные дозы ГК составили 5,6 и 8,2 г за 4,4 и 6,4 года их приема соответственно. В итоге заболеваемость диабетом у больных РП и ГКА оказалась выше, чем в сопоставимых по полу и возрасту здоровых популяциях: уровни кумулятивной заболеваемости составили 6 % при РП и 13 % при ГКА, рассчитанной ожидаемой заболеваемости — 4,8 % при РП и 7 % при ГКА. **Риск развития диабета de novo при ГКА оказался вдвое выше, чем при РП**. Важно отметить большой средний возраст участников (71,6 и 74,9 года при РП и ГКА соответственно), гетерогенность первичных доказательств, полученных в основном из Европы и за тот период, когда распространенность диабета была ниже, чем в настоящее время, а также прием разных препаратов ГК и недостаток данных о наличии других ФР развития диабета, включая средства для лечения АГ и атеросклероза. Опираясь на результаты метаанализа и тот факт, что риск развития диабета особенно высок на первом году ГК-терапии и «растет на 5 % с каждым принятым граммом преднизолона», L. Lai и соавт. предположили большую, чем ожидается, долю ГК-индуцированного диабета в структуре диабета **de novo** при ГКА. Указано на **невозможность различить эффект болезни и эффект лечения** [67]: поскольку системное воспаление индуцирует инсулинорезистентность, то и РП, и ГКА могут повышать риск развития диабета.

Как показано нами ранее [13], риск развития диабета у больных ГКА повышен, по оценкам разных авторов, на 5–70 %. На фоне высокодозовой ГК-терапии он превышает риски развития всех других ее осложнений, будучи повышен в 3–8 раз.

Данные факты могут ограничить применение ФДГ-ПЭТ для **контроля активности васкулита** у лиц с РП, длительно получающих ГК, особенно в дозах > 30 мг/сут, страдающих диабетом или имеющих другие ФР его развития. Для этой цели тест еще не валидирован [29, 42], и прогресс может быть связан с использованием трейсеров ПЭТ, альтернативных ФДГ, что предложено при атеросклерозе [49].

Подготовку пациента к КТ(А) и получение изображений рекомендовано проводить в соответствии с руководством Американской коллегии радиологов, Североамериканского общества кардиоваскулярной визуализации, Общества интервенционной радиологии и Общества педиатрической радиологии (ACR/NASCI/SIR/SPR, 2016) [48]. Положение пациента лежа на спине с прижатыми к телу руками необходимо именно для выполнения ПЭТ/КТ (в других случаях руки подняты за голову, что у больных РП может быть затруднено). Сканированию подлежит вся аорта и ее ветви, включая сосуды шеи, рук, внутренних органов, почек, таза и бедер. Контрастное вещество (низко- или изоосмолярное, с содержанием йода 300–40 мг/мл) в количестве 80–150 мл следует вводить в антекубитальную вену со скоростью 3,0–5,0 мл/с. Оптимальная артериальная фаза сканирования предусматривает болюсное введение контрастного вещества, сканирование в краниокаудальном направлении, профилактику артефактов, связанных с движениями аорты, и синхронизацию с электрокардиографией (ЭКГ). По вопросам специфических аппаратных КТ-настроек предложено «обращаться за индивидуальными рекомендациями, поскольку параметры и протоколы могут отличаться у разных производителей и зависеть от типов камер» [42].

Отметим, что в 2011–2016 гг. ряд научных обществ [16, 44, 48, 68] рекомендовали применение мультиспиральной

КТ (МСКТ), ЭКГ-синхронизацию, автоматизацию введения контрастного вещества, индивидуальное определение его дозы с учетом веса пациента, ИМТ и клиренса креатинина, а также реконструкцию КТ-сканов в срезах толщиной 1 мм, позволяющих получать 3D-изображения. **Целью КТ-ангиографии** определили «*диагностику и установление локализации первичных васкулопатий, включая васкулиты, инфекции и дегенеративные болезни*» [48].

В обсуждаемом руководстве EANM/SNMMI/PIG/ASNC (2018) отмечена **польза применения КТ-ангиографии на разных этапах развития LVV**. При активном васкулите она позволяет оценить просветы сосудов и выявить острые осложнения критических стенозов, в хронической стадии болезни является альтернативой МРТ по выявлению аневризм и полезна при планировании перкутанных и хирургических вмешательств. В отсутствие атеросклероза диагностика LVV с помощью КТ-ангиографии не вызывает затруднений: дистрактором васкулита является утолщение стенки по всей окружности, тогда как атеросклеротические бляшки выглядят более фокусно. При этом доказательная база применения ПЭТ/КТ с контрастным усилением остается слабой [42].

Характерный **КТ-ангиографический признак аортита** определен С. Agard и соавт., S. Prieto-González и соавт. — это циркулярное утолщение стенки аорты до 2–3 мм с адвентициальным и периадвентициальным контрастным усилением [12, 26, 69, 70]. Предполагается **связь степени контрастного усиления с активностью воспаления стенки аорты**, поскольку в исследованиях наблюдали ослабление его выраженности в ходе ГК-терапии у больных ГКА; утолщение стенки аорты при этом сохранялось [71].

В обсуждаемом руководстве предложено такое **определение понятий**, касающихся LVV: толщина стенки аорты 2–2,9 мм — незначительное увеличение, 3–3,9 мм — умеренное, ≥ 4 мм — значительное [42]. Именно толщина > 4 мм указана в консенсусе Общества кардиоваскулярных патологов и Европейской ассоциации кардиоваскулярных патологов как один из критериев воспалительной атеросклеротической аневризмы [20].

Как видим из табл. 4, и ФДГ-ПЭТ, и КТ-ангиография признаны EANM/SNMMI/PIG/ASNC ценными для выявления LVV (класс доказательств 2). Эффективность применения с этой целью ФДГ-ПЭТ/КТ(А) названа «*неопределенной, несмотря на пользу КТ-ангиографии*» [42]: тогда как захват ФДГ усилен и при васкулите, и при атеросклерозе, МСКТ-ангиография информативна в отношении локализации, распространенности и стадии патологического процесса, позволяет выявлять неотложные состояния уже при первом исследовании, контролировать развитие аневризм и диссекций аорты. Это важно отметить с учетом того, что воспаление — не единственный фактор, определяющий прогрессирование типичных для ГКА дилатаций сосудов.

Интерпретация результатов ФДГ-ПЭТ/КТ

В качестве **унифицированных, воспроизводимых и легких в использовании критериев васкулита** при РП и ГКА в обсуждаемом руководстве названы оценка по визуальной шкале (ВШ), паттерн и степень захвата ФДГ, общий сосудистый счет (TVS), полуколичественные характеристики, стандартизированный показатель захвата (SUV), отношение захвата ФДГ стенкой сосуда к захвату ФДГ печенью, легкими, кровью. Меньше кри-

Таблица 4. Консенсусные рекомендации и положения EANM/SNMMI/PIG/ASNC (2018) по использованию ФДГ-ПЭТ/КТ(А) при ревматической полимиалгии и васкулите крупных сосудов (42)

Консенсусные рекомендации	Градации доказательств и рекомендаций
Пациенту следует воздерживаться от пищи в течение как минимум 6 ч до введения ФДГ, однако употребление некалорийных напитков разрешено	II, B
Нормальное содержание глюкозы в крови желателно, предпочтителен уровень < 7 ммоль/л (126 мг/дл)	II, B
В отсутствие высокого риска развития ишемических осложнений (как в случае ГКА с вовлечением краниальных сосудов) рекомендована отмена или отсрочка ГК-терапии до проведения ПЭТ. Альтернативой может быть выполнение ФДГ-ПЭТ в течение трех первых дней приема ГК	III, B
Между введением ФДГ и получением скана следует соблюдать как минимум 60-минутный интервал — время, необходимое для адекватного биораспределения	III, B
Предлагается такая градация уровней поглощения ФДГ: 0 — отсутствует (т.е. ≤ захвата средостением), 1 — низкий (< захвата печенью), 2 — средний (= захвату печенью), 3 — высокий (> захвата печенью); при уровне 2 тест считается возможно позитивным, при уровне 3 — позитивным на наличие активного LVV	II, B
Следует выявлять и оценивать типичный паттерн поглощения ФДГ суставами плечевого и тазового пояса, межпозвоночными суставами шейного и поясничного отделов позвоночника, коленными суставами	II, B
Хорошим ориентиром для оценки сосудистого воспаления является нормализация уровня поглощения ФДГ артериальной стенкой до фоновой активности пула венозной крови	II, B
Признанным методом оценки степени воспаления артериальных сосудов является сравнение с захватом ФДГ печенью	II, B
Консенсусные положения	Градация доказательств и рекомендаций
Доказательства подтверждают высокую диагностическую эффективность применения метода ФДГ-ПЭТ для выявления LVV и РП	II, B
Дальнейшие исследования необходимы для отбора наиболее клинически значимых и воспроизводимых критериев определения LVV с помощью ФДГ-ПЭТ, а также для клинической апробации использования сканов ФДГ-ПЭТ при ведении пациентов с предполагаемым LVV	—
В диагностике LVV методы КТА и ФДГ-ПЭТ являются взаимодополняющими	III, B
Дополнительная ценность метода КТА состоит в возможности обнаружения с его помощью структурных изменений сосудов и осложнений васкулита	II, A
Метод ФДГ-ПЭТ/КТ(А) может быть полезен для оценки ответа на лечение — посредством мониторинга функционально-метаболических нарушений и структурных изменений сосудов, но это должно быть подтверждено в проспективных исследованиях	III, C

териев предложено для артериита Такаясу: оценка по ВШ, полуколичественные оценки, степень захвата, SUV, отношение захвата ФДГ стенкой сосуда к захвату ФДГ кровью [42].

Доказательства, полученные за последние 15 лет, поддержали использование **ВШ с градацией от 0 до 3 баллов, сравнивающей сосудистый захват ФДГ с печеночным**: 0 — нет захвата (т.е. ≤ захвата средостением), 1 — низкий (< захвата

печенью), 2 — средний (= захвату печенью), 3 — высокий (> захвата печенью); при уровне 2 тест считают возможно позитивным, при уровне 3 — позитивным на наличие активного LVV [12, 42, 72, 73]. Оценка сосудистого воспаления по этому параметру является общепринятой. Кроме того, доказательствами класса II-B поддержан такой ориентир, как нормализация захвата ФДГ до фоновой активности пула венозной крови (табл. 4).

Параметр TVS определяют как негативный (0 баллов) или позитивный по семи сегментам (грудная и брюшная аорта, подключичные, подмышечные, сонные, подвздошные и бедренные артерии), применяя полуколичественную оценку захвата (1 балл — минимальный захват, 2 — отчетливо повышенный, 3 — очень заметный). Расчет TVS возможен и по шкале от 0 до 21 балла, где 0 соответствует отсутствию захвата ФДГ во всех семи со-

Таблица 5. Критерии интерпретации результатов применения позитронно-эмиссионной томографии с фтордеоксиглюкозой в сочетании с компьютерной томографией-ангиографией при васкулитах крупных сосудов (по (42))

Критерий	Описание
Для клинической практики	
Визуальная оценка LVV (ГКА и артериита Такаясу)	Уровень 0: сосудистого захвата ФДГ нет (≤ захвата средостением) Уровень 1: сосудистый захват < печеночного Уровень 2: сосудистый захват = печеночному; ПЭТ-тест, возможно, позитивный Уровень 3: сосудистый захват > печеночного; ПЭТ-тест позитивный
Визуальная оценка РП (только для ГКА)	Уровень 0: захвата ФДГ нет Уровень 1: захват < печеночного Уровень 2: захват = печеночному Уровень 3: захват > печеночного Повышенная метаболическая активность: плечевого и тазового пояса; сумок и капсулы коленного сустава; межкостистых пространств шейного и поясничного отделов позвоночника; седалищной и вертельной сумок
ПЭТ/КТ(А)	Толщина сосудистой стенки (мм) Контрастное усиление Наличие стенозов/аневризм
Только для исследований	
Полуколичественный анализ ПЭТ	С использованием критериев EANM для SUV [44]
Мишень	Среднее SUVmax артерий интересующих сосудистых сегментов
Пул крови	Среднее SUVmax нескольких интересующих венозных сегментов
Печень	SUVmax печени, предпочтительно правой доли
Соотношение захватов ФДГ мишенью и «фоном» (target-to-background ratio, TBR)	Среднее SUVmax артерий/среднее SUV вен Среднее SUVmax артерий/SUVmax печени
Сосудистые сегменты	Сонные, подключичные, подмышечные, позвоночные артерии, восходящая аорта, дуга аорты, легочные артерии, нисходящая аорта, брюшная аорта
Суставы	Плечевой и тазовый пояс, коленные суставы, шейный и поясничный отделы позвоночника, вертельные и седалищные сумки

судистых сегментах, 21 — максимально-му (по 3 балла) захвату в каждом из них [42]. Отметим, что в 2020 г. D. Malik и соавт. выявили сильную корреляцию между показателями TVS и скорости оседания эритроцитов у больных РП с васкулитом, подтвержденным ПЭТ. У обследованных 106 пациентов захват ФДГ отмечали в среднем в $13,18 \pm 3,40$ сосудистого сегмента (от 3 до 19), причем наиболее сильный (по показателям SUVmax) — в грудной аорте, брюшной аорте и подключичных артериях [56].

Учитывая частое сочетание РП и LVV, визуальную оценку сосудистого захвата и расчет TVS **рекомендовано дополнять описанием типичного паттерна захвата ФДГ структурами опорно-двигательного аппарата** — синовиальными оболочками плечевого, тазобедренного и коленного суставов, сухожилиями надостной мышцы и двуглавой мышцы плеча, сумок (субакромиально-поддельтовидной, седалищной и вертельной), а также межкостистыми пространствами шейного и поясничного отделов позвоночника [42]. Захват оценивают по шкале от 0 до 3 баллов [57, 74].

Стандартизированные критерии интерпретации результатов применения ФДГ-ПЭТ/КТ(А) при LVV и РП, предложенные EANM/SNMMI/PIG/ASNC для использования в клинической практике и клинических исследованиях, приведены в табл. 5.

Интересно отметить, что применение параметров SUV и TBR (**target-to-background ratio** — отношение сосудистого захвата ФДГ к захвату печенью или кровью) для первичной диагностики LVV в клинической практике не было рекомендовано (см. табл. 5), но допускалась возможность их использования для оценки эффективности лечения и выявления рецидивов [42, 75]. Позже J.S. Rosenblum и соавт. установили наибольшую информативность в отношении наличия васкулита показателей TBR, определенных через 2 ч после введения ФДГ [65]. Эти данные также важны для оценки аналитических параметров ПЭТ и стандартизации протокола исследования при РП и LVV.

Параметр **target-to-blood pool ratio** (отношение захвата ФДГ стенкой сосуда к захвату кровью) также предложено использовать только в исследованиях [42] — на основании рекомендации EANM применять его для оценки воспаления сосудистой стенки при атеросклерозе [47] и результатов ряда исследований при ГКА [76, 77].

Как указано выше, для оценки выраженности артериита можно учитывать нормализацию захвата ФДГ стенкой артерии по сравнению с содержанием этого маркера в полых венах [77], но все же чаще принято оценивать воспаление при сравнении с захватом ФДГ печенью, используя параметр **target-to-liver ratio** [12, 72, 77]. На активность захвата ФДГ циркулирующей кровью влияет ряд факторов, включая содержание клеток, уровень гликемии и клиренса креатинина [78–80], и суммация их эффектов может сказываться на результатах клинических исследований.

Повторные тесты ПЭТ/КТ и полуколичественные оценки их результатов рекомендовано проводить в соответствии с тем же протоколом, что и первичные. Для оценки ответа на лечение необходимо сравнение со сканами, полученными до начала терапии. При выявлении даже слабого захвата ФДГ в исходно пораженном сегменте его предложено рассматривать как остаточное воспаление [42].

В целом в обсуждаемых рекомендациях отмечена **высокая диагностическая точность ПЭТ и ПЭТ/КТ** для выявления LVV [42]. Она подтверждена в метаанализах Y.H. Lee и соавт. [81] и M. Soussan

и соавт. [73] и оказалась большей при ГКА, чем при артериите Такаюсу. Это связывают с менее длительным приемом ГК к моменту проведения исследований при заболевании пожилых людей. По результатам исследований [51, 72, 82, 83] чувствительность данного гибридного теста составляет от 64 до 92,3 %, специфичность — от 76,5 до 100 %. Указанные различия обусловлены применением разных критериев для диагностики васкулитов и РП, отсутствием четких ПЭТ-критериев LVV, гетерогенностью групп, редкостью сравнения теста с золотым стандартом и влиянием высоких доз ГК, которые срочно назначаются при подозрении на ГКА [12, 42].

Именно **подтверждение наличия аортита при РП** названо наиболее трудной диагностической задачей, а захват радиофармпрепарата (т.е. ПЭТ-тест) — обычно единственной модальностью, позволяющей выявить воспаление крупных сосудов.

Подчеркнем, что эффективность ПЭТ/КТ-ангиографии остается неопределенной [42].

Мониторинг эффектов ГК-и иммуносупрессивной терапии с помощью ПЭТ/КТ

Результаты исследований, посвященных ПЭТ-контролю лечения LVV, противоречивы и получены в малых гетерогенных когортах. В обсуждаемом руководстве упомянуто одно проспективное исследование контроля ГК-терапии и одно — метотрексата (оба при ГКА), а также указано на отсутствие исследований ПЭТ-контроля эффектов средств биологической терапии, включая тоцилизумаб при ГКА [42]. Наблюдаемое при ГКА длительное сохранение лимфоцитарной инфильтрации в биоптатах височных артерий (до года от начала приема высоких доз ГК) [12] перекликается с выявлением повышенного сосудистого захвата ФДГ спустя 6 месяцев — в срок, когда его не считают проявлением васкулита. **Что касается РП**, то ПЭТ-контроль васкулита при ней не изучен; неизвестен и период времени после окончания ГК-терапии, оптимальный для подтверждения ее эффективности. В связи с этим эксперты рекомендуют изучать возможности метода **ФДГ-ПЭТ/МРТ** [42], преимуществом которого является меньшая лучевая нагрузка [62].

Перспективы **дальнейших исследований визуализирующей диагностики LVV и РП** изложены в заключительной части рекомендаций EANM/SNMMI/PIG/ASNC.

С клинической точки зрения предложено: определить показания и частоту применения ФДГ-ПЭТ/КТ(А) для диагностики и мониторинга РП и LVV; включить параметры визуализирующих тестов в критерии диагностики этих болезней; разработать клинические рекомендации по применению ФДГ-ПЭТ/КТ(А) при LVV и РП (на основе новых рандомизированных исследований и имеющейся разработки по злокачественным опухолям [44]); продолжить изучение влияния ГК на захват ФДГ и достичь консенсуса по как можно более раннему применению ПЭТ до начала ГК-терапии; изучать условия, при которых у больных LVV возможно поражение миокарда, включая повышение кардиоваскулярного риска в связи с ГК-терапией васкулита.

Наряду с доказательным подходом к ведению РП и LVV нужно разрабатывать терагностическую — т.е. определить диагностический тест, помогающий идентифицировать среди лиц с конкретной нозологией подгруппы пациентов, наиболее подверженных проявлениям позитивного или негативного эффекта

терапии. Трейсером ПЭТ может быть меченный радиоизотопом тоцилизумаб [42] — в случае ГКА, но не РП [13, 38–41].

В организационном плане необходимо **«повсеместное возмещение затрат на проведение ФДГ-ПЭТ/КТ(А) при LVV и РП»** и развитие онлайн-тренингов по интерпретации результатов визуализирующих тестов [42].

Методологические аспекты подразумевают стандартизацию оценок результатов ФДГ-ПЭТ/КТ(А) при LVV и РП (что особенно важно для объединения данных из разных медицинских центров); определение эффективности ФДГ-ПЭТ и КТ как отдельных и гибридных стандартизированных тестов при этих заболеваниях. Необходимо точно определить понятия, касающиеся LVV, и достичь консенсуса по их количественным оценкам. Следует изучить влияние длительной (90–120 мин) экспозиции ФДГ и модификации теста ФДГ-ПЭТ/КТ (такой как dual-time-point imaging, DTPI) на качество сканов у больных с почечной недостаточностью. Остается актуальной разработка новых методик визуализации и реконструкции черепа, позволяющих лучше описывать височные артерии и различать субтипы ГКА [42]. В связи с этим интересны результаты, показавшие возможности применения ФДГ-ПЭТ/КТ для диагностики опухолей и васкулитов головы и шеи, включая краниальный ГКА в исследовании GAP [79–81].

К техническим задачам отнесены: оптимизация применения гибридных визуализирующих методов для мониторинга остаточных изменений сосудистой стенки при LVV; оптимизация применения МСКТ и компьютерных технологий для различения LVV и воспаления при атеросклерозе; разработка новых мультимодальных систем камер ПЭТ/МРТ для улучшения визуализации черепа; использование в качестве трейсеров ПЭТ радиоизотопов, тропных к белкам и клеткам, вовлеченным в патогенез РП и LVV [42].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Улучшение диагностики васкулита при РП, как и в целом патологии аорты и ревматических болезней пожилых — актуальная задача медицинской науки и практики, решению которой посвящено множество исследований и ряд рекомендаций. Выявление воспаления и дегенеративных изменений стенки аорты до развития осложнений возможно лишь с помощью визуализирующих исследований. В их применении нуждается значительная часть больных РП. При этом клиническая оценка остается важной частью диагностического процесса, а клинико-анамнестический метод — основным для дифференциации РП с опухолями и ревматическими болезнями с поздним дебютом. При обследовании пациентов следует измерять АД билатерально, проводить аускультацию сердца и сосудов, оценку сосудистого статуса магистральных артерий. Клиническое подозрение на LVV должно возникать и сопровождаться визуализирующим обследованием при выявлении асимметрии АД и пульса на конечностях, диастолического шума на аортальной регургитации, сосудистых шумов, а также персистенции РП, воспалительной дорсалгии, тазовой боли и боли в нижних конечностях.

При всем разнообразии визуализирующих тестов оптимального среди них нет, и ни один не валидирован для мониторинга течения и терапии РП и LVV. В 2020 г. именно ФДГ-ПЭТ/КТ одобрено двумя ассоциациями клиницистов — Итальянским обществом ревматологов и Европейской федерацией головной боли. Контент-анализ рекомендаций обществ

ядерной медицины EANM/SNMMI/PIG/ASNC (2018) показал поддержку применения ФДГ-ПЭТ/КТ(А) для диагностики поражения экстракраниальных сосудов при РП, несмотря на слабость доказательной базы. Обоснована польза ПЭТ и ПЭТ/КТ для выявления LVV. Точность ПЭТ и МСКТ-ангиографии как отдельных тестов лучше доказана, но гибридный тест является более информативным.

Новые исследования нужны для усовершенствования процедуры и повышения ценности теста для первичной диагностики васкулита, выявления рецидивов и контроля терапии. Требуется уточнения стандарт времени экспозиции ФДГ. В клинической практике и исследованиях следует учитывать факторы, влияющие на результаты теста и их интерпретацию, — атеросклероз, диабет, возраст, индекс массы тела, уровни гликемии и маркеров острой фазы.

Для клинической практики и исследований EANM/SNMMI/PIG/ASNC рекомендуют разные критерии оценки результатов ФДГ-ПЭТ/КТ(А). Наряду с визуальными качественными методами предложено применять полуколичественные, такие как сравнение захвата ФДГ артериальными сегментами с захватом печенью или кровью. Для их валидации необходимы крупные проспективные исследования.

Кроме стандартизации оценок результатов ФДГ-ПЭТ/КТ(А), необходимы консенсус по как можно более раннему выполнению теста до начала ГК-терапии, обеспечение реимбурсации, внедрение новых методик визуализации сосудов черепа и подходов к снижению лучевой нагрузки. В перспективе стандартизированное ведение РП и васкулитов дополнит терагностика.

Мультидисциплинарный подход к выявлению LVV как причины болевых синдромов у пожилых отражают рекомендации ENF (2020), разработанные для неврологов. Факторами, ограничивающими применение ФДГ-ПЭТ, в них названы высокая стоимость и лучевая нагрузка, низкая доступность и отсутствие стандартизации [31].

Говоря о лучевой нагрузке, отметим неприменимость понятия эффективной дозы для оценки популяционных рисков в эпидемиологических исследованиях. Как пишут M. Salvatori и соавт. (2019), в клинической практике снижение лучевой нагрузки должно достигаться как при подготовке, так и при проведении визуализирующих тестов (в т.ч. ПЭТ/КТ) и включать выбор радиофармпрепарата, индивидуальное определение дозы облучения, соблюдение референтных диагностических уровней и правил подготовки к исследованию, использование соответствующих протоколов КТ и параметров экспозиции, адаптацию новых технических устройств к новым алгоритмам реконструкции [87].

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии какого-либо конфликта интересов при подготовке статьи. Авторы не получали от отдельных лиц и организаций финансовой поддержки исследования, гонораров и других форм вознаграждения.

Информация о вкладе каждого автора: Пузанова О.Г. — изучение статуса проблемы, поиск и обработка источников литературы, написание текста; Лызи-ков А.А. — коррекция текста с внесением ценного интеллектуального содержания, подготовка текста к печати.

Список литературы находится в редакции ■

**ТРОМБОЭМБОЛИИ
У ПАЦИЕНТОВ
С COVID-19
ПОСЛЕ ВЫПИСКИ
ИЗ СТАЦИОНАРА:
ОПУБЛИКОВАНЫ
ДАННЫЕ РЕГИСТРА
CORE-19**

6 апреля в журнале Blood Американского общества гематологов вышла статья «Тромбоэмболические исходы и смертность после выписки госпитализированных с COVID-19 пациентов: регистр CORE-19».

Авторы осуществили мультиклиническое исследование на базе одной из медицинских систем. В проспективный регистр были включены взрослые пациенты с COVID-19 (неакушерского и негинекологического профиля), госпитализированные в одну из 12 клиник с марта по май 2020 года. Для пациентов, которые были госпитализированы более одного раза, учитывались данные после первой госпитализации. Смотрели исходы в среднем через 92 дня после выписки, учитывали данные анамнеза, клинические, лабораторные данные, оценивали наличие тромбопрофилактики после выписки. С 7 апреля в их системе клиник появились рекомендации назначать расширенную тромбопрофилактику (ривароксабан 10 мг перорально 1 р/сут или эноксапарин 40 мг п/к 1 р/сут) на 30 дней после выписки пациентам с COVID-19 с повышенным риском тромбозмобилических осложнений: с баллами по шкале IMPROVE-DD VTE ≥ 4 или D-димером в 2 и более раза выше верхней границы нормы (IMPROVE-DD VTE — шкала для оценки риска тромбозмобилий, которую использовали еще до COVID-19 и стали применять и у пациентов с COVID-19 тоже). В исследовании использовали также телефонный опрос пациентов.

Первичный исход — общая из установленных венозных тромбоземболий (ВТЭ) (тромбоз глубоких вен и тромбоземболия легочной артерии), артериальных тромбоземболий (инсульт, инфаркт миокарда (ИМ), не ИМ-коронарная реваскуляризация, большое нежелательное событие в конечности, системная эмболия) и смертности от всех причин в течение 90 дней после выписки.

Всего в анализ включили 4906 пациентов (из них 53,7 % мужчин), средний возраст 61,7 года. Наиболее частыми сопутствующими заболеваниями были артериальная гипертензия — 38,6 %, диабет — 25,1 %, ожирение — 18,9 % и онкологический анамнез — 13,1 %. Тромбопрофилактику после выписки получали 13,2 % пациентов.

Были получены следующие данные: частота венозных тромбозов составила 1,55 %; артериальных тромбозов — 1,71 %; смертность от всех причин — 4,83 %; опасные кровотечения были диагностированы у 85 человек (1,73 %), из них антикоагулянты после выписки получали 15 человек (17,6 %).

Общая первичная конечная точка была достигнута у 7,13 % (350 из 4906 пациентов) и была значимо связана с более старшим возрастом (ОР 3,66), предшествующей ВТЭ (ОР 2,99), нахождением в отделении реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) (ОР 2,22), хронической болезнью почек (ХБП) (ОР 2,10), болезнями периферических артерий (ОР 2,04), окклюзионным поражением сонных артерий (ОР 2,02), числом баллов по шкале IMPROVE-DD VTE ≥ 4 (ОР 1,51) и ишемической болезнью сердца (ОР 1,50).

Антикоагулянтная терапия после выписки была значимо связана с 46% снижением относительного риска общей первичной конечной точки (ОР 0,54; 95% ДИ 0,47–0,81; $p = 0,003$) с наибольшим вкладом в этот исход смертности от всех причин, сообщают авторы.

Таким образом, авторы выделяют «три важные находки своего исследования:

→ во-первых, венозные и артериальные тромбозы и смертность от всех причин после выписки происходят с большей частотой, чем думали раньше;

- во-вторых, ключевые факторы риска больших тромбозмобилических событий после выписки включают возраст старше 75 лет, сердечно-сосудистые факторы риска, ХБП, баллы по шкале IMPROVE-DD VTE ≥ 4 и нахождение в ОРИТ;

➔ в-третьих, антикоагулянты после выписки, преимущественно в профилактических дозах, снижали риск на 46 %».

www.ashpublications.org

ВАКЦИНЫ ПРОТИВ COVID-19

МОГУТ СТАНОВИТЬСЯ МЕНЕЕ ЭФФЕКТИВНЫМИ ЧЕРЕЗ 250 ДНЕЙ

Свои защитные свойства вакцины против коронавирусной инфекции могут утратить быстрее, чем считалось ранее. Об этом заявили ученые из Австралии. По их мнению, если первоначальная эффективность препарата составляла 95 %, то спустя 250 дней она снизится до 58 %. Такую информацию передают представители австралийских мединститутов, которые опубликовали исследование на портале medRxiv.

Исследователи пояснили, что спустя 250 дней после введения препарата его эффективность начинает быстро снижаться.

«Например, ожидается, что вакцина, начальная эффективность которой составляет 95 %, сохранит эффективность в 58 %

через 250 дней. Начальная эффективность в 70 % упадет до 18 % через 250 дней», — заявили ученые.

Данный вывод они сделали исходя из исследования изменения уровней нейтрализующих антител, которые необходимы для защиты от коронавируса. Они отметили, что защита от инфицирования будет существенно снижаться со временем, но защита от тяжелых случаев будет сохраняться на достаточно высоком уровне. Данный аспект ученые объясняют тем, что *«предполагаемый уровень антител для защиты людей от тяжелых инфекций примерно в 6 раз ниже, чем для защиты от заражения»*. По их мнению, если вакцины против коронавирусной бо-

лезни действуют по аналогии с вакцинами от гриппа, то их эффективность может падать на 7 % ежемесячно. Так, например, при изначальной эффективности вакцины в 90 % ее эффективность через 221 день будет составлять 50 %.

Также ученые отмечают, что иммунизация против коронавируса в этом году сможет обеспечить защиту от тяжелых случаев заболевания на год или более, но не сможет защитить от легких симптомов болезни в это время.

Не исключают исследователи и то, что количество вырабатываемых у пациентов антител зависит от индивидуальных особенностей организма. ■

Цереброкурин®

Максимально повне відновлення



- Усуває мітохондріальну дисфункцію в нейрональних клітинах*.
- Сприяє відновленню мієлінових оболонок*.
- Стимулює енергетичний метаболізм та синтез білків в нейронах при гіпоксії мозку**.
- **Зменшує інвалідизацію та смертність*****

* Экингсая Т.К. и др. Применение цераброфурина в комплексном лечении асфиксии у новорожденных. Медицина непростых состояний. № 5. 2007

⁴⁴ Ibor Belenichev, Sokolik Elena (11. 2011) Nitroline Stress and Neurological Disorders in Experimental Alcohol Intoxication and Their Pharmacological Correction by Neuropeptides. *Invent Rapid: Molecular Pharmacology*, Vol. 2011, Issue 4.

*** В.М.Черный и соавт. Перспективы нейрострофической церебропротекции в остром периоде тяжелой черепно-мозговой травмы и мозгового инсульта. Международный неврологический журнал. № 4. 2010.

[illegible]

Виробник: ТОВ «НІР», Україна, 02160, м. Київ, Харківське шосе, 50. Тел./факс: +38(044) 292-30-91; +38(098) 682-39-69

Дана інформація призначена для фахівців у сфері охорони здоров'я. Повна інформація міститься в інструкції для медичного застосування препарату.

www.cerebrocurin.com.ua

IGP
pharm



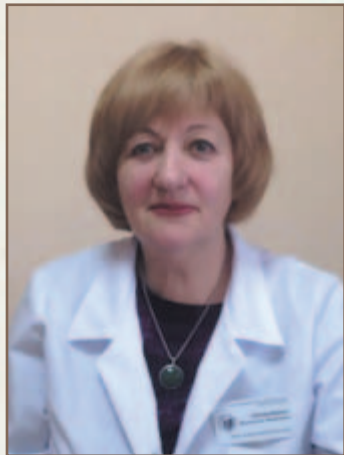
Downloaded from ascelibrary.org by Seattle University on 06/06/14. Copyright ASCE, For All Rights Reserved, No part of this document may be reproduced, stored in a retrieval system, or transmitted, in any form or by any means, electronic, mechanical, photocopying, recording, or by any information storage or retrieval system, without permission in writing from ASCE.

ІСТОРІЯ ОДНОГО ЮВІЛЕЮ.

До 100-річчя створення Рудольфом Вайглем лабораторії висипного епідемічного тифу



КУЗЬМІНОВ Б.П.,
доктор медичних наук,
професор, директор
НДІ епідеміології
та гігієни Львівського
національного
медичного університету
імені Данила Галицького,
м. Львів, Україна



СМОЛЬНИЦЬКА В.Л.,
завідувачка наукової
бібліотеки
НДІ епідеміології
та гігієни Львівського
національного
медичного університету
імені Данила Галицького,
м. Львів, Україна

До середини ХХ століття епідемії висипного тифу жорстко контролювали чисельність населення, особливо під час військових подій, стихійних лих і масових переселень, які переслідували людство протягом усієї доступної для огляду історії [1].

Одну з перших ефективних вакцин проти цього захворювання, яке забрало мільйони людських життів, розробив професор Рудольф Вайгль. У 1921 році на кафедрі загальної біології медичного факультету Університету імені Яна Казимира у Львові він створив лабораторію висипного епідемічного тифу, яку в подальшому називали «Інститут Вайгля».

Ядро лабораторії було сформоване у 1926–1927 рр. та складалося зі студентів медичного та математично-природничого факультетів. В університеті та в академічній спільноті їх називали Weiglowścwi. Стрижнем, навколо якого сформувався колектив лабораторії, була вакцина.

У лабораторії панувала унікальна атмосфера взаємної товаришкості та поваги, дружби та довіри, свободи та серйозності, яка сприяла початку наукової кар'єри співробітників. Професор Вайгль був незаперечним авторитетом і керівником, а кафедра біології була домом для тих, хто тут працював. Співробітникам інших кафедр університету було складно зрозуміти, як взаємна прихильність і товаришкість водночас виховували повагу до професора Вайгля та зміцнювали його авторитет.

Усі вказівки та побажання професора виконувалися відразу і з усією відповідальністю. Ніхто не зважав на витрачений час, усі інші справи були відкладені, оскільки доручене завдання повинно бути виконане ретельно та вчасно. Слід зауважити, що велика частина обов'язків були довготривалими та трудомісткими, вимагали знаходитися в лабораторії довгі години, тому Weiglowścwi можна було побачити в університеті як на світанку, так і пізно вночі. За необхідності той, у кого було більше часу, без зайвих слів працював на колегу, щоб поставлене завдання виконувалося вчасно.

Така атмосфера загальної і щирої дружби та співпраці в наукових установах є досі вкрай рідкісним явищем [2].

Рудольф Вайгль був жорстким, безкомпромісним та вимогливим начальником, до того ж не завжди цілком справедливим і трохи нетерпимим у наукових питаннях. У нього було особливе ставлення до недоторканності його співробітників, друзів і навіть сім'ї. Він ненавидів брехню і усілякі хитрощі. Коли він викривав когось у брехні, людина переставала для нього існувати [3].

У разі вступу на кафедру загальної біології медичного факультету співробітники були зобов'язані виконати наукову роботу. Професор застосовував правило, від якого не було відхилень: кожна робота кандидат повинен був виконувати повністю і особисто.

Повчання звучало таким чином: «Ваші колеги і співробітники лабораторії виконують доручені мною роботи, за які вони несуть відповідальність. Той, хто проводить власні дослідження, може використовувати все, що є у лабораторії, від літератури і апаратури до реагентів і лабораторних тварин. У разі потреби відсутні допоміжні засоби можуть бути навіть доставлені, але не дозволяється користуватися послугами інших працівників. Я все робив сам і знаю, що можна зробити самостійно без особливих зусиль. У разі будь-яких труднощів ви можете розраховувати на мою допомогу, яку я з радістю і навіть із задоволенням вам надаю».

Необхідно було регулярно звітувати про хід роботи, після чого професор виявляв помилки і давав поради, як їх виправити. Вайгль казав: «Пам'ятайте, що робота зроблена в лабораторії Вайгля, тому не заперечуйте проти моїх коментарів та виправлень, оскільки вони призначені для того, щоб їх не коментували інші люди».

Це значно подовжувало терміни виконання і завершення робіт. Належним чином завершені роботи професор зазвичай згадував особисто у формі так званих «звітів» у Науковому товаристві Коперника, якому віддавав пріоритет. Але це не вважалося публікацією.

Точність, достовірність і фактологічний характер мали бути неодмінними рисами всіх робіт, так само як обґрунтування передбачуваної гіпотези або виявлення явища за допомогою серії проведених досліджень з належним документуванням. Те, що не можна було побачити, сфотографувати або довести за допомогою ретельних досліджень, не можна було брати до уваги.

У професора Вайгля був особливий спосіб контролю за роботою. Він часто наказував виконати завдання, нібито необхідне для його роботи, або звертався з проханням про особисту допомогу в його дослідженнях. Таким чином він вмilo перекладав на учня основні дії, обмеживши його участь роллю помічника. Після того робив аналіз і висновки щодо знань учня із заданої теми. Також міг контролювати знання співробітників під час звичайних, випадкових розмов.

Він роздавав завдання зі словами «Поцікавтеся цим, моя люба» або залишав літературу на столах співробітників. І те, і інше означало, що рано чи пізно відбудеться розмова на цю тему.

Ще однією особливістю професора була лаконічність у висловлюванні своїх думок під час обговорення поточної або запланованої роботи. Усе, що він говорив, було ретельно продумано, доводилось чітко, стисло, короткими реченнями, без зайвих обговорень або слів. Цього він вимагав і від співробітників, тому до розмови з професором потрібно було ретельно готуватися.

Апаратура та оснащення для виробництва вакцини і бактеріологічних робіт були втіленням задумів професора. Прототипи неодноразово виготовлялися ним самим. Частина цих пристроїв увійшла в лабораторну практику бактеріологічних досліджень [2].

Слід зазначити, що при всій одержимості науковою роботою, дисципліні та повній самовіддачі, якої вимагав професор, у співробітників лабораторії залишався час на дозвілля та святкування. Жарти, співи, вірші та гумор заповнювали кожен вільну хвилину співробітників лабораторії.

Безтурботність, що панувала серед них, була результатом молодості та неприборканого оптимізму. Усі вони піддавалися впливу високої концентрації мікробів, контактували з тисячами вошей, заражених тифом, через що були на межі небезпечної хвороби, яка могла призвести до смерті.

Іменини професора були найбільшим святом на кафедрі. У той день усі збиралися в його кабінеті, куди приносили великі букети квітів. Коли професор заходив до кабінету, його зустрічали гро-

вим криком «Хай живе і царює сто років!», по черзі вітали розгубленого іменинника і вручали йому якусь маленьку річ, зроблену власноруч, наприклад альбом, портрет або щоденник із фотографіями. Професор міг серйозно образитися, якщо хтось посмів би купити йому дорогий подарунок.

Церемонія продовжувалася за столами у лабораторії. Були щасливі спогади та розповіді про моменти, проведені там. Радісний професор також згадував різні події свого життя, жартома розповідав про деякі із них. Веселощі набирали обертів. У кульмінаційний момент Weiglowścwi співали «Gaudeamus igitur», але тихо, бо в університеті були заняття і святкування занадто голосно було недоречним [2].

Технологія виготовлення вакцини була досить трудомісткою і вимагала багато часу. Лабораторна колонія вошей, на яких проводилися експерименти, була заснована Вайглем у 1918 році. Комахи були взяті ним із військових таборів, розташованих у той час на півдні Польщі.

Вакцина була фенолізованою (0,5% фенол) емульсією з кишечників інфікованих вошей, очищена від домішок шляхом центрифугування і стандартизована до 25–30 кишечників на курс вакцинації. Вакцину вводили підшкірно, триразово в дозах 2 млрд (20 кишечників) — 5 млрд (50 кишечників) — 10 млрд (100 кишечників) з 5–7-денними інтервалами [1].

На початку 20-х років ХХ століття годування інфікованих вошей і тестування на тифозну вакцину проводилися з використанням морських свинок. Вайгль, який не був лікарем, неохоче проводив експерименти на людях. Останні були зроблені без відома Р. Вайгля парою техніків, Міхалом та Розалією Мартинович, які намагалися, хоч і таємно, допомогти своєму дорогому професору. Міхал залишився живим після тифу і тому був несприйнятливий, тоді як його дружина Розалія ніколи не хворіла на тиф. Не повідомивши професора, Міхал зробив щеплення вакциною Р. Вайгля своїй дружині, яка погодилася годувати інфікованих вошей. Тільки після того, як вони були впевнені, що Розалія не захворіла на висипний тиф, повідомили професору Р. Вайглю про свої результати [4].

Експериментальна перевірка ефективності вакцинації за Вайглем була проведена на тваринах і на людях в 1928 році лауреатом Нобелівської премії Шарлем Ніколем та керівником служби вакцинації Інституту Пастера в Тунісі Елен Спарроу [5].

Пізніше вакцинацію проводили бельгійські місіонери у Внутрішній Монголії в Китаї. Їм вдалося зупинити епідемію як серед місцевого населення, так і серед місіонерів. При цьому 1 із 50 місіонерів відмовився від вакцинації, захворів на епідемічний висипний тиф і помер, усі інші вакциновані місіонери залишилися живі.

У Польщі у 1931–1932 рр. вакциною Вайгля було щеплено 2790 чоловік. Побічні загальні і місцеві реакції у них були незначні, а головний біль і підвищення температури до 38 °С спостерігали досить рідко.

Вакцина Вайгля також успішно була застосована в Африці та Абіссинії (Ефіопія), де йшла війна і лютував епідемічний висипний тиф [1].

У 1939 році після приєднання Львова до СРСР постановою Раднаркому УРСР № 677 від 21 травня 1940 року на базі лабораторії проф. Вайгля організовано Санітарно-бактеріологічний інститут з науково-дослідними і виробничими функціями.

Виробнича частина інституту виготовляла вакцину проти висипного тифу і бактеріологічні препарати, а наукова частина досліджувала та вивчала питання, пов'язані із проблемами боротьби з паразитарними інфекціями та проведенням протиепідемічних заходів у шести західних областях України [6].

У період окупації Львова німецькими військами (1941–1944 рр.) інститут продовжував випускати вакцину Вайгля, змінивши свою назву на Інститут дослідження тифу і вірусів Верховного командування армії (Institut für Fleckfieber und Virusforschung Oberkommando des Heeres). В інституті працювали 514 співробітників, а число залучених донорів досягало 3000. Для виготовлення вакцини в день інфікували рикетсіями Провачека до одного мільйона вошей [7].

Застосування вакцини Вайгля сприяло обмеженню рівня захворюваності на епідемічний висипний тиф, який був зареєстрований у 6 % солдатів Німеччини [1].

З наближенням радянсько-німецького фронту виробництво вакцини було припинено, а Р. Вайгль на вимогу окупаційної влади був змушений у березні 1944 року переїхати на околиці Кракова.

У звіті про діяльність львівського Інституту епідеміології та мікробіології за 1944 рік зафіксовано, що військовими діями будівлю інституту було зруйновано. Виробничі та наукові приміщення залишилися без єдиного скла, а все майно було розграбовано.

Бібліотека була знищена, і в ній не залишилося жодної медичної книжки. Станом на серпень 1944 року інститут залишився без лікарських кадрів та лаборантів, за винятком невеликої групи співробітників із виготовлення проти-висипнотифозної вакцини. У приміщеннях для піддослідних тварин залишилися 2 кролики, 4 мурчаки (морські свинки), 12 білих мишей [6].

Відповідно до рішення Ради Народних Комісарів УРСР від 31 липня 1944 року № 788, Постанови виконавчого комітету Львівської обласної ради трудящих і виконавчого комітету Львівської міської ради депутатів трудящих заново створеному львівському Інституту епідеміології та мікробіології для виробничих відділів і науково-дослідних лабораторій було виділено п'ятиповерховий будинок по вул. Зеленій, 12, загальною площею 8900 квадратних метрів [6].

У максимально короткий термін був організований відділ із виготовлення висипнотифозної вакцини методом Вайгля, який очолив учень професора Вайгля — Генріх Станіславович Мосінг.

Виробництво вакцини було розширено і базувалося на безпрецедентному і небувалому в історії рикетсіології збільшенні об'єму біологічного матеріалу — численних штамів рикетсій і розміру лабораторної популяції вошей, яких культивували за методом Вайгля. Внаслідок цього генетичний фонд цього біологічного матеріалу розширився, став унікальним. Техніка та режим вирощування збудника були доведені до досконалості, надійно забезпечували можливість його збереження та накопичення в необхідному об'ємі. Усе це надбання, накопичене роками творчої і одночасно тяжкої, небезпечної для здоров'я і життя самовідданої праці,

мало виняткову вартість, стало базою для подальшого поглибленого вивчення проблеми висипного тифу.

На кінець 40-х років, завдяки проти-епідемічним заходам боротьби з висипним тифом, на тлі зростання добробуту населення, спалахи цієї інфекції в СРСР припинилися, рівень захворюваності знизився, і висипний тиф реєструвався вже тільки у вигляді поодиноких спорадичних захворювань.

Відповідно до рішення Міністерства охорони здоров'я СРСР наказом № 99 від 25 червня 1949 року по Інституту епідеміології і мікробіології, який був скерований особисто завідувачу 1-го висипнотифозного відділу Г.С. Мосінгу, було припинене виготовлення висипнотифозної вакцини з 1 липня 1949 року [7].

У подальшому 1-й висипнотифозний відділ було перетворено на рикетсіозну лабораторію, співробітники якої під керівництвом Г.С. Мосінга продовжували започатковані проф. Р. Вайглем актуальні для України дослідження з проблеми висипного тифу. З урахуванням високої захворюваності на висипний тиф у повоєнні роки на території України, були проведені роботи з виділення циркулюючих штамів збудника. Проводилися ґрунтовні дослідження та вивчалися питання етіології, клініки та епідеміології інших рикетсійних захворювань, переносником яких є воші людини, — п'ятиденної (траншейної) гарячки та пароксизмального рикетсіозу.

З 1956 року лабораторія була методичним центром з висипного тифу та філіалом всеосяжного центру з рикетсіозів, а у подальшому на її базі створений Український науково-методичний центр з рикетсіозів.

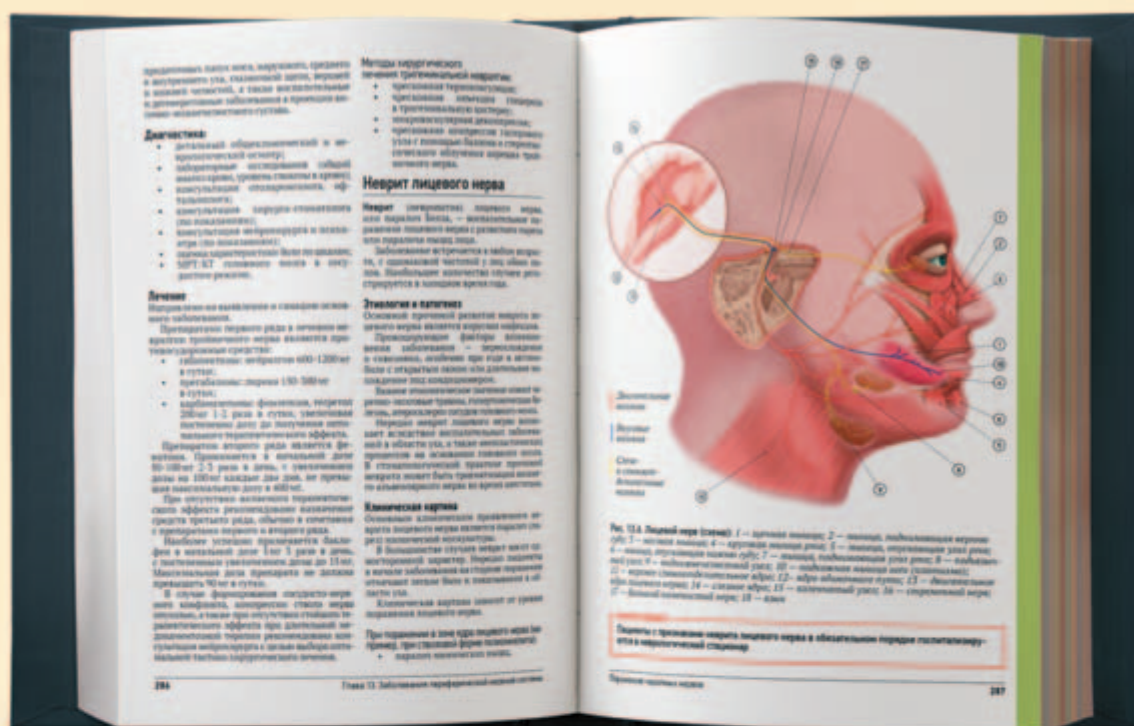
Завдяки фундаментальним та прикладним дослідженням із вивчення епідеміології висипного тифу АМН СРСР було визнано дві форми висипнотифозних захворювань: епідемічний висипний тиф та рецидивний висипний тиф — хвороба Брилла.

У лабораторії були розроблені, а на базі виробничої частини інституту виготовлялися два імунобіологічні препарати: «Діагностикум рикетсійний Провачека для реакції аглютинації» та «Антиген рикетсійний Провачека для реакції непрямой гемаглютинації». Саме ці єдині вітчизняні препарати використовувалися в практиці лікувально-профілактичних та санітарно-епідеміологічних установ України для лабораторної діагностики висипного тифу та його рецидивної форми — хвороби Брилла. Обидва діагностичні препарати виготовлялись з місцевих штамів рикетсій Провачека, які виділені доктором медичних наук Г.С. Мосінгом в 1940–1950-х роках в Україні.

З 2018 року розпочалася нова сторінка в історії наукової діяльності лабораторії. Відповідно до наказу МОЗ України від 10 липня 2017 р. № 776 «Про реорганізацію Державної установи «Львівський науково-дослідний інститут епідеміології та гігієни МОЗ України» інститут реорганізовано шляхом приєднання до Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького.

У лабораторії з'явилися нові напрямки роботи, але дослідження протипедикюльозної активності протипаразитарних препаратів зберігають свою актуальність і вимагають підтримувати лабораторну популяцію вошей, яких культивують вже 100 років за методом Вайгля.

Список літератури
знаходиться в редакції ■



Пропонований атлас-довідник містить короткі й водночас вичерпні відомості про основні нозологічні форми неврологічних розладів, симптоми й синдроми, наведені в лаконічному текстовому та яскравому ілюстративному форматі, який включає унікальні рисунки, фотографії, схеми й інфографіку, що полегшує сприйняття матеріалу. Використовуючи сучасні діагностичні та лікувальні протоколи, фахівець зможе вибрати найбільш оптимальну тактику індивідуальної терапії з урахуванням вимог доказової медицини.

Особлива увага приділена анатомо-фізіологічним особливостям нервової системи, алгоритму проведення первинного огляду неврологічного хворого й інтерпретації отриманих результатів. Значне місце займає опис пріонних захворювань нервової системи, психосоматичних розладів, синдрому хронічної втоми, ураження нервової системи при порушеннях обміну речовин і впливі фізичних факторів, а також екзогенних інтоксикацій і невідкладних станів у неврології. Розкриті основи хрономедицини в неврології й методи сучасної нейрореабілітації.

У додатках фахівець може знайти часто використовувані в практичній діяльності діагностичні шкали, показники загальноклінічних досліджень, термінологічний словник та короткий російсько-англійський медичний розмовник.

Атлас-довідник буде корисний неврологам, нейрохірургам, психіатрам, лікарям загальної практики — сімейним лікарям, терапевтам, студентам старших курсів вищих медичних навчальних закладів, а також лікарям у процесі післядипломної освіти.

ПЕРЕДПЛАТА — 2021

З ЛЮБОВ'Ю
ДО ЛІКАРІВ,
ІЗ ТУРБОЮ
ПРО ПАЦІЄНТІВ

ZASLAVSKY
Publishing house



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

ПЕРЕДПЛАТНИЙ ІНДЕКС
21742

Індексується
в міжнародних
наукометричних
і спеціалізованих базах

ULRICHSWEB[®]
GLOBAL SERIALS DIRECTORY

Google
Scholar



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

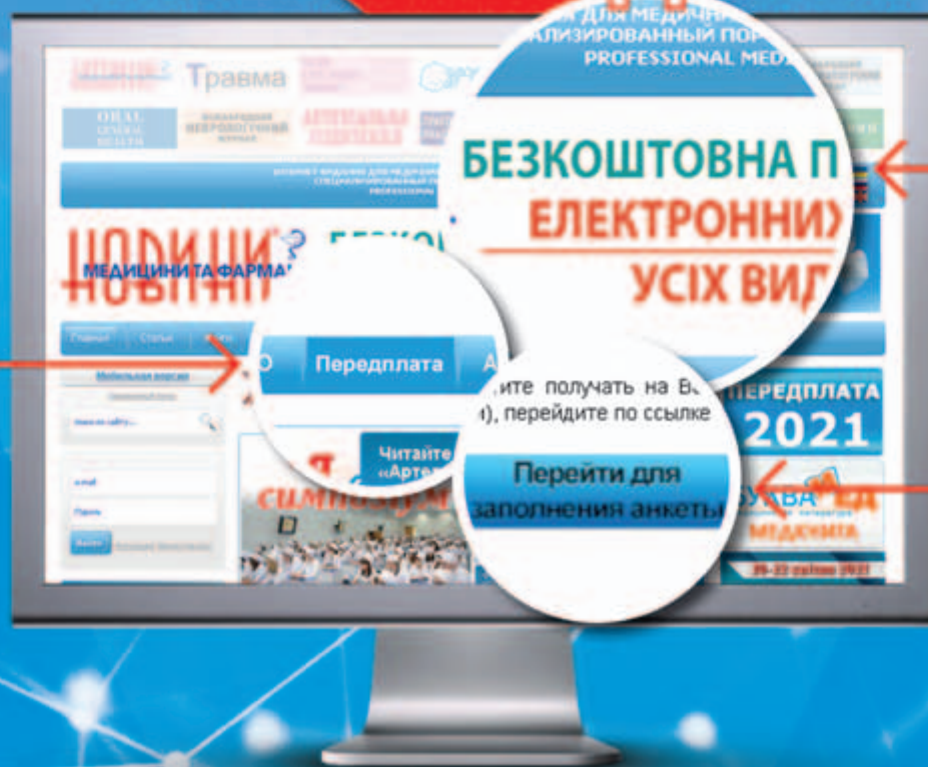
ШАНОВНИЙ ЧИТАЧУ!

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

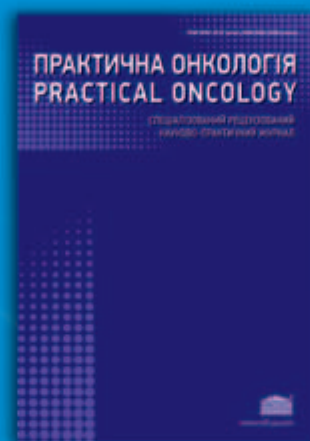
З ЛЮБОВ'Ю
ДО ЛІКАРІВ,
ІЗ ТУРБОЮ
ПРО ПАЦІЄНТІВ

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.

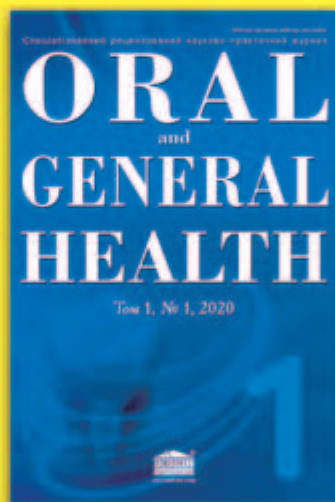
№	НАЙМЕНУВАННЯ	ОБ'ЄМ	СУМА БЕЗ ПДВ
1	Газета «Новини медицини та фармації» ☐	16 номерів	1680,00
Тематичні номери газети «Новини медицини та фармації» на 2021 рік			
2	Гастроентерологія. Проктологія ☐	6 номерів	900,00
3	Кардіологія. Ревматологія ☐	6 номерів	900,00
4	Неврологія. Нейрохірургія. Психіатрія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

СПАСИТЕЛЬ ЧЕЛОВЕЧЕСТВА

В конце июля 1892 года 32-летний исследователь Хавкин остался у разбитого корыта. Внешне все в его жизни выглядело совсем неплохо: он благополучно избежал преследований одесской полиции, отбился от массированного давления с требованием выкреститься, мигрировал в Париж, получил работу в самом передовом научно-медицинском центре того времени — Пастеровском институте, рядом работал его учитель и наставник Мечников, который, казалось, всю жизнь занимался только тем, что выручал его из самых тяжелых передряг, поддерживал, вытаскивал, отряхивал и ставил обратно на прямую дорожку. Вот только мечта Хавкина треснула и рассыпалась, та мечта, которая и составляла его жизненный стержень.

Хавкин хотел создать холерную вакцину. Он вроде следовал примеру великих — не знал ни сна, ни отдыха, торопился, ставил опаснейшие опыты на себе. Ан нет. Лихорадочная полуподпольная работа закончилась фиаско...

Первые «осознанные» вакцины в истории человечества создал Пастер всего за 11 лет до описываемого дня (1881 год, куриная холера и сибирская язва).

Мы, конечно, слышаны о противооспенной вакцине Дженнера (1796), но во времена Дженнера в науке еще не было ни данных, ни теоретических обобщений, которые бы позволили понять, что такое вакцина, как она работает, и, соответственно, позволили бы создать еще одну вакцину. Дженнер просто воспользовался случайным наблюдением.

Спустя сто лет Пастер уже отлично понимал, что он делает: введение ослабленного возбудителя заставляет организм приготовиться к встрече с настоящим, «боевым» микроорганизмом.

В 1885 году Пастер создал еще одну вакцину — против бешенства.

Его коллега и враг Роберт Кох в 1890 году попытался воспользоваться методом и создал вакцину против туберкулеза (туберкулин) — через несколько лет это закончилось грандиозным скандалом. Окажется, что туберкулин Коха не помогает, а наоборот, обостряет течение туберкулеза.

Как бы то ни было, в 1892 году уже существовало четыре вакцины против заболеваний человека — оспы, сибирской язвы, бешенства и туберкулеза. Огромное количество инфекционных болезней все еще ждали своей вакцины, и из них наиболее социально опасной была холера. За нее в 1890 году и взялся Хавкин, сразу же, как только получил доступ к научному оборудованию в качестве нового лаборанта Эмиля Ру, правой руки Пастера.

Объектом исследований Хавкина стал вибрион Коха, он же холерный вибрион. Этот микроорганизм в 1854 году был обнаружен в выделениях больных холерой и описан Филиппо Пачини, но тогда в науке безраздельно властвовала теория миазмов, никто не верил, что бактерии могут иметь отношение к болезням человека, и открытие Пачини было благополучно забыто (о нем даже на пике знало немного людей).

Независимо от Пачини Кох выделил этот же вибрион в 1883 году от умерших от холеры в Калькутте. Однако, как Кох ни пытался, доказать болезнетворность вибриона согласно четырем принципам, которые сам же Кох и разработал, никак не удавалось. Хотя бы потому, что жить в лабораторных животных вибрион решительно отказывался. И вообще вибрион был какой-то хиленький. Он благополучно почти мгновенно гиб в кислой среде, а ведь холера — это инфекция, передаваемая через пищеварительный тракт, ее возбудитель должен уверенно преодолевать кислотные бури желудка. Потом выяснится, что у большинства людей, выпивших заразную воду, вибрион действительно гибнет в желудке, но если возбудителя чрезвычайно много (в условиях эпидемии!) или если кислотность желудочного сока снижена, какие-то остаточные количества возбудителя успевают проскочить в кишечник и в его щелочной среде начинают размножаться, вызывая холеру.

В 1892 году, однако, этого известно еще не было. Мечников с Пастером твердо верили, что вибрион Коха сам по себе холеру не вызывает — нужны еще какие-то факторы или возбудители. Возможно, их веру укрепляло еще и то, что вибрион открыл немец-враг Кох.



Мечников настолько твердо верил в невиновность вибриона, что вскоре, в 1893 году, демонстративно выпил стакан воды с холерными вибрионами. Более того, к этой демонстрации присоединилось еще несколько добровольцев. Никто не заболел, кроме одного человека, который едва не умер от жесточайшей холеры. Это, однако, лишь еще больше укрепило Мечникова в уверенности, что холера — это многофакторное заболевание.

Когда в 1894 году в Париже вспыхнула эпидемия холеры, Мечников вместе с добровольцами вновь стал пить воду с холерными вибрионами. Один из добровольцев умер. Только эта смерть заставила Мечникова прекратить его демонстрации.

(Напомним в скобках, что в 1893 году в разгар эпидемии холеры Чайковский выпил в петербургском ресторане стакан холодной воды и через несколько дней умер от холеры. Никакого отношения к демонстрациям Мечникова это не имело, но пришлось к слову ввиду удивительного совпадения во времени и в «стакане воды».)

В экспериментах Хавкина Пастеру и Мечникову не нравилась и сама идея вакцины. Да, отец вакцин критиковал идею вакцины! Холера как заболевание развивается в просвете кишечника. Как вакцина, введенная подкожно, может повлиять на что-то, что однажды может произойти в кишечнике? Причем даже не в стенке кишечника, а просвете? Все четыре вакцины, известные на тот момент, действовали против заболеваний внутри организма, там, куда имеет доступ кровь.

Хавкин за несколько лет нашел-таки способ вырабатывать холерный вибрион на морских свинках (по подсказке Эмиля Ру) и даже научился запускать у этих животных патологию (совсем не человеческую холеру, но смертельное заболевание морских свинок, несомненно, вызванное именно холерным вибрионом). Естественно, проигнорировав предостережения корифеев, он поспешил сделать вакцину (звесь ослабленных вибрионов).

Дальше вроде стоило бы начать экспериментирование с разным составом вакцины, вновь и вновь испытывать ее на животных, на больших количествах животных, пока не будут получены доказательные результаты. Но кажущаяся близость победы заставила Хавкина изменить дотошности и терпению, которые он демонстративно до сих пор.

В результате на небольшом количестве морских свинок он показал, что ослабленный вибрион предотвращает развитие полномасштабного заболевания (не холеры, а той странной болезни морских свинок) — притом что какое-то количество морских свинок все же погибло. Результаты получились, мягко говоря, неубедительными. Но продолжить экспериментирование на морских свинках несшийся вскачь Хавкин посчитал излишним. Он сделал публичное объявление о полученных результатах и перешел к экспериментам на людях. Начав, естественно, с себя.

Нужно понимать, что в те времена не существовало требований к тому, как должны разрабатываться лекарства и вакцины, не было ни норм, ни особых ожиданий. Фактически время выхода новой разработки «в люди» зависело только от научной дотошности разработчика.

Восемнадцатого июля 1892 года Хавкин сделал себе подкожную инъекцию своей вакцины. Он отметил лишь незначительное покраснение в месте инъекции и кратковременный небольшой подъем температуры. Двадцать четвертого июля Эмиль Ру ввел

Хавкину «боевой» вариант вибриона. Реакция была более значительной, но к следующему дню все нормализовалось. Не развилось никакого заболевания — ни человеческой холеры, ни той странной болезни, которая убивала морских свинок. Тот же результат был получен еще на трех добровольцах (все — молодые выходцы из Российской империи).

Хавкин поспешил с победной реляцией к Мечникову и Пастеру. Те его радость не разделили.

Что именно доказал эксперимент Хавкина?

Что его жидкость, предположительно, безопасна. Собственно, все. Является ли эта жидкость вакциной, т.е. способна ли она предотвращать холеру, осталось неизвестным. Ведь холера передается не через кожу, а когда человек пьет зараженную воду!

По непонятной причине Хавкин не сделал самый очевидный, самый демонстративный шаг — не выпил стакан воды с холерным вибрионом. Это тоже ничего бы не доказало, но хотя бы было логичным, потому что имитировало бы реальный путь передачи заболевания...

Вот так Хавкин и оказался в конце июля 1892 года у разбитого корыта. Отец вакцин Пастер и первооткрыватель иммунитета Мечников буквально ничего не приняли в его работе — ни выбор микроорганизма, ни результаты опытов на животных, ни результаты опыта на человеке. С их точки зрения все, что сделал Хавкин, было фундаментально неправильно. Продолжать не имело смысла.

Если критика Пастера была чисто научной, «ничего личного», то критика Мечникова воспринималась Хавкиным гораздо тяжелее, именно как личное. Ведь именно Мечников «обнаружил» Хавкина в Одесском университете. Мечников снова и снова отмазывал его от обвинений в связях с народолюбцами (а Хавкин на самом деле был связан с народолюбцами, причем именно в те времена, когда те убили царя). Мечников спас Хавкина от суда, когда Хавкин во время еврейских погромов организовал боевой отряд еврейской самообороны и был схвачен полицией с оружием в руках. Мечников добился, чтобы исключенный из университета Хавкин был допущен к защите диссертации. Мечников поддержал Хавкина, когда, спасаясь от требований выкреститься, Хавкин уехал из Российской империи, устроил его ни много ни мало в Институт Пастера, а потом и продвинул на роль ассистента к Ру. Такой человек не стал бы столь разгромно критиковать, если бы работа действительно не требовала разгрома. Интересно, что Хавкин все эти два года использовал лабораторию Ру, реактивы, приборы, животных фактически для своих личных целей (пусть и в нерабочее время). Но ни Пастер, ни Мечников, ни даже сам Ру его за это не критиковали — только за ошибочность подхода, недоказанность результатов, преждевременность выводов. Не понимать, что корифеи правы, Хавкин не мог. Оттого и ощущал себя у разбитого корыта. Скорее по инерции Хавкин попросил у французских властей разрешить испытание на людях. Те отказали.

В Российской империи вскоре началась эпидемия холеры (та самая, от которой погиб Чайковский). Пастер и Ру написали совместное письмо русским властям с просьбой разрешить испытание вакцины Хавкина на 60 добровольцах. Отношения Пастера с русскими властями были великолепными (именно в России открылась первая за пределами Франции пастеровская станция), но в этой просьбе ему отказали.

В наши дни на это, скорее всего, история бы и закончилась. Но то были времена научного роман-

тизма, научного героизма. Были носимые на руках авторитеты, но столь же востребованы были и бунтовщики против этих авторитетов. В этой уже, казалось бы, закончившейся истории вдруг появился некто по имени Ханкин.

Периодически в Париж приезжали выходцы из России, которые, подавшись непоколебимому энтузиазму Хавкина, добровольно вызывались попробовать вакцину на себе. Они же приводили своих приятелей — с той же целью. Одним из таких пришлых приятелей оказался в 1893 году английский бактериолог Эрнест Ханкин (Ernest Hanbury Hankin, предтеча открытия бактериофагов). Именно Ханкин и оказался для вакцины счастливым «пропуском в жизнь».

Ханкин опубликовал сообщение о работе Хавкина в «Британском медицинском журнале» и переговорил с послом Великобритании во Франции, бывшим вице-королем Индии лордом Дюфференом (Frederick Dufferin). Уже через несколько месяцев Хавкин в Лондоне вел переговоры с министром по делам Индии. Договорились вот о чем: Хавкин получает право опробовать вакцину на людях в Индии (и на индийцах, и на живущих там британцах), вакцинация в Индии будет частным делом самого Хавкина и будет проводиться за его счет или за счет собранных им частных пожертвований, все вакцинируемые должны быть добровольцами.

В мае 1893 года, спустя почти год после того, как Хавкин был готов все бросить, он прибыл в Калькутту. И немедленно встретил дикое сопротивление со стороны медиков-британцев. Их аргументы были на удивление теми же: кишечное заболевание нельзя предотвратить подкожными инъекциями, эффективность вакцины не доказана ни на людях, ни даже на животных.

Но Хавкин тоже уже был в Калькутте, более того, он уже заведовал местной бактериологической лабораторией, так что именно эта лаборатория оказалась теперь тем островком посреди Индии, где к вакцине Хавкина относились хорошо.

До конца 1893 года Хавкин привил около 10 тысяч британских и индийских солдат. С солдатами было проще — они привыкли больше полагаться на решение своего офицера, чем на собственное мнение. Эпидемии холеры не было, поэтому вакцинация лишь доказала, что вакцина действительно безопасна.

В марте 1894 года сдался главный врач Калькутты Симпсон (в будущем горячий сторонник вакцины Хавкина). Он посчитал, что безопасность вакцины доказана, и предложил попробовать вакцину в одном из пригородов с постоянно существующей холерой. Потом присоединился еще один пригород, потом район в городе, потом весь город, а потом и другие города. В 1893–1895 гг. было вакцинировано 42 тысячи человек, все добровольно, все лично Хавкиным.

Независимый статистический анализ, проведенный тогда лондонскими специалистами, показал, что вакцинация действительно снизила заболеваемость холерой в тех районах страны, где она проводилась. Этот же анализ показал, что групповой эффект от вакцинации исчезал спустя несколько месяцев, но эффективность вакцинации можно было увеличить путем увеличения плотности вакцинирования (процента вакцинированных в местной общине). Более массовой вакцинацию, однако, сделать было невозможно: вакцина была живая, готовилась на месте, Хавкин ездил по Индии с обозом морских свинок. Британские власти в Индии пришли к выводу, что вакцинация Хавкина — это, в общем-то, скорая помощь. Ее стоит применять, когда нужно получить быстрый, пусть и преходящий эффект. Для надежной профилактики холеры нужны общегигиенические мероприятия, например очистка вод Ганга. Тем не менее Хавкин получил в свое распоряжение бактериологическую лабораторию в Бомбее (это связано с другой вакциной Хавкина, против чумы. Этой вакциной он боролся с эпидемией чумы именно в Бомбее). Лаборатория позже была преобразована в бактериологический институт (еще позже он был разделен на две организации, обе носят имя Хавкина — Haffkine Biopharmaceutical Corporation и The Haffkine Institute for Training, Research and Testing). Приготовлением вакцины стал заниматься целый штат сотрудников, а самой вакцинацией — практически все врачи Индии.

В 1897 году королева Виктория наградила Хавкина орденом Индийской империи. Листер (тот самый, который создал метод асептики и антисептики) называл Хавкина спасителем человечества. В 1898 году, во время очередной вспышки холеры в Российской империи, вакцину Хавкина начали использовать и на родине. В 1926–1927 гг. Хавкин приезжал в Одессу. Считается, что вакцина против холеры и вакцина против чумы спасли по крайней мере несколько десятков тысяч жизней в Индии. В связи со сложностью внедрения общесанитарных мер профилактики в Индии обе вакцины и по сей день остаются там основой борьбы с инфекциями.

Список литературы находится в редакции

Eduard Kanalosh ■

ПЕРЕГОРНУВ — І ЗНОВУ ЧИТАЄШ

ПЕРЕГОРНУВ — І ЗНОВУ ЧИТАЄШ

ПЕРЕГОРНУВ — І ЗНОВУ ЧИТАЄШ



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

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

АНЕСТЕЗИОЛОГИ ГЛАЗАМИ АКУШЕРА

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

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

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

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

ЗМІСТ



ДОВІДНИК ФАХІВЦЯ

Хронічна церебральна
венозна дисфункція:
погляд на проблему3



НОВИНИ

Віктор Ляшко
очолив Міністерство охорони
здоров'я України5

МОЗ погодило закупівлі ліків
за державний кошт
на 4,7 млрд грн9

Україна фіналізує е-систему
управління замовленням ліків9

Pfizer поставить в Україну додатково
ще 10 млн доз вакцини9

Чого очікують аптеки
від нового очільника МОЗ?9

У Верховній Раді зареєстрували
новий проєкт «Про лікарські засоби»:
що пропонують змінити?9

Отримання нової моделі імунізації
проти COVID-1917

Дослідження вказує на потенційну
роль пробіотиків у профілактиці
респіраторних інфекцій17



МЕДИЦИНА СЬОГОДНІ

Родинір (цефдинір) —
нові можливості антибіотикотерапії
неускладнених інфекцій шкіри
і м'яких тканин6



КЛІНІЧНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

Застосування етилметилгідроксипіридину
сукцинату (Лодиксем)
при хронічному панкреатиті10



ДІАГНОСТИКА

Лабораторные платформы
для определения адаптивного
Т-клеточного иммунного ответа
к вирусу SARS-CoV-212



ДАЙДЖЕСТ

Уявлення про захисний ефект
дієтичних добавок
проти COVID-1916

Регулярне споживання кофеїну
пов'язане зі зменшенням
обсягу мозку16

Вживання кофеїну перед фізичним
навантаженням допомагає
спалювати жир16

Дослідники визначають кандидатів
на лікарські засоби
на основі пробіотиків16



ІСТОРІЯ МЕДИЦИНИ

Храмовая медицина
Древней Греции18



ЩО НОВОГО У ДОСЛІДЖЕННЯХ

Физическая активность до болезни
и исходы COVID-19:
опубликованы результаты
исследования20

О парадоксе физической активности20

ХРОНІЧНА ЦЕРЕБРАЛЬНА ВЕНОЗНА ДИСФУНКЦІЯ: ПОГЛЯД НА ПРОБЛЕМУ

КОВАЛЕНКО О.Є.^{1,2}, ПРИТИКО Н.Г.^{2,3}

¹ Національний університет охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, м. Київ, Україна

² Державна наукова установа «Науково-практичний центр профілактичної та клінічної медицини»
Державного управління справами, м. Київ, Україна

³ Комунальне некомерційне підприємство «Консультативно-діагностичний центр» Святошинського району,
м. Київ, Україна

ВСТУП

Цереброваскулярні захворювання не втрачають своєї актуальності через високий рівень інвалідизації та смертності. Порівняно з інсультами, які є головною причиною стійкої непрацездатності, хронічні форми судинно-мозкової дисфункції становлять переважну частку від усієї цереброваскулярної патології, часто передують їм та поглиблюють свій перебіг після завершення гострих церебральних катастроф [1–3].

Хронічну ішемію мозку, яка викликає необоротні або частково оборотні зміни в речовині мозку, зазвичай пов'язують зі змінами в артеріальній судинній системі (артеріальна гіпертензія, атеросклероз, ураження артерій при ендокринних захворюваннях, васкуліти тощо). Існують також дані, що хронічна дисциркуляція в веноній ланці передувє артеріальній і розпочинається зі змін в вертебрально-базиллярному судинному басейні (ВББ) [3]. Веноний церебральний кровотік, який апіорі не може бути збалансованим у разі артеріальної дисциркуляції, потребує не меншої уваги спеціалістів та пацієнтів, оскільки об'єм відтікаючої крові має відповідати її притоку. Коли цей баланс порушується і це порушення прогресує, розвиваються необоротні зміни в інших структурах порожнини черепа — у першу чергу страждає головний мозок [2, 4, 5]. Це узгоджується з концепцією Монро — Келлі, оскільки черепна порожнина — це простір, який знаходиться в оточенні твердих кісткових структур і має сталий розмір [6]. Звісно, хронічні порушення церебральної венонної дисциркуляції можуть мати різні причини і різний ступінь вираженості, тому для позначення проблеми логічно застосовувати вже відомі терміни: «синдром хронічної церебральної венонної дисциркуляції» (СХЦВД) [7], «хронічна венонна церебральна недостатність» [8], нерідко можна зустріти й термін «венонна енцефалопатія» [8, 9], хоча щодо останнього, на наш погляд, можна й посперечатись. У зарубіжних країнах використовують поняття «синдром хронічної цереброспінальної венонної недостатності», «хронічна цереброспінальна венонна недостатність», що підкреслює щільний взаємозв'язок внутрішньочерепного та екстракраніального відділів венонного русла та роль позачерепних порушень у виникненні церебральної венонної дисфункції [10, 11].

Недостатню увагу клініцистів та науковців до проблеми хронічної венонної церебральної дисциркуляції можна пояснити труднощами верифікації діагнозу церебральної венонної дисфункції та стандартизації методик її вивчення. Одним із чинників, що ускладнюють встановлення діагнозу, є нечіткість скарг та об'єктивних

клінічних проявів і недооцінка їх під час візиту до лікаря. Хворим із цією патологією найчастіше встановлюється діагноз «дисциркуляторна енцефалопатія з цефалгічним синдромом», адже саме на головний біль скаржаться більшість хворих із СХЦВД. На сьогодні існують дані, що кожний п'ятий пацієнт, який звернувся зі скаргою на цефалгію, має патологію венонної системи [7]. Однак оцінка кількості та характеру звернень на прийомі невролога поліклініки за 2018 рік показала, що з усіх пацієнтів із цереброваскулярною патологією дещо більше половини становлять хворі із СХЦВД, або майже третину від усієї кількості хворих (33,8 %) [12]. Верифікація церебральної венонної дисгемії, окрім клінічної діагностики, досить неоднозначна, оскільки ступінь візуалізації внутрішньочерепного та позачерепного венонного кровотоку та трактування параметрів нерідко є суперечливими навіть серед спеціалістів, що потребувало їх уніфікації та додаткових досліджень [11]. СХЦВД, як доводить практичний досвід, зустрічається у людей з різним рівнем артеріального тиску, тому з'ясування взаємозв'язку цих патологічних проявів обґрунтовує подальші шляхи профілактики та патогенетичної терапії. Таким чином, подальше вивчення вищезазначених питань заслуговує на увагу й потребує аналізу інформації у вітчизняній і зарубіжній науковій літературі.

СУЧАСНІ УЯВЛЕННЯ ЩОДО ПРОБЛЕМИ ХРОНІЧНОЇ ЦЕРЕБРАЛЬНОЇ ВЕНОЗНОЇ ДИСФУНКЦІЇ

Огляд іноземної літератури показав, що більшість робіт із питань патології церебральної венонної системи присвячені гострим та структурним венонним розладам, а поняття «хронічна церебральна венонна недостатність», термінологічно прийняте у нас, у деяких країнах розглядається як хронічна венонна цереброспінальна недостатність, що підкреслює патогенетичний зв'язок порушень церебрального венонного кровотоку та позачерепних вен, що, на наш погляд, є логічним й обґрунтованим [10, 11, 13].

Разом із цим підкреслюється думка, що роль позачерепної венонної системи в патології центральної нервової системи та старіння в основному невідома [13]. Визнано, що порівняно з периферичною венонною та артеріальною системами складність, асиметрія та часто міжособистісна мінливість внутрішньої та позачерепної венонної системи роблять дослідження зв'язку між внутрішньочерепною та позачерепною патологією надзвичайно складним. Додаткові чинники можуть впливати на правильну оцінку структурних або гемодинамічних позачерепних венонних порушень, включаючи

чи зміни постуральної функції, серцевої функції, дихання, часті зміни діаметра просвіту, стану гідратації, гіповолемії та наявності сусідніх структур [2, 10–13 та ін.]. Деякі дослідження підкреслюють мінливість венонної системи у здорових людей та пов'язують її з чинниками серцево-судинного ризику, які раніше не бралися до уваги при тлумаченні позачерепних венонних аномалій, що свідчать про хронічну цереброспінальну венонну недостатність [13–16 та ін.].

Хронічна цереброспінальна венонна недостатність (ХЦСВН) — це судинний стан, що характеризується недостатньою прохідністю позачерепної венонної системи, що пов'язана з порушенням венонного дренажу мозку [10, 11].

Цікаво, що, на відміну від вітчизняної наукової літератури, у зарубіжних працях зазначено, що хронічна цереброспінальна венонна недостатність — це лише порівняно нещодавно запропонована судинна хвороба, й навіть спочатку була описана у хворих на розсіяний склероз (РС), тобто сама концепція ХЦСВН значною мірою була сформована саме при вивченні цього складного захворювання [17–19]. Немає сумніву, що причина розсіяного склерозу поки залишається не до кінця з'ясованою, але основним чинником визнається автоімунний. Також визнається поліфакторність — причетність інших чинників, включаючи генетичні, екологічні та інфекційні впливи. Низка досліджень обґрунтували гіпотезу, що позачерепна венонна непрхідність, яка називається хронічною цереброспінальною венонною недостатністю, може відігравати роль у патогенезі РС або багатьох супутніх клінічних проявах. Постулюється, що венонне звуження, що зачіпає одну або кілька яремних вен, і/або азиготна вена в грудях можуть бути причиною аномального кровотоку у венах, що дрениують головний та спинний мозок. Аномальний кровотік може ініціювати і/або підтримувати локальну запальну реакцію на гематоенцефалічному бар'єрі, що викликає патологічні зміни в роботі ЦНС. Саме взаємозв'язок венонної недостатності та РС, на що вказували результати клінічних досліджень, й призвели до концепції ХЦСВН [10, 17–19].

Гіпотеза щодо патогенетичного зв'язку між розсіяним склерозом та хронічною цереброспінальною венонною недостатністю свого часу викликала багато питань та надій на ефективність від спеціального лікування — перкутанної транслюмінальної ангіопластики; однак вони викликали багато дискусій та на практиці себе не виправдали [20–24 та ін.].

На нашу думку й за особистим практичним досвідом, хронічна церебральна венонна дисциркуляція є досить суттєвим коморбідним чинником, що сприяє ви-

никненню та поглиблює перебіг різних церебральних та цереброспінальних хвороб, у тому числі й РС, перетинаючись на певних ланках патогенезу.

Разом із цим визнання хронічної цереброспінальної венозної недостатності викликало значний інтерес до кращого розуміння ролі позачерепної венозної патології та варіантів її розвитку [10, 11, 13–15].

Патогенетичні процеси церебральної венозної недостатності досить переконливо пояснюються доктриною Монро — Келлі, що говорить наступне: 1) усі внутрішньочерепні об'ємні утворення укладені в ригідному кістковому просторі — порожнині черепа, і сумарний об'єм внутрішньочерепних компонентів (кров, ліквор і мозкова речовина) залишається постійним; 2) при появі додаткового об'ємного компонента (пухлина, гематома, набряк) або зміні об'єму будь-якого з перерахованих трьох сумарний об'єм повинен залишатися незмінним; 3) об'ємна рівновага між компонентами інтракраніальної системи забезпечує сталість тиску в порожнині черепа [9]. Виключенням є ранній період життя людини, коли всі структури черепа продовжують своє окостеніння, і у випадку порушень відтоку рідини (ліквору і венозної крові) піднімається внутрішньочерепний тиск, черепні шви і тім'ячко не закриваються вчасно і зі зростанням череп набуває збільшеного розміру та специфічної форми. Логічно, що порушення відтоку венозної крові з анатомічно сформованої порожнини черепа за будь-яких причин неминує викликати ті або інші патологічні зміни в інших складових цього об'єму, де ключовою мішенню є мозок, та відповідні клінічні й параклінічні прояви [4, 9].

Спорідненою за патогенезом, без сумніву, слід вважати ідіопатичну внутрішньочерепну гіпертензію (ІВЧГ) — нечасте порушення, яке характеризується підвищеним внутрішньочерепним тиском без радіологічних або лабораторних доказів внутрішньочерепної патології, за винятком порожнього турецького сідла, оболонки зорового нерва із заповнення просторами спинномозкової рідини та стенозу венозного синуса або колапсу вен [25].

Звертає на себе увагу факт, що, за даними дослідників, від ІВЧГ зазвичай страждають жінки з ожирінням. Захворюваність на ІВЧГ, як було зазначено, зростає зі зростанням поширеності ожиріння [25]. На нашу думку, це може бути розцінене як додатковий механічний чинник, що протидіє нормальному відтоку венозної крові з порожнини черепа, оскільки на відміну від артерій, де стінка пружна завдяки м'язовому шару, вени мають податливу структуру.

Серед скарг хворих на ІВЧГ постійний головний біль є найпоширенішим симптомом. Погіршення зору — серйозне ускладнення, яке пацієнти можуть не одразу розпізнати, що супроводжується атрофією зорових нервів та об'єктивно — набряком диска зорового нерва [25].

Також не викликає сумніву суттєва роль венозної дисфункції при формуванні мігрені [26, 27].

Якщо розглянути клінічно тяжкий ступінь СХЦВД (псевдотуморозний варіант перебігу) [7–9], то він логічно співзвучний ідіопатичній внутрішньочерепній (інтракраніальній) гіпертензії. На нашу думку, поняття «*ідіопатичний*» слід розу-

міти як «*поки що не з'ясований*» і замінити його на «*лікворовенозну ВЧГ*», оскільки венозна система головного мозку не тільки здійснює відтік венозної крові, але і регулює резорбцію ліквору через пахіонові грануляції й венозні синуси головного мозку. Відомо, що стан і функціонування венозної системи визначає внутрішньочерепний тиск і впливає на розвиток набряку мозку [2, 5, 9]. Отже, може, доцільно розглядати одну із ймовірних причин ІВЧГ — гіперпродукцію ліквору — як порушення резорбції через венозну недостатність?

Визнано конституційний та спадковий чинники в розвитку венозних дисгемій, як центральних, так і периферійних [7, 9, 13]. Однак, як показує досвід, вони часто асоціюються з підвищеною вагою тіла та ожирінням, що ще більш схиляє на користь визнання зв'язку з ІВЧГ, як було зазначено вище.

Отримано дані щодо ймовірного етіопатогенетичного зв'язку хронічної цереброспінальної венозної недостатності та хвороби Мен'єра, коли при обстеженні 182 пацієнтів за допомогою ультразвукового доплерівського дослідження, МР-венографії ХЦСВН діагностували у 175 (87,5 %) пацієнтів із хворобою Мен'єра. У здоровій когорті ХЦСВН спостерігалася лише у 12 % пацієнтів [28].

У світлі поняття хронічної цереброспінальної недостатності слід згадати специфічні клінічні прояви синдрому вертебрально-базиллярної недостатності — головний біль розпираючого характеру, частіше вранці і/або вночі, запаморочення та головокружіння, шум у голові, минулі порушення зору, вегетативні порушення. Як відомо, венозний компонент досить виразно «звучить» при цій патології. Окрім загальновизнаних причин цієї регіональної форми порушення церебрального кровообігу (артеріальна гіпертензія, атеросклероз), однією з основних причин, що викликають порушення кровообігу в вертебрально-базиллярному судинному басейні, особливо в осіб молодого віку, є патологічні дегенеративні та функціональні зміни в шийному відділі хребта, що й пояснює діагноз «спондилогенна вертебрально-базиллярна недостатність». Особливості анатомічного розташування хребтових артерій та венозної сітки навколо них, значна варіабельність їх напрямків та розгалужень, а також їх вегетативне забезпечення створюють передумови для порушень кровообігу в вертебрально-базиллярній системі, появи низки церебральних та вегетативних симптомів при їх ураженні. Раніше, ніж артеріальна дисфункція, виникають розлади саме у венозній ланці — порушення відтоку з вен, які супроводжують артерії ВББ, оскільки саме вони першими компресуються у разі негативного вертеброгенного екстравазального впливу, що клінічно проявляється тяжкістю та болем у голові вранці, пастозністю обличчя тощо [3, 29]. За думкою М.В. Верещагіна, «*недооцінка чинника екстравазальних компресій... є однією з поширених діагностичних помилок та причиною безуспішного медикаментозного лікування*» [29]. Тобто саме екстракраніальна редукція не тільки артеріального, але й венозного кровотоку є досить поширеною причиною порушень венозного відтоку з порожнини черепа, і поняття «хронічна венозна цереброспінальна недостатність» саме тут відображується в повному сенсі.

І взагалі, значення дисфункції саме венозного кровотоку у формуванні хронічних повільно прогресуючих ішемічних уражень головного мозку та соматичної патології не можна недооцінювати [2, 3, 13, 14 та ін.].

На велику увагу заслуговує й інша думка науковців, коли підвищення венозного кровонаповнення порожнини голови при певних умовах розглядають як компенсаторну реакцію. Отже, зазначено, що більшість гіпобаричних досліджень гіпоксії зосереджує увагу на доставці кисню і, відповідно, припливі церебральної артеріальної крові, а, на відміну від цього, венозний відтік вивчався мало. Проте об'єм крові, що надходить і залишає череп (~ 700 мл/хв), значно перевищує швидкість утворення спинномозкової рідини (0,35 мл/хв) та темпи утворення набряку, тому навіть незначні дисбаланси припливу та відтоку мають значний вплив на внутрішньочерепний тиск. Докази останніх досліджень показують, що відносна недостатність венозного відтоку є ранньою ланкою у патогенезі головного болю в умовах значної височини. Відмічено, що в багатьох пацієнтів у критичному середовищі розвивається гіпоксемія, подібна до гіперактивності. Виходячи з цього, автори припускають, що неможливість регулювати індуковане гіпоксемією збільшення кровотоку у мозку може бути недооціненим регулятивним механізмом внутрішньочерепного тиску [30–32].

Етіопатогенетичні аспекти СХЦВД

Серед етіологічних чинників СХЦВД виділяють порушення вегетативної регуляції судинного тону, які пов'язані із судинними захворюваннями (артеріальна гіпертензія, гіпотензія, атеросклероз, синдром вегетативно-судинної дистонії), черепно-мозковою травмою, впливом різних фізичних та хімічних чинників (гіпертермія та інсоляція, вживання нітратів, вазодилаторів, гормонів, інгібіторів карбоангідрази, алкоголю); механічні (гемодинамічні) чинники (хронічна правшлуночкова недостатність, хронічна легенево-серцева недостатність, інтракраніальні об'ємні утворення, стенозуючі венозні колектори, кістозно-зліпальний процес оболонок головного мозку, що викликає порушення прохідності піальних вен), вроджену або набуту недостатність венозних емісаріїв, компресію або порушення прохідності екстракраніальних венозних колекторів (яремних вен, вен середостіння, хребцевого венозного сплетення) [2, 7–9 та ін.]. Разом із цим чинниками ризику хронічної венозної церебральної дисфункції вважають ожиріння та тютюнопаління [14]. Якщо виключити як причини тяжкі структурні судинні аномалії, пухлини та серцево-легеневу недостатність, то серед усіх чинників, за нашими спостереженнями, найчастіше зустрічаються фізичне та психічне перевантаження та наслідки навіть нетяжкої черепно-мозкової травми [12]. Однак цікавить питання, як співвідноситься СХЦВД із різними рівнями артеріального тиску, оскільки і гіпо-, і гіпертонію, і ВСД багато авторів розглядають як причини СХЦВД. Стосовно такого чинника, як внутрішньочерепна гіпертензія, що розглядається в клінічних класифікаціях, то в цьому випадку питання суперечливе: чи ВЧГ є первинною, чи порушення венозного відтоку по екстравазальних венах сприяє ВЧГ. Імовірно, як зазначалось

нами вище, це взаємозалежні процеси, при яких лише можна говорити про переважання тієї чи іншої складової.

Значимим також вважається сімейний «венозний» анамнез, коли у пацієнтів поряд з порушенням венозного відтоку з порожнини черепа зазвичай відзначається кілька типових проявів конституціональної венозної недостатності — варикоз і флеботромбоз нижніх кінцівок, геморої, варикоцеле. Часто провокуючим чинником є вагітність [7, 9–11 та ін.].

А як пояснити досить поширену наявність ознак СХЦВД за відсутності вищезазначених фізіологічних провокаційних чинників і тим більше тяжких соматичних причин, оскільки клінічні прояви патології в медичній практиці зустрічаються досить часто? Ймовірно, на стан венозного відтоку може впливати (або викликатись ним, залежати від нього), формуючи порочні кола, різний рівень артеріального тиску, що викликає потребу у вивченні цього питання.

Оскільки розуміння патогенезу венозних порушень та ймовірних чинників, що впливають на ланки патогенезу змін артеріального тиску, є неможливим без фундаментальних знань, вкрай необхідно згадати анатомо-фізіологічні особливості церебрального кровотоку, зокрема венозної його ланки.

Анатомо-фізіологічні особливості венозної системи

Унікальність церебрального венозного кровопостачання та його взаємозв'язки з артеріальним руслом давно цікавили дослідників та клініцистів. Отже, відомо, що венозне русло головного мозку поділяється на сітки поверхневих та глибоких судин, а також систему дуральних синусів. Вважається, що поверхневі вени відводять кров, яка містить продукти обміну сірої та білої речовин і півкуль головного мозку, а по глибоких венах кров відтікає від підкіркових утворень. Системи поверхневих та глибоких вен відрізняються рівнем варіативності своєї будови. На відміну від глибоких система поверхневих вен, з вельми мінливою анатомією, забезпечує дренажування в системі сагітального, поперечних, сигмоподібних і кавернозних синусів. Найбільш постійними за будовою є вени Тролляра, Ляббе і бічної щілини мозку (сильвієва). До глибокої венозної системи належать великі вени (Галена, Розенталя, внутрішні, таламостріарні тощо), що відводять кров від утворень середньої лінії мозку в напрямку прямого синуса. Система венозних синусів забезпечує відведення венозної крові за межі порожнини черепа по системі парних яремних вен [5, 33–36 та ін.].

Не викликає сумніву, що важливе значення щодо якості внутрішньочерепного венозного кровотоку має стан кровообігу мозкових оболонок, анатомія яких має свої особливості та є важливою ланкою компенсації церебральної гемоциркуляції. На відміну від внутрішньомозкових та радіальних вен, які в звичайних умовах відводять продукти життєдіяльності з усієї товщі сірої та білої речовини мозку і підіймаються на його поверхню, де артерії й вени йдуть паралельно одна одній, артерії та вени м'якої мозкової оболонки часто йдуть в абсолютно протилежних напрямках [4, 5, 33, 34].

Ще багато років тому було доведено, що саме існування багатьох анастомозів як у венозній системі головного мозку, так і його оболонках дає можливість забезпе-

чення певної сталості руху венозної крові за відсутності можливості відтоку її у якомусь певному напрямку. Щільна венозна сітка, розташована у м'якій оболонці, поєднує велику кількість анастомозів різного діаметра, причому діаметр анастомозу може бути значним. Водночас у корі та білій речовині великі анастомози зустрічаються порівняно рідше, і взаємодія сіток білої та сірої речовини, а також венозної сітки останньої із системою глибоких вен відбувається головним чином завдяки капілярному руслу та анастомозам прекапілярного розміру. Відомо також, що особливістю анатомічних шляхів, які відводять продукти обміну речовин від мозкової речовини, є те, що венозна кров з одних і тих самих звивин може відтікати у двох або навіть трьох різних напрямках. Так, наприклад, у нормальних умовах від двох третин центральних звивин кров відтікає у верхній повздожний синус, а від нижньої третини — у середню мозкову вену [33, 34, 36].

Унікальною особливістю церебрального венозного кровотоку також є різноманітність структур, за якими рухається венозна кров. Хоча венозні синуси черепа є безпосереднім продовженням вен мозку, вони радикально відрізняються за своєю будовою. На відміну від тонких еластичних стінок церебральних вен, завдяки чому просвіт може змінюватись під впливом різних чинників, стінки венозних синусів надзвичайно щільні. Ригідна структура мозкових синусів має велике фізіологічне значення, оскільки забезпечує вільне проходження крові по них. Так само, як і вени, синуси утворюють велику кількість варіацій, особливо

це стосується розміру просвіту синуса. Описані випадки, коли просвіт синусів був зовсім незначний або навіть відсутній верхній поздовжній синус. Верхній поздовжній синус, відхиляючись праворуч чи ліворуч, впадає в задню частину поперечного синуса. Найчастіше місцем впадіння його є правий поперечний синус, причому до лівого відходить невеликий канал. Поперечні синуси, які є на тій чи іншій стороні продовженням поздовжнього синуса, збирають майже всю кров черепної порожнини завдяки тому, що в них безпосередньо або через інші синуси зливається кров з усіх інших венозних синусів [4, 5, 33, 34, 36].

Згідно зі спостереженнями науковців, прямий синус частіше впадає в лівий поперечний синус, ніж у правий. Тобто лівий поперечний синус є продовженням прямого синуса, тоді як відповідний синус правої сторони являє собою безпосереднє продовження верхнього поздовжнього синуса [33].

З огляду на деякі протиріччя щодо визначених анатомічних особливостей розташування синусів цікавим, на наш погляд, є питання, чи існує залежність між розташуванням синусів та функціональною домінантністю півкуль головного мозку людини.

Серед венозних синусів твердої мозкової оболонки печеристий (кавернозний) венозний синус суттєво відрізняється від інших синусів за анатомо-фізіологічними характеристиками. Унікальна особливість полягає в тому, що в порожнині синуса проходить внутрішня сонна артерія (ВСА) з оточуючими її періартеріальними нервовими сплетеннями,

у її стінках розташовані III, IV, VI, 1-ша і 2-га гілки V пари черепно-мозкових нервів. Крім того, до внутрішньої стінки кавернозного синуса прилягають гіпофіз і зовнішні стінки основної пазухи. Особливе значення має відношення власне венозної пазухи і ВСА. Безпосередньо венозний синус не здатний до зміни ширини просвіту, оскільки обмежений щільною кавернозною капсулою, тому пульсове збільшення об'єму ВСА можливе тільки за рахунок об'єму кавернозної пазухи. Вимкнення внутрішньосинусової частини ВСА припиняє пульсацію венозної крові всередині синуса і викликає уповільнення венозного кровотоку в порожнині черепа. Інтимний контакт з головним артеріальним стовбуром, що живить головний мозок, гіпофіз, органи чуття, з печеристим нервовим сплетенням, насиченість синуса нервовими рецепторами і уповільнений потік крові говорять про те, що кавернозний синус не тільки виконує роль колектора, а й є внутрішньочерепною рефлексогенною зоною, яка регулює кровообіг у головному мозку і органах чуття. Отже, печериста пазуха, як потужна рефлексогенна зона, бере участь у регуляції артеріального мозкового кровообігу, а також активно діє на внутрішньочерепний венозний кровообіг, тому її називають «венозним серцем» мозку [5, 33–36 та ін.].

Серед шляхів венозного відтоку з порожнини черепа очевидною специфічністю й надзвичайною уразливістю характеризується хребтова венозна сітка, що розташована навколо хребтових артерій в рухомому кістковому каналі, утвореному отворами в поперечних відділах хребців

C2–C6. Дегенеративні зміни в шийному відділі хребта слід вважати досить вагомим і поширеним чинником редукції не тільки артеріального, але й першочергово венозного кровотоку в ВББ [2, 29]. Таким чином, анатомо-фізіологічні особливості гемоциркуляції головного мозку та структур голови обґрунтовують розуміння патофізіології порушень гемодинамічного балансу, а також їх профілактики та лікування [2, 4, 5, 33–35 та ін.].

Визначено, що якщо тиск у венозній системі підвищується тільки на декілька міліметрів, то об'єм крові у венах збільшується у 2–3 рази, а при підвищенні тиску на 10 мм рт.ст. об'єм венозної системи зростає аж у 6 разів [35]. Цікаво, який фізіологічний механізм є відповідальним за цей феномен і як слід оцінити роль останнього — як компенсаторну або як патологічну реакцію організму?

Таким чином, унікальність анатомічних та фізіологічних особливостей краніо-церебрального венозного забезпечення обґрунтовує певну специфічність клінічних проявів, їх додаткової об'єктивізації та медичної допомоги, про що йтиметься в наступній публікації.

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

Список літератури
знаходиться в редакції ■

НОВИНИ

НОВИНИ

НОВИНИ

НОВИНИ

НОВИНИ



ВІКТОР ЛЯШКО ОЧОЛИВ МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ

20 травня Верховна Рада України підтримала призначення **Віктора Ляшка** на посаду міністра охорони здоров'я. Рішення про призначення підтримали 262 народних депутати. Після рішення Верховної Ради новий міністр склав присягу та був представлений колективу міністерства за участю члена Кабінету Міністрів Олега Немчінова.

«Відсьогодні продовжую свою роботу в Міністерстві охорони здоров'я у статусі очільника. Для мене це в першу чергу відповідальність. Вже найближчим часом я представлю команду заступників, але запевняю, що це будуть люди, які поділяють мої принципи в роботі: працюють відповідально, прозоро і ставлять перед собою високі цілі.

Вважаю усіх нас єдиною командою і буду намагатися сприяти максимальній реалізації вашого потенціалу», — зазначив міністр у своєму виступі перед колективом.

Віктор Ляшко зазначив, що ставить перед собою амбітні цілі до кінця 2021 року вакцинувати від COVID-19 усіх, хто цього бажає.

«Запевняю, що кожна гривня від платників податків буде використана відповідально та з максимальною користю для пацієнта. Люди повинні бути впевнені, що їм нададуть фахову медичну допомогу, а лікарі — що держава гарантує зростання

заробітної плати», — наголосив у своєму виступі міністр охорони здоров'я.

Віктор Ляшко народився 24 квітня 1980 року в с. Осова Дубровицького району Рівненської області.

Лікар, закінчив Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця у 2003 році. У 2015 році закінчив заочну форму навчання в Національній академії державного управління при Президентові України (факультет «Державне управління у галузі охорони здоров'я»). Здобув кваліфікацію магістра державного управління у сфері охорони здоров'я.

Післядипломна освіта:

➔ 2017 р. — Барселонський курс ВООЗ з посилення систем охорони здоров'я для покращення контролю та лікування туберкульозу.

➔ 2016 р. — слухач курсу тематичного удосконалення «Сучасні аспекти громадського здоров'я», який організу-

вав Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця у співпраці з Каліфорнійським університетом (м. Сан-Франциско).

➔ 2014 р. — Bureau Veritas, отримав сертифікат внутрішнього аудитора: Food Safety System Certification 22000 of Food Safety Management System, acknowledged by GFSI (based on ISO 22000:2005, ISO/TS 22002-1:2009 and ISO 19011:2011 Standards).

➔ Успішно завершив навчання в літній школі «Управління в трансформованій системі охорони здоров'я» (18–22.06.2014) та у двох зимових школах «Громадське здоров'я в Україні» (18–23.01.2016 та 30.01–04.02.2017) з отриманням сертифікатів за підписом міністра охорони здоров'я.

Професійна діяльність:

➔ Із 2003 по 2010 рік працював у системі державної санітарно-епідеміоло-

гічної служби Київської області, із 2010 по 2013 рік пройшов шлях від головного спеціаліста МОЗ України до директора департаменту Держсанепідслужби України.

➔ Із 2013 по лютий 2014 року очолював Державну установу «Київський обласний лабораторний центр Держсанепідслужби України».

➔ Із 2014 року по лютий 2018 року — голова громадської організації «Інфекційний контроль в Україні». За цей час організація реалізувала грантовий проект «Розробка та впровадження оптимальної моделі амбулаторного лікування хворих на туберкульоз та їх соціального супроводу як ефективний спосіб покращення результатів лікування туберкульозу в Україні».

➔ Із 2015 року по лютий 2018 року — консультант з питань громадського здоров'я Проекту USAID «Реформа ВІЛ-послуг в дії».

➔ Із лютого 2018 року по липень 2019 року працював на посаді першого заступника генерального директора Центру громадського здоров'я МОЗ України.

Громадська діяльність:

➔ Експерт з питань громадського здоров'я в Реанімаційному пакеті реформ у 2014–2016 роках. ■

РОДИНІР (ЦЕФДИНІР) — НОВІ МОЖЛИВОСТІ АНТИБІОТИКОТЕРАПІЇ НЕУСКЛАДНЕНИХ ІНФЕКЦІЙ ШКІРИ І М'ЯКИХ ТКАНИН

Інфекційні ураження шкіри, найчастіше викликані проникненням піококів (стафіло- і стрептококів), були виділені в групу інфекційних дерматозів французьким вченим Н. Leloir у 1891 р. під назвою «піодерміти» (*pyon* — гній; *derma* — шкіра). Згодом почав застосовуватися термін «піодермії». У багатьох країнах піодермії належать до гетерогенної групи інфекцій шкіри і м'яких тканин — ІШМТ (*skin and soft-tissue infections — SSTIs*), що включає, крім інфекцій шкіри і її придаткових утворень, інфекції підшкірно-жирової клітковини і тканин, що лежать нижче [1].

Згідно з даними епідеміологічних досліджень, піодермії посідають 1-ше місце серед усіх дерматозів, їх частка становить від 17 до 60 % [1]. Це інфекція, що зустрічається найчастіше як в амбулаторних, так і в стаціонарних хворих [2]. На частку госпіталізацій із приводу піодермій у США припадає 10 % від усіх інфекцій, при цьому фіксується до 14,2 млн амбулаторних відвідувань на рік [3].

Піодермії відрізняються різноманітністю клінічних проявів, схильністю до рецидиву, хронізації і торпідного перебігу. Інфекційний процес при піодерміях у низці випадків не обмежується лише місцевим ефектом — розвитком локального запалення, а може призводити до серйозних наслідків, наприклад до синдрому стафілококового й стрептококового токсичного шоку, або виникнення захворювань, що перебігають без запальних явищ (точковий кератолісис) [4].

До інших поширених ІШМТ, у патогенезі яких беруть участь піококи, належить акне (вугри, вугрова хвороба) — хронічний дерматоз, що проявляється утворенням комедонів, запальних папул, пустул і вузлів. За статистикою, від нього страждає до 80 % населення віком від 12 до 25 років і приблизно 30 % осіб, старших за 25 років [8]. У частини пацієнтів захворювання набуває хронічного рецидивуючого характеру, в окремих випадках — з формуванням до 30–40 років пізніх акне (*acne tarda*). Як активна фаза шкірного процесу, так і косметично значимий постеруптивний перехід у рубцювання можуть супроводжуватися значними психологічними навантаженнями й знижувати якість життя хворих на акне [9].

З огляду на це важливе місце в лікуванні ІШМТ відводиться етіопатогенетичному лікуванню, основним і єдиним методом якого є застосування антибактеріальних препаратів [4, 5].

Етіологія і патогенез ІШМТ

Для розвитку ІШМТ необхідне поєднання трьох таких чинників: патоген і його вірулентність, стан макроорганізму, а також різноманітні ендегенні й екзогенні сприяючі фактори, що знижують бар'єрну й захисну функції шкіри. При цьому при піодерміях запалення служить наслідком, а при акне — умовою виникнення інфекційного ураження шкіри.

Провідна роль у виникненні ІШМТ належить стафілококам і стрептококам. Морфологічно стафілококи являють собою коки, що є факультативними анаеробами, які не утворюють капсул і спор. Серед усіх стафілококів головну роль у розвитку піодермій і акне відіграє золотистий стафілокок — *Staphylococcus aureus* (56,8 %) [6]. Це пояснюється низкою властивостей, що визначають його високу патогенність. Найбільш значимою є здатність коагулювати, завдяки чому відбувається рання блокада лімфатичних су-

дин, що призводить до обмеження поширення інфекції, а клінічно проявляється появою інфільтративно-некротичного й нагнійного запалення. Також золотистий стафілокок продукує гіалуронідазу (фактор поширення, що сприяє проникненню мікроорганізмів у тканини), фібринолізин, ДНКазу, пластівцевоютворючий фактор [6, 7].

Стрептококи морфологічно являють собою коки, розташовані ланцюжком, вони не утворюють спор, більшість з них — аероби. Найбільше значення щодо розвитку піодермій має β-гемолітичний стрептокок. Його патогенність обумовлена клітинними речовинами (гіалуроновою кислотою, що має антифагоцитарні властивості, і субстанцією М), а також позаклітинними токсинами — стрептолізином, стрептокіназою, еритрогенними токсинами А і В, О-токсинами. Вплив даних токсинів різко підвищує проникність судинної стінки й сприяє виходу плазми в міжтканинний простір, що, у свою чергу, призводить до утворення набряку, а далі — пухирів, наповнених серозним ексудатом [6, 7].

Другою умовою розвитку ІШМТ є реактивність макроорганізму, спроможність його адаптивних і регуляторних систем, порушення в яких можуть бути обумовлені перенесеними в преморбідний період соматичними захворюваннями або бути результатом хронічного соматичного захворювання. Особливе значення мають метаболічний синдром, цукровий діабет, недостатня активність гіпофізарно-надниркової системи, щитоподібної, статевих залоз, а також вогнища хронічних інфекцій у різних органах: пародонтоз, карієс, гінгівіт, тонзиліт, фарингіт, інфекції урогенітального тракту, дисбактеріоз, кишкові інтоксикації, що знижують антибактеріальну резистентність організму й сприяють розвитку специфічної сенсибілізації [11].

Крім того, у розвитку ІШМТ доведена роль періодичного носійства *Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus pyogenes* *vax. aureus*, що відзначене в 60 % здорового населення на шкірі й слизових оболонках [7]. Істотну роль у хронізації процесу відіграють порушення в центральній і вегетативній нервових системах, стреси, емоційне або фізичне перенапруження, що призводять до виснаження резервних можливостей організму і знижують захисні властивості [5].

Третім фактором у розвитку первинних ІШМТ є несприятливий вплив навколишнього середовища, що реалізується через порушення цілісності жиро-рогового шару й олузнення поверхні шкіри, що сприяє розмноженню мікробів і створює «вхідні ворота» для проникнення інфекції. До основних несприятливих зовнішніх факторів належать перегрівання з підвищенням потовиділення або тривале охолодження, що сприяє порушенню мікроциркуляції і зниженню пото- і сало-

відділення, підвищена вологість, що призводить до мацерації шкіри, підвищене забруднення, у тому числі професійними факторами (маслами, цементом, вугільним пилом), що викликає мікротравматизацію шкіри [5, 7].

Класифікація і клінічна картина неускладнених ІШМТ

Товариство інфекціоністів США пропонує класифікувати ІШМТ на поверхневі й глибокі, гострі й хронічні, з некрозом або без некрозу [12]. У класифікації FDA виділяють інфекції без некрозу (імпетиго, фурункули й карбункули), а також інфекції з некрозом (піоміозит, некротизуючий фасцит, клостридіальний міонекроз, гангрена Фурньє) і ускладнені інфекції шкіри і м'яких тканин (бешиха, целюліт, хірургічні інфекції, абсцеси шкіри) [13]. У вітчизняній дерматології традиційно виділяють стафіло- і стрептодермії [14].

Стафілококові піодермії зазвичай пов'язані з придатками шкіри (волоссями, фолікулами, апокринними залозами). Для них характерне утворення глибокої пустули, у центрі якої формується порожнина, заповнена гнійним ексудатом. По периферії розташовується зона еритематозно-набряклої запаленої шкіри. Нагнійний процес закінчується формуванням рубця. До них належать поверхневі форми — остіофолікуліт, фолікуліт, вульгарний сикоз, вугри звичайні (акне), епідемічна пухирчатка новонароджених, і глибокі форми — фурункул, карбункул і гідраденіт [5, 15].

Стрептококові піодермії частіше розвиваються на гладкій шкірі, навколо природних отворів (порожнини рота, носа) і починаються з утворення фліктени — поверхнево розташованого міхура з млявою складчастою покривною, усередині якого міститься серозно-гнійний вміст. Тонкі стінки фліктени швидко розриваються, і вміст виливається на поверхню шкіри, зсихаючись у медово-жовті шаруваті скоринки. Процес схильний до поширення по периферії в результаті аутоінокуляції. Основними формами стрептодермії є імпетиго стрептококове, інтритригінозна стрептодермія, бешиха, целюліт і ектима (стрептодермія виразкова).

Від стафілодермії частіше страждають чоловіки, від стрептодермії — жінки й діти [1, 4].

З практичної точки зору піодермії поділяють на три основні групи: первинні, вторинні й некротичні. Первинні піодермії у переважній більшості викликані *S. aureus* і піогенними β-гемолітичними стрептококами (переважно групи А), розвиваються на незмінній шкірі (фолікуліт, імпетиго, бешихове запалення). Вторинні піодермії розвиваються на тлі пошкодження шкіри або супутньої соматичної патології (наприклад, пролежні, діабетична виразка стопи, інфекції після укусів тварин, післяопераційні ранові й посттравматичні інфекції), а також на тлі

дерматозів, що супроводжуються свербінням і розчухами (алергічний дерматит, псоріаз, короста тощо). До некротичної інфекції, що є найбільш тяжкою формою ІШМТ, належить целюліт полімікробної етіології — синергічний целюліт, некротизуючий фасцит, міонекроз [16].

Також прийнятий поділ ІШМТ на неускладнені й ускладнені інфекції шкіри і м'яких тканин. Неускладненими інфекціями 1-го рівня (шкіра) є фурункул, фурункульоз, бешиха, вульгарні вугри (акне), 2-го рівня (шкіра й підшкірна клітковина) — карбункул, гідраденіт, целюліт. До ускладнених ІШМТ належать некротизуючі захворювання шкіри й підшкірної клітковини 2–4-го рівня з ураженням підшкірної клітковини, поверхневих фасцій, м'язів і глибоких фасціальних структур [17].

Діагностика і вибір системної антибактеріальної терапії ІШМТ

Діагностика ІШМТ включає фізикальне обстеження з виявленням об'єктивних клінічних проявів піодермій. При тяжкому перебігу й поширених ураженнях шкіри рекомендується проведення загального (клінічного) розгорнутого аналізу крові, що дозволяє виявити лейкоцитоз, збільшення швидкості осідання еритроцитів, підвищення вмісту нейтрофілів. З метою виявлення цукрового діабету й порушень вуглеводного обміну, що сприяють розвитку піодермій і їх тяжкому перебігу, рекомендується дослідження рівня глюкози в крові. Також необхідне проведення мікробіологічного (культурального) дослідження виділень висипних елементів шкіри на чутливість до антибактеріальних і протигрибкових препаратів.

Крім того, при хронічному перебігу піодермії для виключення супутньої патології і визначення необхідного обсягу діагностичних і лікувальних заходів залежно від виявленої патології необхідна консультація лікаря-терапевта й лікаря-ендокринолога [15].

Терапія хворих з бактеріальними інфекціями шкіри повинна бути комплексною (етіотропною і патогенетичною) і має проводитися після ретельного анамнестичного, клінічного й лабораторного обстеження хворого. Основним і єдиним методом етіотропного лікування хворих з ІШМТ є застосування антибіотиків. При гострих поверхневих непоширених процесах (імпетиго, фолікуліт, пароніхія) терапія може бути обмежена місцевим застосуванням антибіотиків і антисептиків. У всіх інших випадках потрібне проведення системної антибактеріальної терапії.

Показаннями до призначення системної антибіотикотерапії є [4]: глибокі форми піодермій — фурункули (особливо з локалізацією на обличчі й шиї), карбункул, гідраденіт, бешихове запалення, целюліт; стійке акне; наявність симптомів загальної інтоксикації у вигляді лихоманки, головного болю, слабкості, а також розвитку регіонарних ускладнень (лімфаденіт, лімфангіт); поширений процес; тривалий хронічний рецидивуючий перебіг.

Перед призначенням антибактеріального препарату бажано проводити посів гною з визначенням чутливості виділено-

го мікроорганізму до різних антибіотиків і за результатами дослідження призначати відповідний препарат. Однак це не завжди можна здійснити, особливо при загрозі або розвитку ускладнень інфекції.

Як показує аналіз сучасної літератури, сьогодні найбільш часто в лікуванні бактеріальних інфекцій шкіри використовуються такі групи антибіотиків:

1. β -лактами:
 - а) природний пеніцилін, його дюрантні форми й напівсинтетичні пеніциліни;
 - б) цефалоспорины (I–IV покоління).
2. Макроліди.
3. Тетрацикліни.
4. Фторхінолони [4].

Тетрацикліни, аміноглікозиди в даний час використовуються значно рідше. Це пов'язано з великою кількістю резистентних штамів мікроорганізмів до цих антибіотиків (з чого випливає їх низька терапевтична активність), а також з наявністю тяжких побічних ефектів. Слід пам'ятати, що тетрацикліни протипоказані при вагітності, дітям і пацієнтам з печінковою недостатністю.

Фторхінолони призначаються в основному при лікуванні захворювань, що передаються статевим шляхом, через високу чутливість до них збудників урогенітальних інфекцій, а при піодерміях використовуються тільки при неефективності інших груп антибіотиків. Однак при захворюваннях центральної нервової системи, у вагітних, а також у педіатрії діапазон їх застосування обмежений: вони призначаються в основному за життєвими показаннями. Необхідно також не забувати і про фотосенсибілізуючий ефект фторхінолонів, і про пов'язані з цим запобіжні заходи, особливо навесні та влітку [18].

Останніми роками пеніцилін і його дюрантні препарати рідко застосовуються в терапії ІШМТ, тому що переважна кількість штамів піококів набули здатності продукувати пеніциліназу, що пригнічує антибактеріальну активність пеніциліну. Крім того, пеніцилін і його дюрантні препарати належать до препаратів, що мають високу частоту алергічних реакцій.

З огляду на це в даний час у терапії неускладнених інфекцій шкіри й підшкірної клітковини застосовуються цефалоспорины — клас β -лактамних антибіотиків, в основі хімічної структури яких лежить 7-аміноцефалоспоринова кислота. Основними особливостями цефалоспоринов порівняно з пеніцилінами є їх висока резистентність щодо β -лактамаз. Цефалоспорины проявляють бактерицидну дію. Механізм цієї дії пов'язаний з пошкодженням клітинної мембрани бактерій (пригнічення синтезу пептидогліканового шару), що перебувають у стадії розмноження, і вивільненням автолітичних ферментів, що призводить до їх загибелі [19].

Цефдинір (Родинір) — нове розв'язання проблеми лікування ІШМТ

Пероральні форми цефалоспоринов дозволяють розширити можливості антибактеріальної терапії в амбулаторних умовах.

Арсенал пероральних цефалоспоринов III покоління на нашому фармацевтичному ринку недавно поповнився препаратом цефдиніру Родинір (World Medicine). Слід відзначити, що цефдинір вже давно застосовується у світовій клінічній практиці.

З 1991 року цефдинір широко застосовується в США, а з вересня 2020 року в нашій країні з'явився препарат з діючою речовиною цефдинір (Родинір). Безсумнівно, впровадження Родиніру в клінічну практику розширює можливості лікування інфекцій шкіри і м'яких тканин. Не випадково експерти Американського товариства інфекційних захворювань рекомендують застосування цефдиніру

для лікування неускладнених інфекцій шкіри і м'яких тканин. Він є препаратом першої лінії в терапії гідраденіту й фурункулозу [12] поряд з нафциліном, оксациліном і офлоксацином.

Діючою речовиною препарату Родинір є цефдинір — напівсинтетичний цефалоспориновий антибіотик широкого спектра дії III покоління для прийому всередину. Як і інші антибіотики групи цефалоспоринов, цефдинір має бактерицидну дію відносно чутливих мікроорганізмів завдяки пригніченню синтезу пептидоглікану клітинної стінки бактерій шляхом порушення кінцевого етапу трансамінування, необхідного для утворення поперечних зв'язків.

В одному з досліджень [26] було показано, що серед усіх пероральних цефалоспоринов найбільш активним агентом щодо *Staphylococcus aureus* (включно зі

штамами, які продукують бета-лактамази) є цефдинір. Його активність у 4 рази вища, ніж активність цефпрозилу, і в 16 разів вища за активність цефалексину [27].

Крім того, спектр дії цефдиніру включає [20, 21]:

1) аеробні грампозитивні мікроорганізми: *Streptococcus pneumoniae* (тільки штами, чутливі до пеніциліну); *Streptococcus pyogenes*;

2) аеробні грамнегативні мікроорганізми: *Haemophilus influenzae* (включно зі штамами, які продукують бета-лактамази); *Haemophilus parainfluenzae* (включно зі штамами, які продукують бета-лактамази); *Moraxella catarrhalis* (включно зі штамами, які продукують бета-лактамази);

3) аеробні грампозитивні мікроорганізми: *Staphylococcus epidermidis*; *Streptococcus agalactiae*; *Streptococcus* групи *viridans*;

4) аеробні грамнегативні мікроорганізми: *Citrobacter diversus*; *Escherichia coli*; *Klebsiella pneumoniae*; *Proteus mirabilis*.

Цефдинір — це цефалоспорин третього покоління з широким спектром антибактеріальної активності, що охоплює патогенні мікроорганізми, які зазвичай є причиною інфекцій шкіри. Результати багатьох досліджень, опублікованих з 1995 року, показують, що цефдинір має добру активність щодо сприйнятливих до пеніциліну штамів *Streptococcus pneumoniae*, *S. pyogenes* і метицилін-чутливого *Staphylococcus aureus*, включно з продуцентами β -лактамази [28].

Цефдинір є одним з небагатьох пероральних цефалоспоринов третього покоління, які проявляють успішну активність щодо внутрішньолікарняних грампозитивних патогенів.

РОДИНІР

300
мг

№10

cefdinir

ОСОБЛИВА
ФОРМУЛА

Нові можливості антибіотикотерапії¹



- ▶ Активний проти основних збудників ІШМТ* — *S. aureus* і *Str. pyogenes*.
- ▶ Стійкий до дії багатьох бета-лактамаз, які продукуються грам (+) і грам (-) бактеріями.
- ▶ Зручний в застосуванні.
- ▶ Концентрація не залежить від прийому їжі.

РОДИНІР може бути використаний не тільки як стартовий антибіотик при лікуванні ІШМТ, але і як компонент ступінчастої терапії, яка була розпочата парентеральними цефалоспорином III покоління (цефтріаксон).

РОДИНІР. Склад: 1 капсула містить цефдинір 300 мг. Показання: Лікування інфекцій легкого та середнього ступеня тяжкості, зумовлених чутливими мікроорганізмами. Протипоказання: Підвищена чутливість до цефдиніру, інших цефалоспоринов та до інших компонентів лікарського засобу. Застосування у період вагітності або годування груддю. Адекватна та добре контрольована досліджень застосування цефдиніру вагітним жінкам не проводилося. Дані про вплив застосування цефдиніру на пологи відсутні. Тому лікарський засіб не застосовувати у період вагітності та годування груддю. Побічні реакції. Під час клінічних досліджень найбільш часто виявлялися діарея, вагітальний кандидоз, нудота, головний біль, абдомінальний біль, запід. Категорія відпуску. За рецептом. Виробник. Фармлайн Сінк. Ім. Тірк. А.Ш. Туреччина. Заливка. РОТАФАРМ ГІАЧІЯЯ ЛТД. ШП, Туреччина. ПІП №14/17831/01/01, зареєстровано в Національному реєстрі лікарських засобів України від 17.12.2019 р. Інформація надана скорочено. З повною інформацією про препарат можна ознайомитися в інструкції для медичного застосування препарату. Інформація для медичних та фармацевтичних працівників, а також для розповсюдження в рамках спеціалізованих засобів з медичної тематики. Інформація про рецептурний лікарський засіб для професійної діяльності спеціалістів у галузі інфекційних захворювань. Платформа та інформація щодо фармакологічного засобу: +38 097 693 71 18 / Anticorona@ukr.net.ua

¹ Родинір (цефдинір) — нові можливості антибіотикотерапії неускладнених інфекцій шкіри і м'яких тканин // Новини медицини та фармації. — 2021. — № 6(758) (www.mif-ua.com).

* Інфекції шкіри та м'яких тканин



Тел.: +38 044 495 25 30 / e-mail: info@wm-marketing.com.ua

www.worldmedicine.ua

У багатоцентровому дослідженні цефдинір порівнювали з пероральними цефалоспоринами (цефаклором, цефадроксилом, цефіксимом і цефуроксимом) проти більше ніж 5000 аеробних клінічних ізолятів. Активність цефдиніру щодо грампозитивних коків перевершувала всі тестовані цефалоспорини. Зокрема, до цефдиніру були чутливі бета-гемолітичний стрептокок групи В і чутливі до оксациліну стафілококи [29].

В іншому дослідженні активність цефдиніру порівнювали з активністю цефіксиму, цефподоксиму, цефаклору, цефалексину, ципрофлоксацину, офлоксацину, оксациліну, ампіциліну, ванкоміцину й триметоприм-сульфаметоксазолу проти 279 грампозитивних і грамнегативних останніх клінічних ізолятів від пацієнтів різного віку. Цефдинір був найактивнішим препаратом серед цефалоспоринів проти оксацилін-чутливого *Staphylococcus aureus* і коагулазонегативних стафілококів, *Streptococcus pneumoniae*, *S. pyogenes*, *Escherichia coli* і *Moraxella catarrhalis* [31].

Серед пероральних цефалоспоринів цефдинір відзначається найвищим рівнем бактерицидної активності проти метицилін-чутливого *Staphylococcus aureus* [32]. При цьому він проявляє значний постантибіотичний ефект проти *Staphylococcus aureus* і *Streptococcus pyogenes* [33].

Цефдинір стійкий до дії багатьох бета-лактамаз, що продукуються грампозитивними й грамнегативними бактеріями. Його активність проти збудників, які продукують β-лактамази, порівняно з цефалоридином, цефалексином, цефалотином, цефпрозилом, цефіксимом, цефуроксимом, цефтибутеном, цефподоксимом і цефтріаксоном оцінена *in vitro*. Було встановлено, що цефдинір значно стійкіший до гідролізу β-лактамазами, ніж цефпрозил, цефалексин, цефалотин, цефалоридин, і його можна порівняти з цефіксимом, цефподоксимом, цефуроксимом, цефтибутеном і цефтріаксоном [25].

Цефдинір має сприятливий фармакокінетичний профіль: час досягнення максимальної концентрації (T_{max}) цефдиніру в плазмі крові при прийомі всередину становить від 2 до 4 год. Плазмова концентрація цефдиніру підвищується зі збільшенням дози, однак підвищення стає менш пропорційним в інтервалі доз від 300 мг (7 мг/кг) до 600 мг (14 мг/кг) [21]. При застосуванні цефдиніру при ІШМТ у дорослих пацієнтів його середня максимальна концентрація в рідині пухирів становила 1,1 (0,49–1,9) мкг/мл і спостерігалася через 4–5 годин після прийому дози 600 мг [21].

Препарат Родинір випускається у формі капсул, кожна з яких містить 300 мг цефдиніру. При неускладнених інфекціях шкіри і м'яких тканин рекомендована доза становить 300 мг кожні 12 годин протягом 10 днів. При тяжкому перебігу ІШМТ Родинір може використовуватися в складі ступеневої терапії після 3-денного парентерального введення антибіотика, який має спектр дії, порівнянний із цефдиніром, або проявляє аналогічну активність щодо виділеного збудника [22].

Отже, цефдинір (Родинір) має широкий спектр активності, що особливо важливо стосовно основних збудників ІШМТ — *Staphylococcus aureus* і *Streptococcus pyogenes*. Він стійкий до дії багатьох бета-лактамаз, що продукуються грампозитивними й грамнегативними бактеріями, може використовуватися в складі ступеневої терапії, зручний в застосуванні, а його концентрація не залежить від прийому їжі.

ЦЕФДИНІР — ДОВЕДЕНА ЕФЕКТИВНІСТЬ І БЕЗПЕКА ЛІКУВАННЯ ІШМТ

Через зростаючу стійкість до старих протимікробних засобів оцінюється ефективність і безпека нових антибактеріальних препаратів для лікування шкірних інфекцій і м'яких тканин.

У подвійному рандомізованому порівняльному багатоцентровому дослідженні, проведеному К.Т. Task et al. (2005), порівнювалася ефективність і переносимість цефдиніру з цефалексином при лікуванні шкірних інфекцій у 952 дорослих пацієнтів. Усі вони були розподілені на дві групи: перша (n = 474) отримувала цефдинір 300 мг 2 рази на день, друга (n = 478) — цефалексин 500 мг 4 рази на день. Для оцінки терапії було проведено два контрольних візити: вихідний і через 7–16 днів після лікування.

Результати дослідження показали, що значно більша кількість збудників інфекцій шкіри і м'яких тканин були стійкі до цефалексину, ніж до цефдиніру. У 178 пацієнтів, які отримували цефдинір, ступінь ерадикації патогену становила 93 % (200/215), а частота успішної клінічної відповіді — 88 % (157/178) порівняно з 89 % (221/247) і 87 % (177/204) для цефалексину відповідно.

Автори, які проводили дослідження, дійшли висновку, що цефдинір, що приймається двічі на день, був так само ефективний, як і цефалексин, що приймається чотири рази на день, у лікуванні неускладненої ІШМТ і добре переноситься більшістю пацієнтів. Побічні реакції у вигляді діареї були зафіксовані в 4 % пацієнтів, які отримували цефдинір, і 3 %, які отримували цефалексин [23].

Подібне за дизайном дослідження було проведено Р.А. Giordano et al. (2006) [24]. У ньому також проводилося порівняння цефдиніру й цефалексину при призначенні пацієнтам з легкими й помірними неускладненими інфекціями шкіри й підшкірної клітковини.

Усі пацієнти (n = 371) віком від 13 до 65 років були рандомізовані для отримання цефдиніру 300 мг два рази на день протягом 10 днів або цефалексину 250 мг чотири рази на день. Оцінка проводилася на початковому рівні, по телефону на 3–5-й день, під час візитів у клініку на 12–14-й день і 17–24-й день. Групи лікування були порівнянними за демографічними характеристиками й типами інфекції.

Під час візиту на 17–24-й день показник клінічного лікування для обох груп терапії становив 89 % (151/170 для цефдиніру і 154/174 для цефалексину). Показники клінічного лікування інфекцій, викликаних метицилін-чутливим (MSSA) і метицилін-резистентним (MRSA) *Staphylococcus aureus*, становили

93 % (37/40) і 92 % (35/38) для цефдиніру порівняно з 91 % (29/32) і 90 % (37/41) для цефалексину. За оцінкою пацієнтів, ефективність і переносимість цефдиніру отримали 93,5 бала проти 74,1 бала в цефалексині, що, на думку авторів, пояснювалося зручністю застосування цефдиніру.

У метааналізі D.R. Guay [25] були розглянуті 19 рандомізованих досліджень, проведених у період 1983–2001 рр., у яких ефективність і безпека цефдиніру в лікуванні ІШМТ порівнювалася з пеніциліном, цефалексином, цефаклором і цефпрозилом. Автори відзначили високу ефективність цефдиніру в лікуванні інфекцій шкіри і м'яких тканин, що був порівнянний за ефективністю й безпекою з перерахованими препаратами.

У роботі, проведений Т. Rosen [27], було продемонстровано, що цефалоспорини розширеного спектра дії — цефдинір і цефподоксим — більш ефективні, ніж пеніциліни, для лікування неускладнених інфекцій шкіри й підшкірної клітковини, таких як фолікуліт, імпетиго, бешиха, целюліт, фурункули й карбункули. Крім того, вони мають кращу переносимість, викликаючи меншу кількість алергічних реакцій (3 і 10 % відповідно).

Крім особливостей антибактеріальної дії, цефдинір ще і стійкий до дії багатьох бета-лактамаз, що продукуються грампозитивними й грамнегативними бактеріями. Зокрема, цефдинір більш стійкий до 15 тестованих бета-лактамаз, ніж цефуроксим або цефіксим [30]. Завдяки цьому багато мікроорганізмів, резистентних до пеніцилінів і деяких цефалоспоринів, виявляються чутливими до цефдиніру.

Отже, можливості етіотропної терапії ІШМТ в амбулаторних умовах можуть бути розширені новим пероральним цефалоспорином III покоління Родинір, який може розглядатися як препарат як першого, так і другого вибору залежно від конкретної клінічної ситуації.

ВИСНОВКИ

Згідно з даними епідеміологічних досліджень, піодермії посідають 1-ше місце серед усіх дерматозів, їх частка становить від 17 до 60 %. Провідну роль у їх виникненні відіграють *Staphylococcus aureus* і *Streptococcus pyogenes*. Крім патогену і його вірулентності, важлива роль у розвитку ІШМТ відводиться стану макроорганізму, а також різноманітним ендемічним і екзогенним сприяючим факторам, що зни-

жують бар'єрну й захисну функції шкіри. До неускладнених ІШМТ належать: фурункул, фурункульоз, бешиха, вульгарні вугри (акне), карбункул, гідраденіт, целюліт.

Показаннями до призначення системної антибіотикотерапії є глибокі форми піодермії — фурункули (особливо з локалізацією на обличчі й шиї), карбункул, гідраденіт, бешихове запалення, целюліт; стійке акне; наявність симптомів загальної інтоксикації у вигляді лихоманки, головного болю, слабкості, а також розвитку регіонарних ускладнень (лімфаденіт, лімфангіт); поширений процес; тривалий хронічний рецидивуючий перебіг.

У даний час у терапії неускладнених інфекцій шкіри і підшкірної клітковини застосовуються цефалоспорини. З вересня 2020 року на фармацевтичному ринку України з'явилася нова молекула перорального цефалоспорину 3-го покоління — цефдинір (Родинір). Він має бактерицидну дію відносно *Staphylococcus aureus* і *Streptococcus pyogenes* завдяки пригніченню синтезу пептидоглікану клітинної стінки бактерій шляхом порушення кінцевого етапу трансамінування, необхідного для утворення поперечних зв'язків. Цефдинір стійкий до дії багатьох бета-лактамаз, що продукуються грампозитивними й грамнегативними бактеріями.

При неускладнених інфекціях шкіри і м'яких тканин рекомендована доза становить 300 мг кожні 12 годин протягом 10 днів. При тяжкому перебігу ІШМТ Родинір може використовуватися в складі ступеневої терапії після 3-денного парентерального введення антибіотика, що має спектр дії, порівнянний із цефдиніром, або проявляє аналогічну активність щодо виділеного збудника.

Цефдинір рекомендований Американським товариством інфекційних захворювань для лікування неускладнених інфекцій шкіри і м'яких тканин. Є препаратом першої лінії при фурункульозі і гідраденіті. Його ефективність і безпека підтверджені численними клінічними дослідженнями.

Управління в клінічну практику Родиніру розширює можливості антибактеріальної терапії в амбулаторних умовах. Родинір може бути використаний не тільки як стартовий антибіотик при лікуванні ІШМТ, але і як компонент ступінчастої терапії, що була розпочата парентеральними цефалоспоринами III покоління (цефтріаксон, цефотаксим). ■

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Белькова Ю.А. Пиодермии в амбулаторной практике. Болезни и возбудители. Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2005. Т. 7. № 3. С. 255–270.
2. Lorette G., Beaulieu P., Allaert F.A., Mahmoudi A., Jarlier V. Superficial community-acquired skin infections: prevalence of bacteria and antibiotic susceptibility in France. J. Eur. Acad. Dermatol. Venerol. 2009. 23(12). 1423–6.
3. Esposito S., Bassetti M., Borre S., Bouza E., Dryden M., Fantoni M., Gould I.M., Leoncini F., Leone S., Milkovich G., Nathwani D., Segreti J., Sganga G., Unal S., Venditti M. Diagnosis and management of skin and soft-tissue infections (SSTI). A literature review and consensus statement: a literature review and consensus statement on behalf of the Italian Society of Infectious Diseases and International Society of Chemotherapy. J. Chemother. 2011. 23(5). 251–62.
4. Белоусова Т.А., Горячкина М.В. Бактериальные инфекции кожи: проблема выбора оптимального антибиотика. РМЖ. 2005. 13(16). 1086–89.
5. Жукова О.В., Круглова Л.С., Львов А.Н., Стенько А.Г. Вопросы рационального выбора системной антибиотикотерапии при лечении пиодермий. Фарматека. 2015. № 16.
6. Инфекционные заболевания кожи. http://vmede.org/sait/?id=Dematovenerologiya_Aebotaev_2013&menu=Dematovenerologiya_Aebotaev_2013&page=5.
7. Новоселов В.С., Плиева Л.Р. Пиодермии. РМЖ. 2004. № 5. С. 327.
8. Данилова А.А., Шеклакова М.Н. Акне. РМЖ. 2001. № 11. С. 452.
9. Кубанова А.А. Клинические рекомендации по ведению больных с акне. Москва: ДЭК-Пресс, 2010. 28 с.
10. Grossman E.M., Nanda S., Gordon J.R. Clearance of nasal *Staphylococcus aureus* colonization with triple antibiotic ointment. J. Drugs. Dermatol. 2012. 11(12). 1490–92.
11. Tognetti L., Martinelli C., Berti S., Hercogova J., Lotti T., Leoncini F., Moretti S. Bacterial skin and soft tissue infections: review of the epidemiology, microbiology, aetiopathogenesis and treatment: a collaboration between dermatologists and infectiologists. J. Eur. Acad. Dermatol. Venerol. 2012. 26(8). 931–41.
12. Stevens D.L., Bisno A.L., Chambers H.F. et al. Practice guidelines for the diagnosis and management of skin and soft tissue infections: 2014 update by the Infectious Diseases Society of America. Clin. Infect. Dis. 2014. 59. 147–59.
13. FDA/US Food and Drug Administration. Guidance for industry. Acute bacterial skin and skin structure infections: developing drugs for treatment. Silver Spring (MD): US Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research (CDER) — 2013.
14. Самуев А.В. Тоническая терапия пиодермий. Вестник Дерматологии и Венерологии. 2020. Т. 96. № 5.
15. Клинические рекомендации. Пиодермии. https://medi.ru/klinicheskie-rekomendatsii/piodermii_14179/
16. Шляпников С.А., Федорова В.В. Использование макролидов при хирургических инфекциях кожи и мягких тканей. РМЖ. 2004. Т. 12. № 4. С. 204–207.
17. Бутранова О.И., Рязанова А.Ю. Лекарственная терапия инфекций кожи и мягких тканей. Лекарственный вестник. 2011. Т. 6. № 1(41).
18. Гучев И.А., Сидоренко С.В., Французов В.Н. Рациональная антимикробная химиотерапия инфекций кожи и мягких тканей. Антибиотики и химиотерапия. 2003. Т. 48. № 10. С. 25–31.
19. Чернядьева С.А., Уфимцева М.А. Пиодермии. Екатеринбург: УГМУ, 2016. 104 с.
20. Жерносек В.Ф. Новые возможности антибактериальной терапии острых инфекций дыхательных и мочевых путей у детей в амбулаторных условиях. Медицинские новости. 2016. № 8.
21. Инструкция по применению препарата Родинир. https://www.apteka24.ua/rodinir-kaps-iv-300mg-10-10kh1-blst_1651006/
22. Березняков І.Г. Перший представник молекули цефдинір в Україні. Здоров'я України 21 сторіччя. 2020. № 15(484).
23. Tack K.J., Littlejohn T.W., Mailloux G., Wolf M.M., Keyserling C.H. Cefdinir versus cephalexin for the treatment of skin and skin-structure infections. The Cefdinir Adult Skin Infection Study Group. Clin. Ther. 2005. 27(3). 360.
24. Giordano P.A., Elston D., Akinlade B.K., Weber K., Notario G.F., Busman T.A., Cifaldi M., Nilius A.M. Cefdinir vs. cephalexin for mild to moderate uncomplicated skin and skin structure infections in adolescents and adults. Curr. Med. 2006. 22(12). 2419–28.
25. Guay D.R. Cefdinir: an expanded-spectrum oral cephalosporin. Ann. Pharmacother. 2000. 34(12). 1469–77.
26. Chatterjee A., Archana M.D., Moland P.D., Ellen S. In Vitro Activity of Cefdinir and Comparison Agents Against β-Lactamase-Producing Pathogens. Infectious Diseases in Clinical Practice. 2005. Vol. 13. № 3. P. 108–114.
27. Rosen T. Update on treating uncomplicated skin and skin structure infections. J. Drugs Dermatol. 2005. 4(6 Suppl.). s9–14.
28. Perry C.M., Scott L.S. Cefdinir: a review of its use in the management of mild-to-moderate bacterial infections. Drugs. 2004. 64(13). 1433–64.
29. Gerlach E.H., Jones R.N., Allen S.D., Koontz F.P., Murray P.R., Pfaller M.A., Washington J.A., Erwin M.E. Cefdinir (FK482), an orally administered cephalosporin in vitro activity comparison against recent clinical isolates from five medical centers and determination of MIC quality control guidelines. Diagn. Microbiol. Infect. Dis. 1992 Aug. 15(6). 537–43.
30. Payne D.J., Amyes S.G. Stability of cefdinir (C1-983, FK482) to extended-spectrum plasmid-mediated beta-lactamases. Journal Of Medical Microbiology. 1993. Feb. 1.
31. Sultan T., Balch A.L., Smith R.P., Ritz W. In vitro activity of cefdinir (FK482) and ten other antibiotics against gram-positive and gram-negative bacteria isolated from adult and pediatric patients. Chemotherapy. 1994. 40(2). 80–91.
32. Абатуров А.Е., Крючко Т.А. Настоящая и будущая этиологическая терапия пневмонии. Здоров'я дитини. 2017. Т. 12. № 3.
33. Howard B.M., Pinney R.J., Smith J.T. Post-antibiotic effects of cefdinir on *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Staphylococcus aureus* and *Streptococcus pyogenes*. Chemotherapy. 1994. 40(4). 232–8.

Підготувала Тетяна Чистик ■



МОЗ ПОГОДИЛО ЗАКУПІВЛІ ЛІКІВ ЗА ДЕРЖАВНИЙ КОШТ НА 4,7 МЛРД ГРН

Заступниця міністра охорони здоров'я Світлана Шаталова повідомила, що МОЗ погодило документи для початку закупівельних процедур лікарських засобів за бюджетними програмами на 4,7 млрд гривень. Чиновники розглянули та погодили документи протягом тижня після надходження від МЗУ медико-технічних вимог.

Шаталова відзначила, що процедура погодження документів значно пришвидшена, аби не створювати штучних бар'єрів для затикування початку закупівлі.

Всього в 2021 році на закупівлю ліків і медзасобів за бюджетною програмою «Забезпечення медичних заходів окремих державних програм та комплексних заходів програмного характеру» передбачено асигнувань у сумі 10,3 млрд грн.

МЗУ доручено закупівлі 530 номенклатурних позицій на 6,3 млрд грн. Нині погоджено документи для початку закупівельних процедур за 323 номенклатурними позиціями. Ці препарати закуповуватимуться за кількома напрямками. 22 квітня погоджено документи для 8 напрямів, 23 квітня чиновники погодили закупівлі ще за 3 напрямками, зокрема це доросла та дитяча онкологія. 27 квітня було також погоджено великий блок медичних виробів за напрямом «серцево-судинні захворювання», а 30 квітня — за напрямками «дитяча гемофілія» та «легенева гіпертензія».

Нині, за даними системи Prozorro, МЗУ відкрило тендери за 109 позиціями на суму 2,3 млрд гривень. Це лише близько половини від ухваленого обсягу, відзначають у МОЗ. ■

УКРАЇНА ФІНАЛІЗУЄ Е-СИСТЕМУ УПРАВЛІННЯ ЗАМОВЛЕННЯМ ЛІКІВ

У МОЗ фіналізують технічне завдання для формування електронної системи управління замовленням ліків та медвиробів, їх залишками, графіками постачання і планування, збором потреби.

Світлана Шаталова наголосила, що у 2021 році запланований старт програмного модуля щодо списання ліків через е-рецепти. Чиновниця додала, що також наявна потреба в уніфікації держреєстру лікарських засобів. Вона зауважила, що це дозволить за допомогою унікального кодування кожного лікарського засобу об'єднати всі бази даних.

За словами заступниці керівника відомства, дана практика вже застосовується у багатьох розвинених країнах світу та робить простішою процедуру моніторингу та обігу ліків. Вона пояснила, що зараз в Україні розглядають різні підходи до кодування лікарських засобів.



«Наразі розглядаємо різні підходи, одним із яких є кодування за допомогою букв і цифр. Такий код міститиме назву виробника лікарського засобу, дозування, торгове найменування, лікарські форми та типи первинної упаковки», — зауважила пані Шаталова.

Вона підкреслила, що загалом є 23 уніфіковані знаки, букви та цифри будуть зрозумілі для кожного фахівця — від аптекаря до лікаря, який виписує рецепт. ■

PFIZER ПОСТАВИТЬ В УКРАЇНУ ДОДАТКОВО ЩЕ 10 МЛН ДОЗ ВАКЦИНИ

Україні вдалось домовитись з компанією Pfizer про додаткові поставки вакцини від коронавірусу. Раніше було за контрактовано 10 млн доз препаратів, під час переговорів вдалося збільшити об'єми поставок до 20 млн. В укладеному раніше контракті йшлося про 10 млн доз вакцини, які американська фармкомпанія поставити в Україну в 2021 році, новий контракт передбачає поставку ще 10 млн доз. Таким чином, Pfizer за прямим договором поставити в Україну не менше 20 млн доз своєї вакцини.

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

ну надійдуть 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 тис. доз вакцин надійдуть в Україну в травні — червні, 4,5 млн доз будуть поставлені до кінця третього кварталу, ще 15 млн — в четвертому кварталі 2021 року. ■

ЧОГО ОЧІКУЮТЬ АПТЕКИ ВІД НОВОГО ОЧІЛЬНИКА МОЗ?

Аптечна професійна асоціація України сформулювала сім найважливіших очікувань від нового міністра охорони здоров'я. Чого саме хочуть від Віктора Ляшка аптекарі?

В Україні з призначенням нового очільника МОЗ пов'язують багато сподівань та покращень у галузі охорони здоров'я. Разом із цим АПАУ очікує сім важливих кроків від нового міністра Віктора Ляшка. Більш детально про це розповів Володимир Руденко, доктор фармацевтичних наук, професор, заслужений працівник охорони здоров'я України.

ВАКЦИНАЦІЯ

Майже кожен громадянин України чекає на вирішення одного з головних питань — налагодження імунізації від коронавірусної інфекції. В АПАУ зазначили, що очікують від пана Ляшка виконання його обіцянки щодо щеплення 5 млн українців протягом літа, а також нарощування темпів вакцинації.

ВІДКРИТА ТА ПРОЗОРА КОМУНІКАЦІЯ МОЗ З УСІМА УЧАСНИКАМИ ФАРМГАЛУЗИ

В АПАУ висловили сподівання, що в Україні буде мати місце прозорий діалог між відомством та суспільством щодо прийняття важливих рішень, щоб вони давали користь за своїми результатами для вітчизняної медгалузі та учасників аптечного ринку і споживачів лікарських засобів.

РОЗШИРЕННЯ ПРОГРАМИ «ДОСТУПНІ ЛІКИ»

Зараз у межах цієї програми безкоштовно або із незначною оплатою препарати можуть одержати хворі та бронхіальну астму, цукровий діабет другого типу, серцево-судинні хвороби. Починаючи з 1 липня всі аптеки, які укладуть договір із НСЗУ, будуть зобов'язані забезпечити наявність інсулінів у всіх формах випуску. А з 1 жовтня по 31 грудня за цією програмою буде відшкодовуватися вартість 11 ЛЗ для терапії в амбулаторних умовах розладів психіки та поведінки. В АПАУ очікують, що МОЗ буде розширювати програму «Доступні ліки», щоб нею змогли скористатися па-

ліативні хворі, а також особи з іншими нозологіями.

ЗАПРОВАДЖЕННЯ Е-РЕЦЕПТІВ НА ЛІКИ

Спочатку необхідний е-рецепт на антибіотики, а наступний крок — електронний рецепт та всі рецептурні препарати. Це допоможе знизити число випадків самолікування та запобігатиме розвитку антибіотикорезистентності українців, а також стане додатковим інструментом для контролю якості медпослуг і діяльності аптек.

ПОГОДЖЕННЯ ЗМІН ДО ЛІЦЕНЗІЙНИХ УМОВ

Зазначається, що процедура купівлі ліків дистанційним способом мала легалізуватися ще 14 січня. Держлікслужба 26 лютого повторно оприлюднила для обговорення проект постанови Кабміну про внесення змін до Ліцензійних умов. Нездовго у МОЗ сповістили, що їх розробили та направили до Уряду на затвердження. В АПАУ висловили сподівання, що новий голова МОЗ буде наполягати на швидкому затвердженні такого важливого нормативу для впровадження та унормування нового виду господарської діяльності — «електронна роздрібна торгівля лікарськими засобами через аптеку, аптечний пункт».

2D-КОДУВАННЯ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ

Це допоможе уберегти споживачів від фальсифікованих лікарських засобів, а також буде перешкоджати діяльності «сірого бізнесу», бо зробить процес відпуску ліків прозорим, із реальними показниками обсягів обігу ліків.

КОНСОЛІДАЦІЯ ДЕРЖРЕЄСТРІВ

Ідеться про формування єдиного державного реєстру дезінфекційних засобів. Відновлення актуалізації інформації Державного реєстру медичної техніки та виробів медичного призначення, останнє оновлення якого датоване 30.06.2015, цей реєстр не ведеється, але діє. Оптимізація цих реєстрів вкрай важлива для всіх медустанов під час епідемії COVID-19. ■

У ВЕРХОВНІЙ РАДІ ЗАРЕЄСТРУВАЛИ НОВИЙ ПРОЄКТ «ПРО ЛІКАРСЬКІ ЗАСОБИ»: ЩО ПРОПОНУЮТЬ ЗМІНИТИ?

21 травня у парламенті зареєстрували новий проєкт Закону України № 5547 «Про лікарські засоби».

Як і багато інших проєктів законів, що надходять останнім часом до ВРУ, даний документ передбачає зміни, що покликані гармонізувати вітчизняне законодавство з європейським у сфері виробництва, реєстрації, клінічних випробувань та продажу ліків.

Депутати пропонують зміни в законах та нормативних документах, які зможуть усунути термінологічні неузгодженості в законодавстві України та ЄС, адаптують українські норми та термінологію до прийнятих в Європі. Додатково урегулюють на рівні закону процедури, що належать до державної реєстрації лікарських засобів.

Пропонують також закріпити спеціальні положення щодо ліцензування у сфері виробництва, торгівлі та імпорту ЛЗ, визначення змісту маркування упаковки ЛЗ та вимог до його безпеки. Також впорядкують класифікацію ЛЗ, встановлять правила дистанційної торгівлі ліками. Сюди ж відносяться і запропоновані зміни у сфері рекламування ліків та деталізація положень інформаційної політики щодо ЛЗ в Україні.

Пропонують також визначити законом та закріпити вимоги до лікарських засобів, що виготовляються на основі плазми крові людини. Ще у проєкті пропонується впровадити комплексний підхід у нормативному врегулюванні системи фармацевтичного нагляду. ■

ЗАСТОСУВАННЯ ЕТИЛМЕТИЛГІДРОКСИПІРИДИНУ СУКЦИНАТУ (ЛОДИКСЕМ) ПРИ ХРОНІЧНОМУ ПАНКРЕАТИТІ

ЧЕРНІЙ В.І., д.м.н., професор

НПЦ профілактичної та клінічної медицини ДУС, м. Київ, Україна

ВСТУП

Хронічний панкреатит (ХП) — це захворювання, якому притаманне постійне або періодичне запалення підшлункової залози (ПЗ), що призводить до необоротних запальних та/або фіброзних змін паренхіми/проток підшлункової залози. Це захворювання супроводжується сильним болем, який знижує якість життя, і поступовим розвитком екзокринної та ендокринної недостатності ПЗ [6, 7, 14].

ХП належить до групи небагатьох хвороб, які мають дуже широкий спектр симптомів та ускладнень, що пов'язано насамперед з особливою комбінацією екзокринної та ендокринної функцій, які виконуються ПЗ, із продукцією травних ферментів та регуляторних пептидів, що необхідні при метаболізмі. Важливим також є те, що ПЗ знаходиться поряд з важливими паренхіматозними органами та судинними і нервовими структурами. Більшість ускладнень переважно є місцевими. Найпоширенішими з них є псевдокісти, геморагії, обструкція прилеглих структур або інфекційне ураження. Така гетерогенність зумовлює важливість підбору індивідуального диференціально-діагностичного та терапевтичного підходу до ведення ХП [7, 9, 10, 14].

Цікавими є статистичні дані щодо поширення ХП у світі. Так, захворюваність на хронічний панкреатит у країнах Європи становить 4–8 випадків на 100 тис. населення, а поширеність — 25 випадків на 100 тис. населення [6]. Щороку кількість випадків ХП зростає. Зокрема, за даними англійських дослідників, захворюваність зросла з 4,3 на 100 тис. населення на рік у 90-х роках ХХ ст. до 8,6 на 100 тис. населення на рік у 2000-х роках [8]. Американські вчені зі штату Міннесота також встановили значне зростання ХП упродовж 20 років: від 1,9 до 3,5 на 100 тис. населення [4]. У Японії показники захворюваності зросли з 2,0 на 100 тис. до 5,0–5,9 на 100 тис. населення [5]. Найвищий рівень ХП відмічений у Скандинавії, і там надалі відбувається ріст захворюваності: з 10,4 до 13,4 на 100 тис. населення на рік [12].

В Україні, за даними досліджень, рівень захворюваності на ХП суттєво перевищує світові показники і останніми роками становить 226 випадків на 100 тис., поширеність — 2471 на 100 тис. населення. Таку значну різницю в показниках з іншими країнами пояснюють гіпердіагностикою при встановленні діагнозу ХП, а також більш високим рівнем зловживання алкоголем, що є однією з основних причин розвитку ХП [6]. Дослідження довели, що алкоголь спричинює ХП у 70–90 % випадків. Крім того, значну роль у виникненні цієї хвороби відіграє неправильне харчування: вживання їжі з високим вмістом жиру, переїдання.

Соціальна значущість ХП є вагомою через суттєві фінансові витрати на лікування, зменшення кількості робочих днів, а отже, і виробленої продукції чи послуг. Також значними є персональні витрати хворого, інвалідизація та зниження його якості життя. ХП обмежує звичний ритм життя і часто є причиною емоційних розладів, зокрема підвищеної тривожності й астенодепресивного синдрому. Власне тому своєчасна діагностика та лікування є надзвичайно важливими.

Лікування хронічного панкреатиту у першу чергу спрямоване на зменшення

та ліквідацію болю; також необхідними є компенсація дефіциту ферментів ПЗ, корегування порушень метаболізму вуглеводів, профілактика гіпотрофії та лікування ускладнень. До лікувальних стратегій належать замісна терапія панкреатичними ферментами, поповнення дефіциту жиророзчинних вітамінів (особливо А і D) та лікування ендокринної недостатності ПЗ [6, 13].

Одним із сучасних препаратів, який почали використовувати при лікуванні ХП, є Лодиксем (діюча речовина етилметилгідроксипіридину сукцинат), який є інгібітором вільнорадикальних процесів, мембранопротектором та має антигіпоксичну, стресопротекторну, ноотропну, протисудомну та анксиолітичну дію. Даний препарат відомий тим, що підвищує резистентність організму до дії різних факторів, зокрема інтоксикації алкоголем та антипсихотичними засобами (нейролептиками). Крім того, препарат стабілізує мембранні структури клітин крові (еритроцитів і тромбоцитів), зменшує вміст загального холестерину і ліпопротеїнів низької щільності (ЛПНЩ), викликає регресування атеросклеротичних змін в артеріях (гіполіпемічна та антиатерогенна дія), а також зменшує ферментативну токсемію та ендогенну інтоксикацію при гострому панкреатиті або при загостреннях хронічного. Протиалкогольна дія препарату проявляється у виверненому ефекті і послабленні мотивації до вживання алкоголю, що є важливим при лікуванні ХП, яке передбачає виключення споживання алкоголю.

Наведене вище обумовило проведення дослідження щодо використання етилметилгідроксипіридину сукцинату при лікуванні хронічного панкреатиту.

! Мета роботи: аналіз джерел наукової літератури щодо лікувальних можливостей етилметилгідроксипіридину сукцинату (Лодиксем) у терапії хронічного панкреатиту.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Проводився пошук літературних джерел в основних електронних базах даних доказової медицини: BMJ Clinical Evidence (<http://clinicalevidence.bmj.com>); The Cochrane Collaboration The Cochrane Library (<http://www.cochrane.org/>); Medscape from WebMD (<http://www.medscape.com>); Centers for Disease Control and Prevention (CDC) (<https://www.cdc.gov/>); National Guideline Clearinghouse (<https://www.guideline.gov/>); BMJ Clinical Evidence (<http://clinicalevidence.bmj.com>); National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) (<https://www.nice.org.uk/>); American Medical Association (AMA) (<https://www.ama-assn.org/>); Health.ua.com; Національний бібліотеки України ім. В.І. Вернадського за такими ключовими словами: «етилметилгідроксипіридину сукцинат», «Лодиксем», «хронічний панкреатит». Після електронного пошуку здійснювався пошук вручну, із використанням списку посилань усіх отриманих оглядових статей та первинних досліджень

для виявлення інших досліджень, яких не було в первинному електронному пошуку за ключовими словами.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ

За даними літературного пошуку, уперше важливість включення етилметилгідроксипіридину сукцинату (Лодиксему) до схеми лікування ХП була відмічена в 2010 році вченими з Іжевська, які визначили рівень якості життя пацієнтів із ХП у відкритому контрольованому дослідженні 70 пацієнтів з діагнозом «хронічний панкреатит, стадія загострення» із тривалістю захворювання від 4 до 18 років (у середньому $9,6 \pm 2,3$ року). У стандартну схему лікування включили етилметилгідроксипіридину сукцинат у дозі 125 мг 2 рази на день.

Було відмічено покращення всіх складових якості життя через 4 тижні лікування, зокрема активності (переносимості фізичного навантаження), загального та психічного здоров'я. Ці зміни збереглися й через 12 тижнів після проведеного лікування. При лікуванні загострення ХП спостерігали зниження болю і показника інтенсивності болю. Також через 12 тижнів у пацієнтів знизилася ситуативна тривожність на 24,2 % ($p < 0,05$), тоді як у групі порівняння (контрольній), що лікувалася за стандартною схемою, — на 5,6 % ($p < 0,05$) (рис. 1).

У процесі лікування відмічено покращення показників порушеного ліпідного спектра, причому знову ж таки більш значне — в основній групі. Так, до 12-го тижня відмічено зниження загального холестерину в основній групі до $5,52 \pm 0,10$ ммоль/л порівняно з $6,11 \pm 0,15$ ммоль/л у контрольній групі ($p < 0,05$), ЛПНЩ — до $3,40 \pm 0,10$ ммоль/л проти $3,92 \pm 0,10$ ммоль/л ($p < 0,05$) і тригліцеридів — до $1,98 \pm 0,02$ ммоль/л проти $2,34 \pm 0,04$ ммоль/л ($p < 0,05$) відповідно (рис. 2).

Наведені дані підтверджують позитивний ефект терапії із включенням препарату етилметилгідроксипіридину сукцинату до стандартної схеми лікування ХП [3].

Водночас науковці із Саранська в 2018 році досліджували ефективність етилметилгідроксипіридину сукцинату як препарату для профілактики функціональних і структурних порушень підшлункової залози, індукованих обтураційним холестазом. Дослідження проводилось на 20 наркотизованих собаках, яким з метою лікування вводили 5% розчин етилметилгідроксипіридину сукцинату. У результаті експерименту було доведено зниження вмісту екзокринних ферментів підшлункової залози до закінчення лікування: рівень α -амілази знизився в 1,8 раза (до 104 ± 8 од/л), ліпази — в 2 рази (до 81 ± 5 од/л) порівняно з вихідним рівнем. Опубліковані результати показують покращення функціональної активності підшлункової залози і відновлення її структури не тільки завдяки дезінтоксикаційній дії введеної рідини, а в основному завдяки відновленню клітинних мембран ациноцитів під впливом етилметилгідроксипіридину сукцинату [11].

Вітчизняні вчені з Дніпропетровської медичної академії МОЗ України у 2014 році опублікували результати клінічного дослідження 12 хворих з панкреатитом, яким у межах інтенсивної терапії проводили лікування препаратом етилметилгідроксипіридину сукцинат упродовж 7 діб. У дослідженні було доведено, що використання даного препарату у складі інтенсивної терапії гострого панкреатиту або загострення хронічного панкреатиту забезпечує скорочення тривалості панкре-

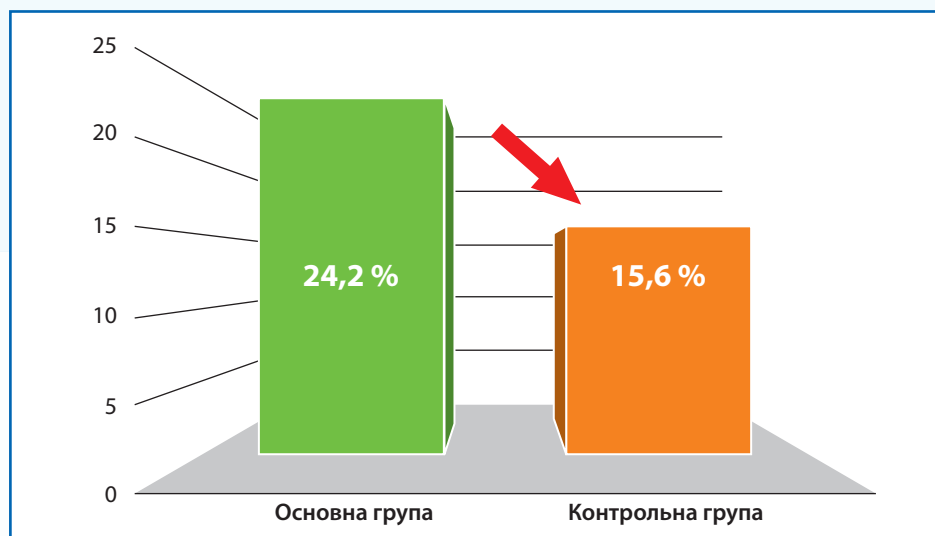


Рисунок 1. Рівень зниження тривожності, Δ % ($p < 0,05$)

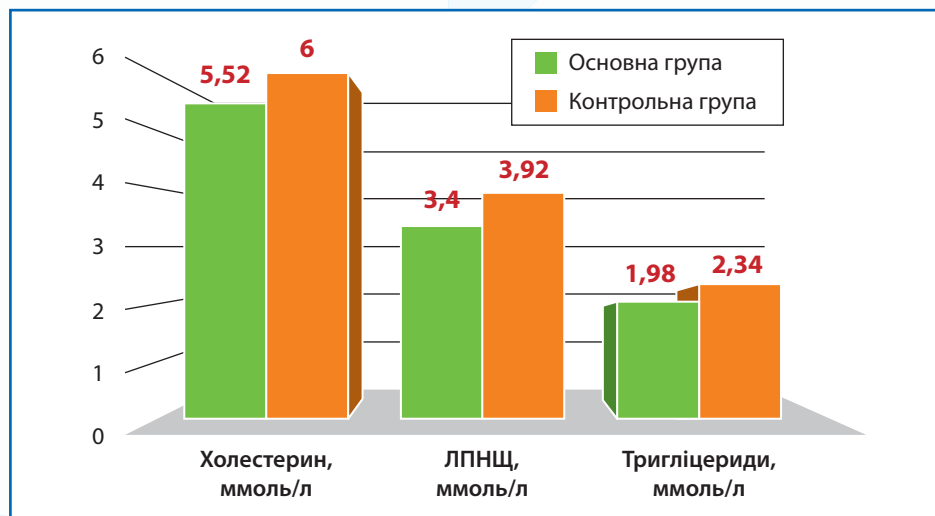


Рисунок 2. Порівняння ефективності терапії через 12 тижнів

атогенної токсемії на 2 доби, швидку стабілізацію цитолізу, що дозволило обмежити деструктивні процеси у підшлунковій залозі. Зокрема, було відмічено зменшення вираженості больового синдрому до кінця першої доби ($p = 0,001$ до вихідного рівня): показник за візуальною аналоговою шкалою у групі з додаванням вказаного препарату був нижчим, ніж у групі зі стандартною схемою терапії ($3,7 \pm 0,5$ бала проти $6,7 \pm 0,4$ бала, $p = 0,024$). Також було підтверджено зниження в 2 рази вже на 2-гу добу лікування кількості балів за шкалою MODS (до $1,00 \pm 0,05$ бала та $1,7 \pm 0,5$ бала відповідно).

Значення внутрішньочеревної гіпертензії 1-го ступеня на 2-гу добу лікування так само відрізнялось у групах ($10,5 \pm 0,6$ мм рт.ст. ($p = 0,009$ до вихідного рівня) проти $14,7 \pm 1,1$ мм рт.ст. відповідно, $p = 0,021$), як і рівень секреторної активності підшлункової залози після проведеного лікування: динаміка значень діастази сечі щодо вихідних ($p = 0,026$ і $p = 0,041$ відповідно) на 3-тю добу терапії була більш вираженою у пацієнтів основної групи ($133,6 \pm 16,8$ мккат/л проти $114,0 \pm 26,6$ мккат/л відповідно). Порухення білкового обміну у пацієнтів, які отримували лікування етилметилгідроксипіридину сукцинату, мали відстрочений і менш виражений характер, що непрямо вказує на органопротективну дію препарату при загостренні ХП.

Таким чином, проведення інтенсивної терапії із включенням етилметилгідроксипіридину сукцинату лікувало больовий і диспептичний синдроми на 2 доби швидше, ефективно вплинуло на панкреатогенну токсемію, дозволило корегувати порушення вуглеводного обміну, надало органопротективний та цитостатичний ефекти і тим самим покращило якість життя пацієнтів з гострим панкреатитом та з загостренням хронічного [2].

Ще одні українські вчені з Харківського національного медичного університету під керівництвом В.І. Робак (2019) аналізували ефективність етилметилгідроксипіридину сукцинату (Лодиксем) окремо та у комбінації з пентоксифіліном у розчині Рінгера лактату (Лодиксем + Латрен) при лікуванні 120 пацієнтів з епізодом гострого панкреатиту в клінічному дослідженні. Було відмічено статистично значуще зниження рівнів лейкоцитів, індексу лейкоцитарної інтоксикації, індексу інтоксикації та вмісту С-реактивного білка в усіх групах пацієнтів на 5-й день. Оцінка тяжкості стану хворих за шкалами Ranson, Simplified Acute Physiology Score II, Acute Sepsis Severity Evaluation Scale (ASSES) довела значне зниження балів у групах хворих, які отримували дану терапію: спостерігалось значне зниження показників шкали ASSES (до $6,11 \pm 0,37$) та шкали Ranson (до $1,8 \pm 0,9$ бала) у пацієнтів із запропонованою схемою лікування, що підтвердило ефективність препарату етилметилгідроксипіридину сукцинату [1].

ВИСНОВКИ

За даними проведеного літературного пошуку виявлено докази терапевтичної ефективності етилметилгідроксипіридину сукцинату при лікуванні хронічного панкреатиту, особливо у період загострення. З'ясовано, що Лодиксем є ефективним у корегуванні вільнорадикального окиснення і профілактиці розвитку окисного стресу, перешкоджає розвитку в підшлунковій залозі істотних функціональних і структурних змін, забезпечує скорочення тривалості на 2 доби панкреатогенної токсемії, швидко стабілізує цитоліз, тим самим зменшуючи прояви органної дисфункції.

Відмічено позитивний ефект застосування етилметилгідроксипіридину сукцинату у поєднанні з пентоксифіліном у розчині Рінгера лактату, а саме зменшення проявів інтоксикації та стимуляція репаративних процесів, що дозволяє рекомендувати дану комбіновану схему лікування до включення у протоколи лікування пацієнтів із хронічним панкреатитом. ■

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Робак В.І., Евтушенко Д.В., Петунин О.Г., Драна Л.О. Оптимизация лечебной тактики при остром панкреатите. Хирургия Украины. 2019. № 2 (70). С. 20-25.
2. Кравец О.В. Пути повышения эффективности интенсивной терапии у пациентов с острым панкреатитом. Медицина неотложных состояний. 2014. № 3 (58).
3. Samarin A.G., Pimenov L.T. Chronic pancreatitis: quality of a life and possibilities of pharmacological correction by ethylmethyldihydroxy-pyridine succinate [In Russian]. Eksp. Klin. Gastroenterol. 2010. Vol. 6. P. 77-81. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20734491/>
4. O'Sullivan J.N., Nobrega F.T., Morlock C.G., Brown A.L. Jr, Bartholomew L.G. Acute and chronic pancreatitis in Rochester, Minnesota, 1940 to 1969. Gastroenterology. 1972. Vol. 62. P. 373-9.
5. Lin Y., Tamakoshi A., Matsuno S. et al. Nationwide epidemiological survey of chronic pancreatitis in Japan. J. Gastroenterol. 2000. Vol. 35. P. 136-41.
6. Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при хронічному панкреатиті. Наказ МОЗ від 10.09.2014 № 638. <https://zakon.rada.gov.ua/rada/show/v0638282-14#Text>
7. Matsumura N., Ochi K., Ichimura M. et al. Study on free radicals and pancreatic fibrosis induced by repeated injections of superoxide dismutase inhibitor. Pancreas. 2001. Vol. 22. № 1. P. 53-57.
8. Tinto A., Lloyd D.A., Kang J.Y., Majeed A., Ellis C., Williamson R.C., Maxwell J.D. Acute and chronic pancreatitis — diseases on the rise: a study of hospital admissions in England 1989/90–1999/2000. Aliment. Pharmacol. Ther. 2002. Vol. 16. P. 2097-105.
9. Lankisch P.G., Assmus C., Maisonneuve P., Lowenfels A.B. Epidemiology of pancreatic diseases in Lunenburg County. A study in a defined german population. Pancreatol. 2002. Vol. 2(5). P. 469-477.
10. Маев И.В., Казюлин А.Н., Кучерявый Ю.А. Хронический панкреатит. Москва: Медицина, 2005. 504 с.
11. Беляев А.Н., Костин С.В., Беляев С.А., Тюрина Н.А. Профилактика функциональных и структурных нарушений поджелудочной железы при остром обтурационном холестазе. Медицинский альманах. 2018, март. № 1 (52). С. 59-63.
12. Jaakkola M., Nordback I. Pancreatitis in Finland between 1970 and 1989. Gut. 1993. Vol. 34. P. 1255-60.
13. Удосконалені алгоритми діагностики та лікування гострого панкреатиту: методичні рекомендації. За ред. П.Д. Фомина, Я.С. Березницького. Київ, 2012. 80 с.
14. Pain J. Pathophysiology of Obstructive Jaundice. Pancreatic Disease. 1991. P. 3-17. ■

ЛОДИКСЕМ®

Етилметилгідроксипіридину сукцинат



ЗНИЖУЄ ОКСИДАТИВНИЙ СТРЕС ПІДВИЩУЄ ЕФЕКТИВНІСТЬ ТЕРАПІЇ

Скорочена інструкція для медичного застосування

Склад: 1 мл розчину містить етилметилгідроксипіридину сукцинату 50,0 мг. **Лікарська форма.** Розчин для ін'єкцій. **Фармакотерапевтична група.** Засоби, що впливають на нервову систему. Код АТХ N07X K. **Показання.** Гострі порушення мозкового кровообігу: черепно-мозкова травма, наслідки черепно-мозкових травм, дисциркуляторна енцефалопатія, нейродисциркуляторна дистонія, легкі когнітивні порушення атеросклеротичного генезу; травмові розлади при некротичних і нерозповодних станях: гострий інфаркт міокарда (з першої доби), у складі комплексної терапії; перивентрикулярна атрофія, глаукома різних стадій, у складі комплексної терапії; купірування абстинентного синдрому при алкоголізмі з переважанням нерозповодних і нейродисциркуляторних порушень; гостра інтоксикація антипсихотичними засобами; гострі гнійно-запальні процеси у черевній порожнині (гострий некротичний панкреатит, перитоніт), у складі комплексної терапії. **Протипоказання.** Гостра печінкова або ниркова недостатність, підвищена індивідуальна чутливість до препарату, дитячий вік, вагітність, період годування груддю. **Застосування у період вагітності або годування груддю.** Суворо контролюваних клінічних досліджень безпеки застосування препарату в період вагітності та годування груддю не проводилося, тому Лодиксем не застосовують у цей період. **Спосіб застосування та дози.** Лодиксем призначають внутрішньом'язово або внутрішньовенно (струмлинно, краплинно). Дози підбирають індивідуально. При інфузійному способі введення препарат слід розводити у фізіологічному розчині натрію хлориду (200 мл). Струмлинно Лодиксем вводять повільно протягом 5–7 хвилин, краплинно – зі швидкістю 40–60 крапель за 1 хвилину. Максимальна добова доза не повинна перевищувати 1200 мг. При гострих порушеннях мозкового кровообігу Лодиксем призначають у комплексній терапії в перші 10–14 днів внутрішньовенно краплинно дорослим по 200–500 мг 2–4 рази на добу, потім внутрішньом'язово по 200–250 мг 2–3 рази на добу протягом 2 тижнів. При черепно-мозковій травмі та наслідках черепно-мозкових травм Лодиксем застосовують протягом 10–15 днів шляхом внутрішньовенного краплинного введення по 200–500 мг 2–4 рази на добу. При дисциркуляторній енцефалопатії у фазі декомпенсації Лодиксем слід призначати внутрішньовенно струмлинно або краплинно в дозі 200–500 мг 1–2 рази на добу протягом 14 днів. Потім препарат вводять внутрішньом'язово по 100–250 мг на добу протягом наступних 2 тижнів. Для курсової профілактики дисциркуляторної енцефалопатії препарат дорослим вводять внутрішньом'язово по 200–250 мг 2 рази на добу протягом 10–14 днів. При легких когнітивних порушеннях у хворих літнього віку та при тривалих станях препарат призначають внутрішньом'язово в дозі 100–300 мг на добу протягом 14–30 днів. При гострому інфаркті міокарда в складі комплексної терапії Лодиксем вводять внутрішньовенно або внутрішньом'язово протягом 14 днів на тлі традиційної терапії інфаркту міокарда, що включає нітрати, бета-адреноблокатори, інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту (АПФ), тромболітики, антикоагулянти та антиагреганти засоби, а також симптоматичні засоби за показаннями. У перші 5 днів для досягнення максимального ефекту бажане внутрішньовенне введення Лодиксему, в наступні 9 днів можливе

внутрішньом'язове введення препарату. Внутрішньовенне введення препарату проводить шляхом повільної краплинної інфузії (щоб уникнути побічних ефектів) на 0,9% розчині хлориду натрію або 5% розчині декстрози (глюкози) в об'ємі 100–150 мл протягом 30–60 хв. За необхідності можливе поглиблене струмлинне введення препарату протягом не менше 5 хвилин. Введення Лодиксему (внутрішньовенне або внутрішньом'язове) здійснюють 3 рази на добу, через кожні 8 годин. **Добова терапевтична доза становить 6–9 мг на 1 кілограм маси тіла на добу, разова доза становить 2–3 мг/кг маси тіла.** Максимальна добова доза не повинна перевищувати 800 мг, разова – 250 мг. При відкритокрової глаукомі різних стадій у складі комплексної терапії Лодиксем вводять внутрішньом'язово в добовай дозі 100–300 мг 1–3 рази на добу протягом 14 днів. При абстинентному алкогольному синдромі Лодиксем вводять у дозі 200–500 мг внутрішньовенно краплинно або внутрішньом'язово 2–3 рази на добу протягом 5–7 днів. При гострій інтоксикації антипсихотичними засобами дорослим препарат вводять внутрішньовенно в дозі 200–500 мг на добу протягом 7–14 днів. При гострих гнійно-запальних процесах черевної порожнини (гострий некротичний панкреатит, перитоніт) препарат призначають у першу добу як у передопераційний, так і в післяопераційний період. Дози залежать від форми та тяжкості захворювання, поширеності процесу, варіантів клінічного перебігу. Відміну препарату потрібно проводити поступово, тільки після стійкого позитивного клініко-лабораторного ефекту. При гострому набряковому (інтерстиційному) панкреатиті Лодиксем призначають дорослим по 200–500 мг 3 рази на добу внутрішньовенно краплинно (в ізотонічному розчині натрію хлориду) та внутрішньом'язово. Легкий ступінь тяжкості некротичного панкреатиту: по 100–200 мг 3 рази на добу внутрішньовенно краплинно (в ізотонічному розчині натрію хлориду) та внутрішньом'язово. Середній ступінь тяжкості: дорослим – по 200 мг 3 рази на добу внутрішньовенно краплинно (в ізотонічному розчині натрію хлориду). Тяжкий перебіг: у разі дозування 800 мг у першу добу при дворазовому введенні, далі – по 200–300 мг 2 рази на добу з поступовим зниженням добовай дози. Дуже тяжкий перебіг: у початковій дозі 800 мг на добу до стійкого купірування прояву панкреатогенного шоку, після стабілізації стану – по 300–500 мг 2 рази на добу внутрішньовенно краплинно (в ізотонічному розчині натрію хлориду) з поступовим зниженням добовай дози. **Діти.** Суворо контролюваних клінічних досліджень безпеки застосування препарату дітям не проводилося, тому Лодиксем не застосовують цій категорії пацієнтів. **Передозування.** При передозуванні можлива сонливість. Лікування – деінтоксикаційна терапія. **Побічні реакції.** Рідко – нудота, сухість слизової оболонки рота, алергічні реакції, сонливість, порушення процесу засвоєння, відчуття тривог, емоційна реактивність, дистальний гіпергідроз, головний біль, порушення координації, підвищення артеріального тиску, зниження артеріального тиску. **Упаковка.** По 2 мл по 5 ампул в контурній чарунковій упаковці, по 2 контурні чарункові упаковки в паці; по 5 мл по 5 ампул в контурній чарунковій упаковці, по 1 контурній чарунковій упаковці в паці. **Категорія відпуску.** За рецептом. **Виробник.** ТОВ «Юрія-Фарм», Р.П. МОЗ України ІД/16708/01/01 від 03.01.2019.

1. Пожилова О. В. та співавт. Фармакодинаміка та клінічне використання препаратів на основі гідроксипіридину. Вісник Смоленської державної медичної академії, №3, 2013

ЮРІЯ-ФАРМ
www.uf.ua

03038, м. Київ, вул. Амосова, 10
Тел./факс: (044) 275-01-08, 275-92-42

ЛАБОРАТОРНЫЕ ПЛАТФОРМЫ ДЛЯ ОПРЕДЕЛЕНИЯ АДАПТИВНОГО Т-КЛЕТОЧНОГО ИММУННОГО ОТВЕТА К ВИРУСУ SARS-COV-2



МЕЛЬНИК А.А., к.б.н.,
продакт-менеджер, ООО «ЛАБИКС», г. Киев, Украина

В конце 2019 года в мире появился новый коронавирус тяжелого острого респираторного синдрома (SARS-CoV-2), вызывающий заболевание COVID-19. После того как новый патоген распространился по всему миру, ВОЗ объявила о пандемии 11 марта 2020 года (1). Отсутствие ранее существовавшего иммунитета к этому новому вирусу связано с необычайным ростом заболевания. На момент написания статьи в мире зарегистрировано уже более 150 млн подтвержденных случаев инфицирования и около 3 млн смертей. Была предпринята беспрецедентная глобальная попытка охарактеризовать иммунный ответ на SARS-CoV-2, а также разработать и применить вакцины. Понимание закономерностей иммунитета на индивидуальном и популяционном уровнях будет ключом к решению задачи прекращения пандемии.

Для успеха в преодолении распространения вируса SARS-CoV-2 очень важное значение имеет надежность тестирования и гибкий подход к данному виду лабораторных исследований. На текущий момент пандемии COVID-19 очень важно исследовать силу и продолжительность иммунного ответа на вирус SARS-CoV-2. Понимание этих параметров критично для эпидемиологических прогнозов и оценки действия вакцины. Появляется все больше данных о том, что Т-клеточный ответ на вирус играет не меньшую роль, чем образование специфических антител. В то время как наблюдается быстро растущее количество литературы о реакции антител на SARS-CoV-2, гораздо меньше опубликовано информации о Т-клетках, которые имеют решающее значение для противовирусного иммунитета. Исследования подтверждают, что эпидемиологические данные, основанные только на обнаружении антител к SARS-CoV-2, могут привести к существенной недооценке предшествующего воздействия вируса.

ИММУННАЯ СИСТЕМА ОРГАНИЗМА ЧЕЛОВЕКА

Иммунная система организма человека состоит из врожденного (неспецифического) и приобретенного (специфического) иммунитета.

Под **неспецифическим иммунитетом** подразумевают систему предшествующих защитных факторов организма, присущих данному виду как наследственно обусловленное свойство. Так, первые антитела к различным инфекциям ребенок начинает получать, еще находясь в утробе матери, — через плаценту, а после рождения антитела поступают вместе с грудным молоком. **Специфический иммунитет** — это реакция организма, направленная на дифференциацию всего «своего» от всего «чужого». В понятие защиты от «чужого» входят представления о том, что специфический иммунитет проявляется всегда, когда конкретный организм вступает в контакт с тем или иным антигенно чужеродным материалом (микроорганизмы, трансплантаты, мутационно измененные собственные клетки и др.), которым приданы иммуногенные свойства. Существенным признаком специфического иммунитета является способность сохранять память о первой встрече с антигеном. Именно это свойство лежит в основе вакцинации.

Приобретенный (специфический, или адаптивный) иммунитет

Адаптивный (приобретенный, или специфический, иммунитет) отсутствует при рождении. Этот процесс узнавания и обучения начинается тогда, когда иммунная система сталкивается с чужеродными веществами (антигенами) и распознает их. Затем компоненты приобретенного иммунитета узнают, как лучше всего атаковать каждый антиген. Приобретенный иммунитет также называется специфическим иммунитетом, так как он адаптирует свою атаку на определенный ранее встреченный антиген. Его отличительной чертой является способность учиться, приспосабливаться и запоминать. Иммунная система может запомнить каждый встреченный антиген, потому что после столкновения некоторые лимфоциты превращаются в клетки памяти. Эти клетки живут долго — годами или даже десятилетиями. Когда клетки памяти сталкиваются с антигеном во второй раз, они немедленно распознают его

и быстро реагируют на этот конкретный антиген. Такой специфический иммунный ответ является причиной того, что люди не заболевают корью или ветряной оспой более одного раза. Напротив, вирусы простуды или гриппа умеют «уходить от удара» за счет быстрой изменчивости, поэтому нельзя получить иммунитет против них раз и навсегда.

В табл. 1 представлена классификация клеток иммунной системы в соответствии с рецепторами на их мембране.

Как видно из табл. 1, лимфоциты могут быть Т-клетками или В-клетками, которые работают в организме вместе, чтобы уничтожить чужеродный антиген.

Т-клетки

Т-клетки происходят из стволовых клеток костного мозга, которые попадают в орган грудной клетки, называемый тимусом. Там они учатся отличать свои антигены от чужих, чтобы не атаковать собственные ткани организма. Обычно только Т-клетки, которые научились игнорировать собственные антигены

Таблица 1. Классификация клеток иммунной системы по иммунофенотипированию

Клетки иммунной системы				Их некоторые особенности и функции	
Гранулоциты	Базофилы			Отвечают за аллергические реакции немедленного типа. В тканях превращаются в тучные клетки (лаброциты), содержащие гистамин	
	Нейтрофилы			Фагоциты (микрофаги), противостоят в основном бактериальным и грибковым инфекциям	
	Эозинофилы			Фагоциты (микрофаги), противостоят паразитарным инвазиям. Связывают и высвобождают гистамин и другие медиаторы воспаления, таким образом регулируют аллергические процессы	
Агранулоциты	Моноциты			Фагоциты (макрофаги), синтезируют биологически активные факторы, обеспечивают иммунитет против вирусов, микробов, паразитов, противостоят развитию опухолей	
		В-лимфоциты	Плазматические клетки	После контакта с антигеном активно вырабатывают антитела к нему	
			В-клетки памяти	Сохраняют память о контактах с антигенами, активируются при повторном контакте	
		Т-лимфоциты	Т-хелперы	Предъявляют антигены макрофагам и другим клеткам, выделяют цитокины	
			Т-супрессоры (Т-регуляторы)	Регулируют силу иммунного ответа, контролируя Т-хелперы и Т-киллеры	
			Т-киллеры (цитотоксические Т-лимфоциты)	Убивают собственные клетки организма, пораженные бактериями или вирусами, а также опухолевые клетки (в отличие от NK-клеток, специфически распознают определенные антигены). Играют важную роль в антивирусном иммунитете	
			Т-клетки памяти	Сохраняют память о контактах с антигенами, формируют вторичный иммунный ответ	
		NK-лимфоциты			Разрушают собственные клетки организма, отличные от нормы, например раковые или зараженные вирусами
Дендритные клетки (дендроциты)			Предъявляют антигены Т- и В-лимфоцитам. Выделяют цитокины		

(аутоантигены), созревают и покидают вилочковую железу. Т-клетки потенциально могут распознать почти неограниченное количество различных антигенов. Зрелые Т-клетки содержатся во вторичных лимфоидных органах (лимфатических узлах, селезенке, миндалинах, аппендиксе и пейеровых бляшках в слизистой оболочке тонкой кишки). Эти клетки циркулируют в кровотоке и лимфатической системе. После того как они впервые сталкиваются с инфицированной или аномальной клеткой, они активируются и ищут именно эти клетки. Обычно для активации Т-клеткам требуется помощь другой иммунной клетки, которая разбивает антигены на фрагменты (так называемый процессинг антигена), а затем представляет антиген из инфицированной или аномальной Т-клетки. Далее Т-клетки размножаются и специализируются в различные типы Т-клеток:

➔ киллерные (цитотоксические) Т-клетки прикрепляются к антигенам инфицированных или аномальных (например, раковых клеток). Т-киллеры убивают эти клетки, проделывая отверстие в их клеточной мембране и вводя в клетки ферменты;

➔ Т-хелперы помогают другим иммунным клеткам. Некоторые хелперные Т-клетки способствуют выработке В-клетками антител против чужеродных антигенов. Другие помогают активировать Т-киллеры для уничтожения инфицированных или аномальных клеток, а также активировать макрофаги;

➔ супрессорные (регуляторные) Т-клетки вырабатывают вещества, которые помогают остановить иммунный ответ или иногда предотвращают возникновение определенных нежелательных реакций.

Когда Т-клетки первоначально сталкиваются с антигеном, большинство из них выполняет предназначенную им функцию, но некоторые развиваются в клетки памяти, которые запоминают антиген и более энергично реагируют на него, когда сталкиваются с ним снова.

В-клетки

В-клетки образуются в костном мозге. Они имеют определенные участки (рецепторы) на своей поверхности, к которым могут прикрепиться антигены, и распознают почти неограниченное количество различных антигенов. Основная цель В-клеток — продуцировать антитела, которые маркируют антиген для атаки или напрямую его нейтрализуют.

Роль Т-клеток в иммунном ответе на вирус SARS-CoV-2

Т-клетки играют решающую роль в иммунном ответе на вирусные инфекции из-за их способности избирательно уничтожать инфицированные вирусом клетки [2, 3]. Недавние исследования на моделях трансгенных мышей подтвердили, что Т-клетки также важны для уничтожения вирусов и борьбы с заболеванием после заражения SARS-CoV-2 [4]. Следовательно, активация Т-клеток является признаком раннего специфического клеточного иммунного ответа на SARS-CoV-2 [5–9]. Генерация Т-клеток памяти может обеспечить пожизненную защиту от заражения. Предыдущие исследования показали, что Т-клетки, специфичные для SARS-CoV и MERS-CoV, можно обнаружить через много лет после инфицирования [10–13].

Механизм Т-клеточного иммунитета против SARS-CoV-2 представлен на рис. 1.

Как видно на рис. 1, CD8+ Т-клетки распознают вирусные антигены через их презентацию молекулами основного класса гистосовместимости I (MHC I) на инфицированных вирусом клетках, а также на неинфицированных дендрит-

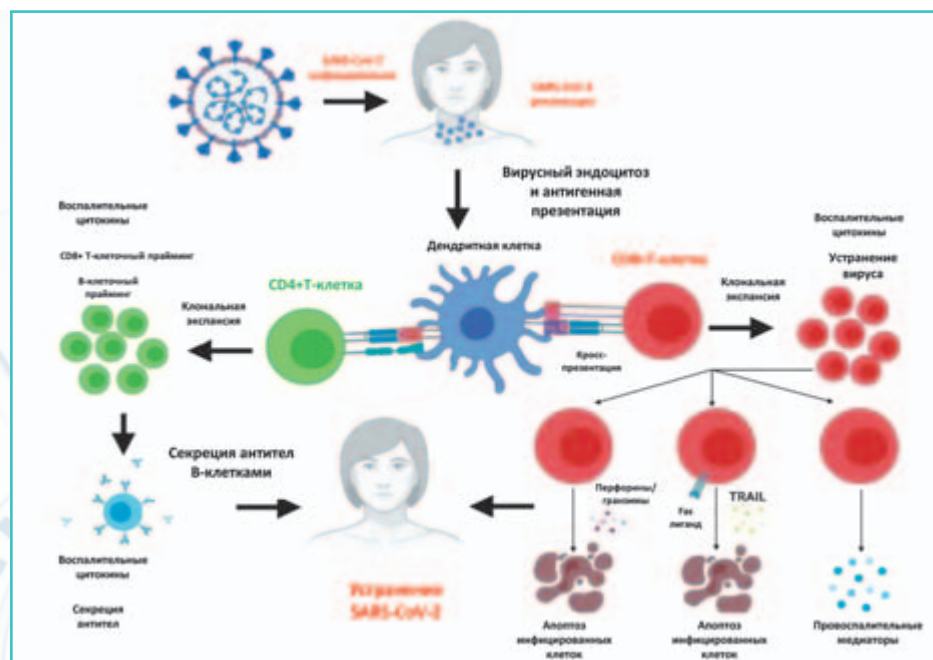


Рисунок 1. Механизм Т-клеточного иммунитета против SARS-CoV-2



Рисунок 2. Т-клетки сохраняются в крови еще долгое время после ослабления антител

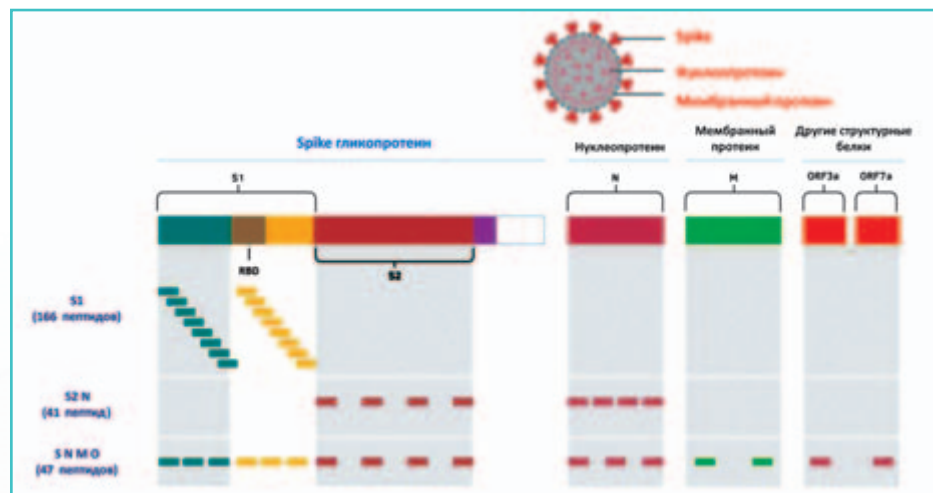


Рисунок 3. Пептиды из вируса SARS-CoV-2

ных клетках и макрофагах в лимфоузлах (процесс, известный как перекрестное представление). Как только Т-клетки активируются после распознавания антигена, они подвергаются процессу, называемому клональной экспансией, в котором активированные Т-клетки быстро пролиферируют с образованием большого количества Т-клеток с идентичными Т-клеточными рецепторами (TCR) и также распознают антиген. При элиминировании инфицированных вирусом клеток наблюдается увеличение клонов CD8+ Т-клеток с TCR, специфичными для вирусных антигенов. Этот процесс осуществляется путем их лизирования с высвобождением перфоринов/гранзимов, которые индуцируют апоптоз через лиганд, связанный с TNF-лигандом, индуцирующим апоптоз (TRAIL), или Fas-лигандом (апоптозный антиген 1), и секретируют провоспалительные медиаторы, такие как интерферон-γ (IFN-γ) [14–16].

Таким образом, Т-клетки являются решающими медиаторами противовирусного адаптивного иммунитета, и их анализ представляет огромный интерес и важность в контексте заболевания COVID-19.

Методы оценки Т-клеточного иммунного ответа на COVID-19 широко используются как для диагностики заболевания у пациентов с наличием симптомов, так и для определения общего количества людей, перенесших данное заболевание, в том числе бессимптомно. Данные тесты эффективны для оценки иммунного ответа после проведения вакцинации, а также для оценки напряженности специфического иммунитета в группах риска и у ранее переболевших. Кроме того, Т-клетки отвечают на попадание вируса в организм раньше, чем антитела, клеточный иммунитет обеспечивает долговременную защиту от коронавирусной инфекции. Одного только исследования на антитела недостаточно для комплексной защиты от COVID-19 (рис. 2).

В настоящее время для определения адаптивного Т-клеточного иммунитета к вирусу SARS-CoV-2 разработаны и успешно внедрены в практику такие методы, как ELISPOT и T-Detect Covid.

1. МЕТОД ELISPOT

Среди методов оценки Т-клеточного иммунного ответа наиболее перспективным является IGRA-ELISPOT (Interferon-Gamma Release Assay — Enzyme Linked

Spot Analysis, или секрета гамма-интерферона — иммуоферментный анализ пятен). Этот тест основан на выбросе гамма-интерферона под действием специфических антигенов коронавируса [17]. ELISPOT — чувствительный и надежный инструмент для измерения функционального отклика иммунитета путем оценки наличия антиген-специфических цитокинов-секретирующих лимфоцитов. Данная технология впервые была применена для диагностики туберкулеза компанией Oxford Immunotec (Великобритания) и сейчас используется как один из методов оценки Т-клеточного иммунитета.

Набор T-SPOT Discovery SARS-CoV-2

Набор для анализа T-SPOT Discovery SARS-CoV-2 предназначен для обнаружения клеточного COVID-19 опосредованного иммунитета с использованием пулов пептидов из вируса SARS-CoV-2 (рис. 3).

Принцип анализа

Мононуклеарные клетки периферической крови (PBMC) выделяют из образца цельной крови и промывают для удаления любых источников фона. PBMC включают лимфоциты (Т, В и NK-клетки), моноциты и дендритные клетки.

Затем PBMC подсчитываются таким образом, чтобы в анализе использовалось стандартное количество клеток. Это гарантирует, что в лунки для микротитрования будет добавлено адекватное количество образца с PBMC даже с низкими титрами Т-лимфоцитов в случае ослабленной иммунной системы (ослабленный иммунитет или иммуносупрессия).

Для каждого образца требуется шесть лунок:

1. Нулевой контроль для выявления неспецифической активации клеток.
2. COVID-19. Панель 1: панель специфических антигенов SARS-CoV-2.
3. COVID-19. Панель 3: панель специфических антигенов SARS-CoV-2.
4. COVID-19. Панель 4: панель специфических антигенов SARS-CoV-2.
5. COVID-19. Панель 13: панель, содержащая эпитопы SARS-CoV-2 с высокой степенью гомологии с эндемичными коронавирусами.
6. Положительный контроль: раствор митогена, содержащий фитогемагглютинин для подтверждения функциональности PBMC.

Анализ включает три панели специфических антигенов SARS-CoV-2, а также четвертую панель (панель 13), которая содержит пул эпитопов SARS-CoV-2 с высокой степенью гомологии к эндемичным коронавирусам. Панель 13 позволяет исследовать перекрестную реактивность к эндемичным штаммам коронавирусов.

Процедура анализа

1. Забор образца осуществляется с помощью стандартной флеботомии в пробики для крови, из которой выделяют мононуклеарные клетки периферической крови. Клетки промывают, подсчитывают и нормализуют для создания стандартной клеточной суспензии.
2. Стандартное количество клеток добавляют в специальные планшеты и стимулируют антигенами, специфичными для изучаемого заболевания. Клетки, отвечающие на эти антигены, выделяют химический посредник, известный как цитокин.
3. Цитокиновые антитела используются для непосредственного захвата цитокина по мере его высвобождения клетками. Далее добавляется вторичное меченое антитело, которое связывается с захваченным цитокином.
4. Добавляется детекторный реагент, который вступает в реакцию со вторичным меченым антителом. В результате этой реакции образуются пятна, которые

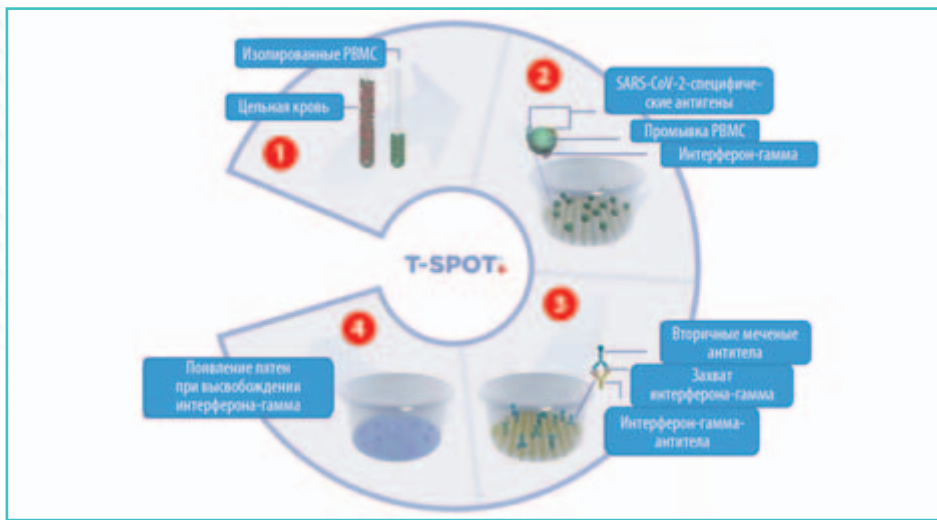


Рисунок 4. Общая схема проведения анализа

являются следствием высвобождения цитокина. Затем производится подсчет пятен (рис. 4).

В тесте подсчитываются эффекторные Т-клетки, реагирующие на стимуляцию с использованием двух отдельных пептидных пулов, измеренных параллельно в отдельных лунках. Панели антигенов T-SPOT COVID разработаны как перекрывающиеся пептиды, охватывающие последовательности белков Spike и Nucleocapsid. Этот дизайн предлагает максимальное покрытие эпитопа для более точного обнаружения реактивности Т-клеток. Антигенные препараты из 253 пептидов, покрывающие наиболее иммуногенные области вирусного генома, позволяют измерять широту иммунитета и сводят к минимуму влияние точечных мутаций. Специфичность к SARS-CoV-2 была увеличена за счет удаления потенциально перекрестно-реактивных пептидных последовательностей с высокой гомологией с другими коронавирусами.

Каждое пятно представляет собой след в виде отдельной цитокин-секретирующей Т-клетки. Производится подсчет количества полученных пятен, что показывает количество антиген-специфических эффекторных Т-клеток в периферической крови (рис. 5).

Интерпретация результатов

- Результаты теста на Т-лимфоциты:
- ➔ > 8 пятен — реактивные Т-клетки;
 - ➔ 5–7 пятен — пограничный;
 - ➔ < 4 пятен — неактивные Т-клетки.

Что означает результат теста «реактивные Т-клетки»?

У вас есть Т-клетки, которые реагируют на пептиды, специфичные для SARS-CoV-2, используемые в тесте. Весьма вероятно, что они подверглись воздействию вируса SARS-CoV-2.

Что означает результат теста «неактивные Т-клетки»?

У вас нет Т-клеток, которые реагируют на пептиды, специфичные для SARS-CoV-2, используемые в тесте. Поэтому маловероятно, что они подверглись воздействию вируса SARS-CoV-2.

Результаты следует использовать вместе с информацией, полученной в результате клинической оценки и других диагностических процедур. Положительная корреляция с предыдущим положительным результатом полимеразной цепной реакции (ПЦР): 96,6 % < 60 дней, 83,3 % > 60 дней. Отрицательная корреляция с популяцией низкого риска: 98,0 %.

2. T-DETECT COVID

Тест T-Detect COVID — это анализ на основе мультиплексной ПЦР и секвенирования следующего поколения (NGS) для обнаружения и идентификации последовательностей гена реаранжированного Т-клеточного рецептора бета (TCR-β) из геномной ДНК человека (гДНК), выделенной из венозной

цельной крови с использованием дикалота этилендиаминтетрауксусной кислоты (K2-EDTA) в качестве антикоагулянта. T-Detect COVID предназначен для использования в качестве средства идентификации людей с адаптивным Т-клеточным иммунным ответом на SARS-CoV-2 и указывает на недавнее или предшествующее заражение вирусом SARS-CoV-2.

Тестирование с помощью теста T-Detect COVID предназначено специально для использования квалифицированным клиническим лабораторным персоналом, который проинструктирован и обучен на работе использованию систем секвенирования Illumina NextSeq 500 и NextSeq 550 и рабочих процессов секвенирования нового поколения.

5 марта 2021 года FDA (Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США) выдало разрешение на использование в экстренных случаях (EUA, Emergency Use Authorization, или разрешение на использование в экстренных ситуациях) для теста T-Detect COVID, разработанного компанией Adaptive Biotechnologies (США).

Принцип теста

T-Detect COVID Test — это целевой подход NGS, который устанавливает последовательность и количественно опре-

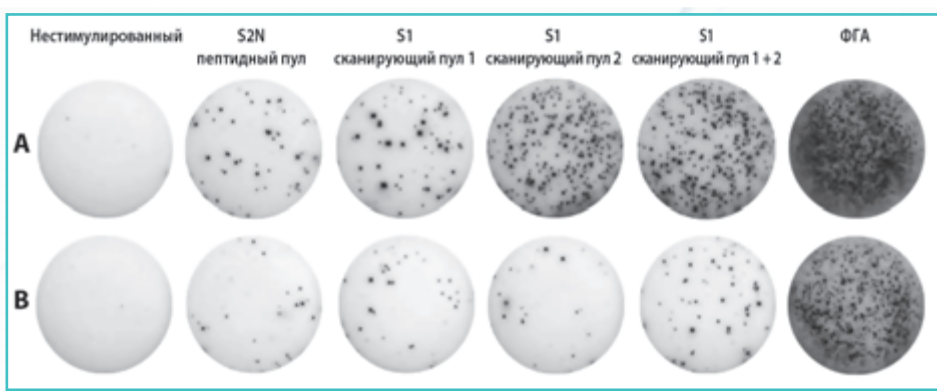


Рисунок 5. Пример получения различных результатов при использовании метода ELISpot

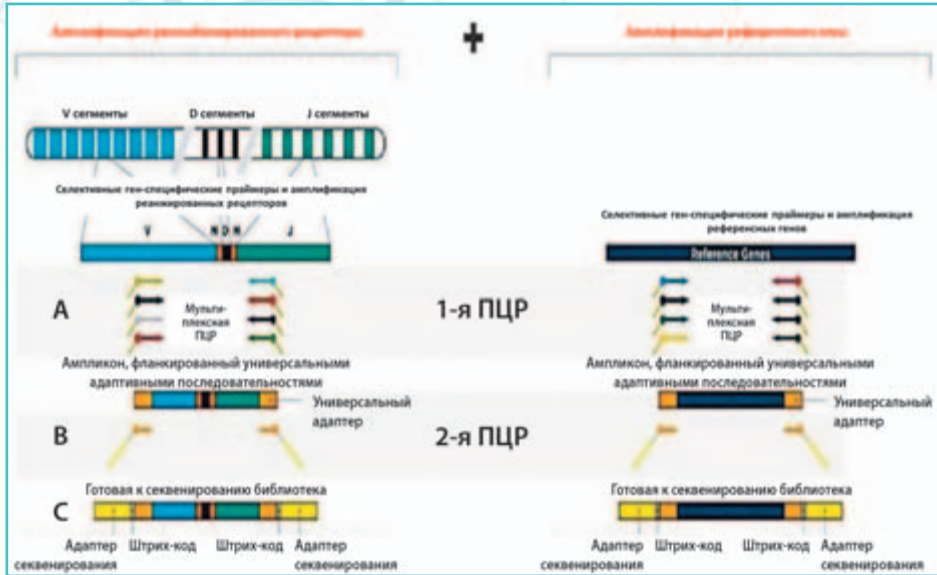


Рисунок 6. Стратегия мультиплексной ПЦР

деляет реаранжированный TCR-β последовательности из гДНК, экстрагированной из цельной венозной крови. В анализе используется машинный алгоритм для выявления пациентов с иммунным ответом на SARS-CoV-2 на основе наблюдаемых перестроенных β-последовательностей TCR. Имеется база данных по перестроенным β-последовательностям TCR, связанных с пациентами, у которых они ранее были идентифицированы.

Выделение ДНК из образца крови выполняется с помощью системы Kingfisher Flex 711 и MagMax DNA. Наборы реагентов Ultra 2.0 для нескольких проб.

Минимум 18 мкг гДНК извлекается из 2 мл крови. Геномная ДНК, выделенная из каждого биологического образца, разделяется на 4 реплики для реакционных лунок ПЦР. Поскольку известно количество синтетических молекул добавляется к каждой ПЦР, эти молекулы используются для расчета абсолютного количества последовательности TCR-β. Стратегия мультиплексной ПЦР используется при амплификации реаранжированных β-последовательностей TCR из гДНК, референсного локуса, синтетической β-молекулы TCR и синтетических референсных молекул (рис. 6).

Таблица 2. Интерпретация результатов для образцов пациентов при выполнении теста T-Detect COVID

Оценка	Результат контроля качества	Результат контроля качества	Пороговое значение уникальных TCR-последовательностей	Клинический результат	Действие
≥ 2,23	Подтвержден	Подтвержден	≥ ниже позитивного порогового значения ≤ выше порогового значения	Положительный	Положительный отчет
			> выше порогового значения	Положительный	Повторить тест с более низким входом
		Не подтвержден	< ниже положительного порогового значения	Положительный	Нет отчета о результатах
			≥ ниже положительного порогового значения	Положительный	CLD-обзор
	Не подтвержден	Подтвержден или не подтвержден	< ниже положительного порогового значения	Положительный	Нет отчета о результатах
			Не определено	Нет результата	Повторить тест
< 2,23	Подтвержден	Подтвержден	≥ ниже позитивного порогового значения ≤ выше порогового значения	Отрицательный	Положительный отчет
			> выше порогового значения	Отрицательный	Повторить тест с более низким входом
		Не подтвержден	< ниже положительного порогового значения	Отрицательный	Нет отчета о результатах
			≥ ниже позитивного порогового значения	Отрицательный	CLD-обзор
	Не подтвержден	Подтвержден или не подтвержден	< ниже положительного порогового значения	Отрицательный	Нет отчета о результатах
			Не определено	Нет результата	Повторить тест

Специфичный для COVID алгоритм (классификатор) применяется к результатам основного анализа каждого образца и генерирует COVID-положительный/отрицательный результат. Классификатор идентифицирует и количественно определяет любые SARS-CoV-2-связанные последовательности рецепторов Т-клеток из заранее определенного списка из нескольких тысяч SARS-CoV-2-связанных TCR, а также количественно определяет все уникальные идентифицированные TCR. Эти факторы математически оценивают последовательности β -TCR, связанные с SARS-CoV-2. Применяется пороговое значение, чтобы классифицировать образец пациента как положительный или отрицательный в плане иммунного ответа на SARS-CoV-2. Общее количество уникальных последовательностей TCR должно находиться в пределах порогового значения, чтобы алгоритм представил результат.

Интерпретация результатов

Перед интерпретацией результатов пациента следует проверить все контроли. Если контроли недействительны, результаты пациента не могут быть интерпретированы.

Интерпретация результатов для образцов пациентов представлена в табл. 2.

Таким образом, тест T-Detect COVID является новой технологией, которая оценивает иммунный ответ Т-клеток на COVID-19. Когда компания Adaptive Biotechnologies и технологический гигант Microsoft впервые объединились в 2018 году, они использовали облачные вычисления для «декодирования» иммунной системы. Целью партнерства было использование возможностей биотехнологической компании по определению последовательности иммунитета в сочетании с облачными вычислениями

Microsoft для создания универсального анализа крови, который считывает данные об иммунной системе человека для диагностики и лечения заболеваний. В настоящее время в рамках своего исследовательского партнерства Microsoft и Adaptive Biotechnologies уже запустили базу данных ImmuneCODE, которая дает подробное представление об адаптивном иммунном ответе на вирус. База данных находится в свободном доступе для исследователей. Технологии машинного обучения и облачных вычислений Microsoft сыграли ключевую роль в разработке теста на основе Т-клеток.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Коллективные усилия большой группы исследователей во всем мире значительно расширили научное понимание роли Т-клеток в элиминации вируса SARS-CoV-2. Так, у определенной части людей в силу особенностей иммунитета (возможно, при инфицировании низкой дозой возбудителя) Т-клеточное звено элиминирует вирус из организма без значимой активации В-клеточного звена, то есть с низким уровнем антителообразования, которое иногда не определяется лабораторными методами. При этом у таких людей клинические симптомы не развиваются (инфекционный процесс без развития болезни). Предполагается, что у части людей есть приобретенная невосприимчивость к SARS-CoV-2, обусловленная, вероятнее всего, Т-клетками, которые ранее активировались другими коронавирусами и сохранили иммунологическую память. Недавно ученые проверили старые образцы крови, взятые у людей в 2015–2018 гг. Оказалось, что иммунная система некоторых из них научилась распознавать COVID-19 задолго до начала пандемии, что свидетельствует о том, что их организм уже сталки-

вался в прошлом с вирусами, имевшими похожие поверхностные белки. До конца данный феномен пока не изучен, но наиболее вероятной является теория о том, что Т-лимфоциты у данных пациентов перекрестно активированы предыдущим воздействием широко циркулирующих в популяции «простудных» коронавирусов. Если человек ранее сталкивался с какими-то коронавирусами, то эти клетки сохранили информацию обо всем семействе коронавирусов, так как у них на 70 % совпадает генетический состав. Эти клетки памяти помогают определенной части населения сохранить иммунитет.

Функцией Т-клеток является уничтожение вируса и формирование клеточной памяти. Память Т-клеток во время повторного воздействия может остановить развитие тяжелого заболевания. По данным исследований, у 93 % людей, которые встречались с вирусом SARS-CoV-2, формировался устойчивый Т-клеточный ответ, несмотря на то что антитела были обнаружены только у 60 % из них. Исследование только гуморального звена иммунитета (определение в крови антител) не может дать полноценной картины иммунного статуса человека. С целью комплексной оценки иммунного ответа совместно с тестами на оценку уровня антител следует определять Т-клетки, специфично отвечающие на антигены вируса SARS-CoV-2.

Что касается возрастных различий, было высказано предположение, что дети могут получать защиту от разнообразного репертуара Т-лимфоцитов, причем взрослые в более старшем возрасте подвержены риску из-за иммунного старения. Снижение числа Т-клеток с возрастом также объясняет, почему пожилые люди гораздо тяжелее переносят COVID-19 (после 30 лет тимус уменьшает производство Т-клеток в организме человека). Было показано, что истощение и сни-

женное функциональное разнообразие Т-клеток в периферической крови могут предсказывать серьезное ухудшение состояния пациентов с COVID-19 [18]. В подобных публикациях [19, 20] подчеркивается, что необходим дальнейший анализ защитного иммунитета к данной инфекции для понимания патогенеза COVID-19, особенно в тяжелых случаях. Это также имеет значение при разработке эффективной вакцины для защиты от инфекции COVID-19 и ее лечения.

В проведении исследования Т-клеточного иммунитета нуждаются:

- ➔ люди с признаками коронавирусной инфекции и симптомами (без антител);
- ➔ контактировавшие с больными COVID-19 (на работе или дома);
- ➔ перенесшие COVID-19, в крови которых антитела (IgG) не определяются;
- ➔ с антителами (для комплексной оценки иммунитета к COVID-19);
- ➔ без антител (без признаков коронавирусной инфекции для оценки защищенности от COVID-19);
- ➔ после проведения вакцинации.

Изучение Т-клеточного ответа на инфекции — достаточно трудоемкий процесс и чаще выполняется в специализированных научно-исследовательских лабораториях. Тем не менее за короткий промежуток времени (всего один год с начала пандемии) разработаны и внедрены в практику для определения Т-клеточного иммунитета такие лабораторные платформы, как T-SPOT Discovery SARS-CoV-2 и T-Detect COVID. К сожалению, существенным фактором, ограничивающим их широкое использование в клинических лабораториях, является высокая стоимость одного исследования, которая составляет ~ 200 \$.

Список литературы
находится в редакции ■

«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.

ПРОВІДИМО НАЙСУЧАСНІШУ
ПОЛІСОМНОГРАФІЮ

AKSIMED.UA • 044 390 00 55






ЛІКУВАННЯ
ХРАПУ

УЯВЛЕННЯ ПРО ЗАХИСНИЙ ЕФЕКТ ДІЄТИЧНИХ ДОБАВОК ПРОТИ COVID-19

Прийом полівітамінів, омега-3, пробіотиків або вітаміну D може зменшити ризик позитивного тесту SARS-CoV-2, принаймні серед жінок. Про це свідчить велике популяційне дослідження, опубліковане у журналі «BMJ Nutrition Prevention & Health». У той же час прийом будь-яких добавок вітаміну С, цинку або часнику не пов'язаний із меншим ризиком позитивного тесту на вірус.

Дослідники зазначають, що з моменту початку пандемії було схвалено використання дієтичних добавок (ДД) як для запобігання, так і для лікування інфекції COVID-19. Лише у Великобританії в період першого загальнонаціонального локдауну станом на 23 березня минулого року частка ринку ДД зросла на 19,5 %, продажі вітаміну С зросли на 110 %, а мультівітамінів — на 93 %. Також збільшилися продажі добавок цинку на 415 % у перший тиждень березня, на піку поширення COVID-19 у США.

Дієтичні добавки можуть допомогти підтримати здорову імунну систему, але чи відомі конкретні добавки, спроможні зменшити ризик зараження SARS-CoV-2, невідомо.

Намагаючись усунути цю прогалину в знаннях, дослідники звернули увагу на дорослих користувачів програми COVID-19 Symptom Study, щоб дізнатись, чи зменшується ймовірність захворіти на цю інфекцію в осіб, які приймають певні ДД. Додаток було запущено у Великобританії, США та Швеції в березні 2020 року для збору інформації про розвиток пандемії на підставі самозвітів.

Спочатку він реєстрував місцезнаходження, вік та основні фактори ризику для здоров'я своїх користувачів. Але час йшов, абонентів просили надавати додаткову інформацію, включаючи симптоми, результати тестування на коронавірус тощо. Також рекомендували його використовувати і особам без очевидних симптомів.

Під час дослідження вчені проаналізували інформацію, що надали 372 720 абонентів із Великобританії, підписаних на цей додаток, щодо регулярного вживання дієтичних добавок протягом першої хвилі пандемії, а також результатів тесту на коронавірус. У період із травня по липень минулого року 175 652 абоненти Великобританії регулярно приймали дієтичні добавки; 197 068 — не приймали. Близько двох третин (67 %) були жінки і більше половини мали надлишкову вагу (IMT 27). Загалом у період із травня по липень 23 521 особа отримала позитивний результат на SARS-CoV-2, а 349 199 — негативний.

РЕГУЛЯРНЕ СПОЖИВАННЯ КОФЕЇНУ ПОВ'ЯЗАНЕ ЗІ ЗМЕНШЕННЯМ ОБСЯГУ МОЗКУ

Нове дослідження показало, що регулярне споживання кофеїну пов'язане зі зменшенням обсягу сірої речовини, але не це є наслідком потенційного негативного впливу на сон.

Дослідники виявили, що вплив кофеїну на сіру речовину головного мозку є тимчасовим й оберненим при припиненні вживання відповідних продуктів і напоїв.

Перший автор дослідження Ю-Шіуан Лін з Центру хронобіології Базельського університету (Швейцарія) зауважила, що не можна однозначно стверджувати, що кофеїн має негативний вплив на структуру головного мозку. Доктор Лін зазначила, що поки не існує чітких доказів, підтверджуючих функціональні наслідки зменшення сірої речовини головного мозку. Також невідомо, чи така відновлювана пластичність є корисною або завдає шкоди.

Дослідження було опубліковане 15 лютого онлайн в журналі «Кора головного мозку».

НЕЗРОЗУМІЛИЙ МЕХАНІЗМ

Для того, щоб зрозуміти, чи впливає регулярне споживання кофеїну на структуру головного мозку через погіршення сну, дослідники вивчали 20 молодих і здорових споживачів кофеїну.

Під час подвійного рандомізованого перехресного дослідження учасники отримували кофеїн (150 мг тричі на добу) або капсули плацебо протягом двох 10-денних періодів, а потім їх просили утриматися від кофеїну протягом певного

Періоду пробіотиків, омега-3 жирних кислот, полівітамінів або вітаміну D асоціювався з меншим ризиком зараження SARS-CoV-2 на 14, 12, 13 та 9 % відповідно після врахування потенційно впливових факторів, у тому числі умов життя та раціону.

Таких ефектів не спостерігалось серед тих, хто приймав добавки з вітаміном С, цинком або часником. Коли дослідники спеціально аналізували зв'язок зі статтю, віком та вагою (IMT), з'ясувалось, що захисні ефекти пробіотиків, омега-3 жирних кислот, полівітамінів та вітаміну D спостерігались лише в жінок різного віку та ваги. У чоловіків таких чітких асоціацій не спостерігалось.

Незважаючи на деякі відмінності, однакові загальні закономірності формувались для абонентів із США (45 757) і Швеції (27 373). Так, зокрема, це зниження ризику зараження: на 18 та 37 % відповідно для пробіотиків; 21 та 16 % відповідно для омега-3 жирних кислот; 12 та 22 % відповідно для полівітамінів і 24 та 19 % відповідно для добавок вітаміну D.

Оскільки це спостережене дослідження, не можна встановити причину отриманих ефектів. Дослідники також визнають кілька обмежень, включаючи те, що дослідження спиралося на самозвіти. Також не було зібрано інформації про дози добавок та інгредієнти. Але хоча спостережувані ефекти були незначними, вони були важливими, зазначають дослідники, які закликають до великих клінічних випробувань, щоб надати доказові терапевтичні рекомендації.

«Ми знаємо, що цілий ряд мікроелементів, включаючи вітамін D, є важливими для здорової роботи імунної системи. Це, в свою чергу, є ключовим для профілактики та одужання від інфекцій».

«Але на сьогоднішній день існує мало переконливих доказів того, що прийом дієтичних добавок має якеś терапевтичне значення, окрім підтримання нормальної імунної відповіді організму», — коментує отримані результати професор Сумантра Рей, виконавчий директор Глобального центру харчування та здоров'я NNEdPro, який є співвласником журналу.

Louca P. et al. Modest effects of dietary supplements during the COVID-19 pandemic: insights from 445 850 users of the COVID-19 Symptom Study app. BMJ Nutrition Prevention & Health. 2021. doi: 10.1136/bmjnp-2021-000250. ■

ПОПЕРЕДНІ ВИСНОВКИ, АЛЕ З МОЖЛИВИМ ЦІКАВИМ РОЗВИТКОМ

Доктор Флавіо Фроліх, директор Каролінського центру нейростимуляції в Університеті Північної Кароліни (м. Чейпл-Хілл), зазначив, що це дослідження є цікавим, тому що висуває інтригуючу гіпотезу про вплив кофеїну на якість сну та обсяг сірої речовини головного мозку. Доктор Фроліх, який не брав участі в дослідженні, додав, що обсяг сірої речовини головного мозку може змінюватись і, цілком імовірно, кофеїн справляє прямий або побічний вплив на пластичність мозку. Прямих доказів з огляду на функцію пам'яті або пластичності

виявлено не було, отже, наслідки вживання кофеїну залишаються незрозумілими. Доктор Фроліх не думає, що отримані дані щодо впливу вживання кофеїну повинні розглядатись як суттєвий вплив на здоров'я населення.

Yu-Shiuan Lin et al.

Daily Caffeine Intake Induces Concentration-Dependent Medial Temporal Plasticity in Humans: A Multimodal Double-Blind Randomized Controlled Trial. Cerebral Cortex. 2021. bhab005, https://doi.org/10.1093/cercor/bhab005. ■

ВЖИВАННЯ КОФЕЇНУ ПЕРЕД ФІЗИЧНИМ НАВАНТАЖЕННЯМ ДОПОМАГАЄ СПАЛЮВАТИ ЖИР

Результати нового дослідження, опубліковані в «Journal of the International Society of Sports Nutrition», свідчать про те, що вживання кофеїну або міцної кави за пів години до аеробного фізичного навантаження може сприяти спалюванню жиру. Автори запевняють, що ефекти більш виражені при виконанні фізичних вправ вдень, а не вранці. Франсіско Хосе Амаро-Гатете, провідний автор дослідження, фізіолог з Університету Гранаді, зазначив, що рекомендація щодо ранкового фізичного навантаження натщесерце для збільшення окиснення жирних кислот є звичайною і вже відомою. Однак така рекомендація не має підтвердженої наукової бази, оскільки невідомо, чи такий ефект пов'язаний із ранковими фізичними вправами або є наслідком голодування вночі.

У рамках дослідження 15 чоловіків (середній вік — 32 роки) займалися фізичним навантаженням чотири рази на тиждень. Вони вживали порошок зелених кавових зерен у кількості 3 мг/кг маси тіла, що приблизно еквівалентно одній порції міцної кави, або плацебо у водному розчині. Усі учасники пройшли тест відповідно до встановлених умов та вживали кофеїн або плацебо за 30 хвилин до кожного тесту о 8 ранку та о 5 вечора у випадковому порядку.

У дні тренувань учасники вживали кофеїн або плацебо і відпочивали 30 хвилин, перш ніж починати вправу на велосипеді. Дослідницька група

стандартизувала умови перед кожним тестом, включаючи час після останнього прийому їжі, вживання стимуляторів та фізичну активність, і вимірювала окиснення жиру, максимальне споживання кисню та інтенсивність вправ.

Загалом дослідницька група виявила, що вживання дози кофеїну за 30 хвилин до аеробного тренування збільшує окиснення жиру під час тренування незалежно від часу доби. У той же час швидкість спалювання жиру була вищою вдень, ніж вранці, при однаковій тривалості голодування. Порівняно з плацебо кофеїн збільшував окиснення жирів на 10,7 % вранці та на 29 % вдень. Кофеїн збільшував інтенсивність фізичних вправ на 11 % вранці та на 13 % вдень. Максимальне споживання кисню також було вищим вдень.

Автори підсумували, що поєднання споживання кофеїну з фізичною активністю помірної інтенсивності в другій половині дня забезпечує найкращий ефект для осіб, які прагнуть збільшити окиснення жирів під час аеробних вправ.

Ramírez-Maldonado M., Jurado-Fasoli L., del Coso J. et al. Caffeine increases maximal fat oxidation during a graded exercise test: is there a diurnal variation? J. Int. Soc. Sports Nutr. 2021. 18. 5. https://doi.org/10.1186/s12970-020-00400-6. ■

ДОСЛІДНИКИ ВИЗНАЧАЮТЬ КАНДИДАТІВ НА ЛІКАРСЬКІ ЗАСОБИ НА ОСНОВІ ПРОБІОТИКІВ

Дослідники з Негевського університету імені Бен-Гуріона вперше визначили нових кандидатів на ліки на основі молекул, виділених із йогурту, для боротьби з патогенними бактеріями та лікування різних запальних станів, включаючи запальні захворювання кишечника та COVID-19, що асоціюється із розвитком цитокинової бурі.

Дослідження, опубліковане в «Microbiome», провідному рецензованому виданні, очолив доктор філософії Оріт Малка.

«Отримані результати є важливими, оскільки це перша демонстрація того, що вірулентність патогенних бактерій може пом'якшуватися молекулами, виділеними із пробіотичних молочних продуктів, таких як йогурт або кефір. Наявні дослідження висвітлюють механізм, за допомогою якого пробіотики, що зброджують молоко, можуть захистити від патогенів та допомогти імунній системі. Після багатообіцяючих результатів на моделях тварин ми з нетерпінням чекаємо призначення цих кандидатів на ліки пацієнтам, які переживають цитокинову бурю при COVID-19, або людям, які страждають від гострих запальних захворювань кишечника, таких як хвороба Крона», — повідомив професор Раз Єлінек, віце-президент Університету імені Бен-Гуріона.

Кефір — це ферментований пробіотичний молочний напій, виготовлений шляхом настоювання коров'ячого або козячого молока на спеціальних гранулах, що містять дріжджі та молочнокислі бактерії. Загальновідомо, що пробіотики регулюють імунну відповідь, впливаючи на збалансовану мікробну популяцію травної системи та потенційно захищаючи організм від бактеріальних інфекцій.

«Корисні властивості пробіотиків відомі вже досить давно, але дослідники з Університету імені Бен-Гуріона продемонстрували, що вони можуть бути ще й високоефективними ліками», — сказав Дуг Сесерман, головний виконавчий директор

Університету імені Бен-Гуріона. Це ще один приклад новаторських досліджень Університету імені Бен-Гуріона. Дослідники з Університету імені Бен-Гуріона продемонстрували, що молекули, які утворюються в кефірі, змогли значно зменшити вірулентність холерного вібріона, що викликає холеру. Антибактеріальний ефект базувався на порушенні зв'язку між бактеріальними клітинами, що є перспективним підходом проти стійких до антибіотиків бактерій. У подальшому дослідженні вчені відзначили, що виділені молекули мають значні протизапальні властивості при різних патологічних станах та моделях захворювань.

Дослідники створили нову компанію для роботи та комерціалізації отриманої технології.

«У світі, де стійкі до антибіотиків бактерії стають безпосередньою загрозою, нові молекули, відкриті вченими Університету імені Бен-Гуріона, прокладають абсолютно новий шлях боротьби з бактеріальними інфекціями, порушуючи міжклітинні зв'язки патогенних бактерій», — розповів Джош Пелер, генеральний директор BGN Technologies. — Більше того, протизапальна активність нових молекул може відкрити шляхи для терапії та створення спеціальних науково обгрунтованих пробіотичних харчових продуктів... Роки проривних досліджень зараз досягли точки підтвердження, яка призвела до створення біофармакологічної компанії для подальшого розвитку та клінічної оцінки цієї захоплюючої нової технології, яка може потенційно змінити лікування бактеріальних інфекцій, а також запальних станів».

Malka O. et al. Cross-kingdom inhibition of bacterial virulence and communication by probiotic yeast metabolites. Microbiome. 2021. doi: 10.1186/s40168-021-01027-8. ■

Асоціація дієтологів України ■

ОТРИМАННЯ НОВОЇ МОДЕЛІ ІМУНІЗАЦІЇ ПРОТИ COVID-19

12 квітня 2021 року іспанська омікс-на компанія Sequentia Biotech та біотехнологічна компанія NextBiomics, що займається дослідженнями та розробкою пробіотиків наступного покоління в колаборації із відділенням Неаполітанського університету імені Федеріко II, оголосили про подання заявки на патент для бактеріальної вакцини проти COVID-19.

«Завдяки розробці пробіотика на базі *Escherichia coli* Nissle 1917, що має здатність експресувати білок SARS-CoV-2 Spike, вдалося отримати інноваційну модель імунізації проти COVID-19 шляхом стимулювання імунної системи кишечника», — відзначив Джованні Сарнеллі.

Вакцина NextBiomics подібна до інших вакцин, що вже були дозволені для використання (Pfizer, Moderna, AstraZeneca, Reithera, Johnson & Johnson), оскільки стимулює імунну відповідь проти спайкового протеїну, який коронавірус використовує для зараження клітин, проте відрізняється від них тим, що використовує як вектор пробіотичний мікроорганізм, що вже є на ринку та широко використовується для інших цілей.

Ця особливість відрізняє вакцину NextBiomics від усіх інших, адже завдяки цьому вона не потребує ін'єкції, не використовується вірусний вектор, такий як аденовірус, який у рідкісних випадках асоціюється з серйозними побічними реакціями, та використовує внутрішню здатність кишкової палички Nissle 1917 для модуляції імунної відповіді.

Доклінічні дані, отримані на моделі миші, показують, що введення модифікованої *Escherichia coli* Nissle 1917 5 днів на тиждень протягом 17 тижнів могло суттєво стимулювати імунну відповідь у вигляді продукції циркулюючих антитіл класу IgM та IgG без будь-яких побічних ефектів.

«Здатність вакцини стимулювати продукцію IgA на рівні слизової (як кишкової, так і бронхіальної) гарантує де-факто подальший захист від інфекції COVID-19 і є ще більш цікавою особливістю даної технології», — додає Джузеппе Еспозіто, професор фармакології в Римському університеті Сапієнца, науковий керівник та співзасновник NextBiomics.

«Епідеміологічні дані та еволюція пандемії SARS-CoV-2 вказують на те, що громадянам доведеться продовжувати проходити щеплення. Перевага нашого підходу полягає в тому, що реалізується принцип перорального прийому, який не вимагає навченого персоналу та медичних установ чи центрів вакцинації. Це зменшує витрати на управління, розподіл (не потрібно підтримувати умови глибокої заморозки), що в цілому зменшує тиск на медичні установи, а також робить весь процес набагато простішим та ефективнішим.

Більше того, ці переваги поєднуються з високою безпекою системи, простотою та низькими витратами виробничих процесів, а фабрики для широкомасштабного виробництва пробіотиків вже є в усьому світі, що робить нашу вакцину надійною альтернативою вже існуючим на ринку. Ми проводимо переговори з кількома фармацевтичними компаніями, щоб вони могли отримати доступ до нашого винаходу та наших експериментальних даних для проведення клінічних випробувань, щоб зробити можливим випуск нової вакцини на ринок», — зауважив Уолтер Сансеверіно.

Франческо Кампобассо, фінансовий директор компанії NextBiomics, з ентузіазмом ставить до нових можливостей: «Цей етап дозволяє нам пришвидшити наші розробки для випуску широкого спектра щорічних версій з урахуванням мутованих варіантів COVID-19, які можуть з'явитися з часом».

www.sequentiabiotech.com

ДОСЛІДЖЕННЯ ВКАЗУЄ НА ПОТЕНЦІЙНУ РОЛЬ ПРОБІОТИКІВ У ПРОФІЛАКТИЦІ РЕСПІРАТОРНИХ ІНФЕКЦІЙ

Згідно з результатами дослідження, щоденне вживання пробіотиків асоціюється із меншою кількістю симптомів ураження верхніх дихальних шляхів у людей із надмірною вагою та людей похилого віку. Дослідження було обрано для презентації на Digestive Disease Week® (DDW) 2021.

«Уведення бактерій у кишечник для зменшення ризику респіраторних інфекцій не є чимось новим, проте це ще одне свідчення того, що кишковий мікробіом має складний взаємозв'язок з різними системами нашого тіла. У цілому мікробіом впливає не тільки на роботу кишечника або печінки, він забезпечує регуляцію роботи всього тіла людини», — відзначив Бенджамін Малліш, доктор медичних наук, провідний науковий

співробітник дослідження та викладач відділу хвороб органів травлення Імперського коледжу Лондона, Англія.

Дослідники повторно проаналізували щоденники 220 пацієнтів, які брали участь у попередньому подвійному сліпому плацебо-контрольованому дослідженні з вивчення впливу пробіотиків на втрату ваги. Були оцінені загальні симптоми інфекційних уражень верхніх дихальних шляхів, включаючи кашель, біль у горлі та хрипи. Дослідники виявили, що учасники, які приймали пробіотики протягом шестимісячного періоду дослідження, мали на 27 % нижчу загальну частоту проявів ураження верхніх дихальних шляхів порівняно з групою плацебо. Ефект був найбільшим серед учасників ві-

ком понад 45 років, а також тих, хто страждав від ожиріння. Люди з ожирінням мають більший ризик розвитку респіраторних інфекцій. Попередні дослідження показали, що пробіотики зменшують ризик інфекцій верхніх дихальних шляхів у здорових дорослих та дітей, однак відомостей про людей похилого віку, людей із зайвою вагою та людей з ожирінням мало.

«Ці висновки формують додатковий інтерес до осі «кишечник — легені», — сказав д-р Малліш. — Адже не тільки кишечник надсилає сигнали, що впливають на роботу легень. Це працює в обох напрямках. Зміни в мікробіомі кишечника можуть вплинути на безліч аспектів нашого здоров'я».

www.news-medical.net

Від мрії до надії

Перша в Україні клініка сучасної діагностики та лікування нейроімунологічних захворювань

ДІАГНОСТИКА ТА ЛІКУВАННЯ:

- Хронічних нейроінфекцій
- Епілепсій
- Розсіяного склерозу
- Панічних атак і депресій
- Енцефалітів та енцефаломієлітів
- Невритів та невралгій
- Міастеній
- Імунодефіцитів
- Демієлінізуючих полінейропатій
- Аутистичного спектра у дітей

+38 067 689 88 33
+38 066 689 88 33
+38 063 689 88 33

www.vivereclinic.com

м. Київ,
вул. Ломоносова, 71-Б

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

Окончание. Начало в № 5, 2021

ЭФЕСКИЕ ПИСЬМЕНА И ИСТОЧНИКИ БОГИНИ ДЕМЕТРЫ

В храмовой медицине Древней Греции особое место занимали так называемые эфесские письма и источники богини Деметры.

Еще одной богиней Древней Греции, имевшей отношение к медицине, была богиня-охотница Артемид, которая, по представлениям древних греков, покровительствовала роженицам [3; с. 194].

И потому одним из популярных центров подобной храмовой медицины был храм Артемиды Эфесской, который входил в число Семи чудес Древнего мира и занимался не только организацией паломнических ходов, производством реликвий, оберегов и банковскими операциями. Нет, он был и одним из центров распространения так называемых эфесских писаний [24].

Дело в том, что «на статуе богини или, вернее, быть может, на перевернутой вверх дном пирамиде, служившей основой для ее закутанных и бесформенных ног, были написаны известные таинственные формулы, которым придавалось волшебное значение. Это повело к происхождению пользовавшихся славой «эфесских писаний», которыми алчное шарлатанство с избытком наделяло жаждущее суеверие. Среди них были слова: аскион, катаскион, ликс, тетрас, дамнаменеус, эсия, которые по смыслу и действию были почти одинаковы с *daries, derdaries, astataries, ista, pista, sista*, считавшимися Камоном Старшим лучшим целебным средством от вывиха, или шавири, врири, ирири, рири, ири, ри, произносимыми с пристукиванием по крышке кувшина, что у раввинов считалось самым действенным средством для изгнания беса слепоты» [25].

Таким образом, эти эфесские письма представляли собой магические заклинания, состоящие из слов, лишённых смысла. Как и мантры, эфесские заклинания приобретали, согласно учению жрецов, силу только в том случае, если их правильно и точно произносили. Маги советовали также для большего эффекта произносить эти эфесские заклинания вслух. Более того, даже самим письменам с этими заклинаниями приписывалась особая сила. Так, греческие борцы имели при себе папирусы, чтобы путем декламации их текстов получить волшебную силу перед началом поединка. Так колдовство и магия, являвшиеся, как уже упоминалось выше, неотъемлемой частью культа богини Артемиды, широко распространялись как среди граждан Эфеса, так и среди многочисленных посетителей этого города.



Модель храма Артемиды в парке миниатюр «Миниатюрк»

Источники богини Деметры

Еще одним магическим методом лечения болезней было прибегание к священным источникам. «Особенно был знаменит источник в Патрах у святилища Деметры. Он был обнесен каменной оградой; со стороны храма к источнику вел каменный спуск. Этот же священный источник был и местом для гаданий, связанных с различными заболеваниями. На тонкой бечевке подвешивали зеркальце и опускали его в источник, так, чтобы край зеркальца лишь слегка касался поверхности воды. Тем временем больные разжигали курительницы с благовониями, возносили молитвы богине Деметре, после чего, взглянув в зеркальце, должны были найти в нем ответ, выздоровеют они или нет» [8; с. 243].

Зеркало практически у всех древних народов ассоциируется с магической практикой ясновидения [26; с. 52].

«Многочисленные этнографические примеры из различных областей ойкумены свидетельствуют о несовместимости зеркала с кругом представлений, связанных со смертью. Дошедший до наших дней обычай завешивания зеркал в доме, где находится покойник, вера в то, что разбитое зеркало предвещает смерть, а из этнически наиболее близкой к скифам среды — сарматский обычай ломки зеркал при погребении являются,

бесспорно, отголосками разнообразных древних представлений, противопоставлявших зеркало (видимо, как вместилище души) и смерть. Зеркало в брачных церемониях скифов, таджиков, индусов и других индоиранских народов являлось важным атрибутом кульминации обряда бракосочетания: новобрачные должны были увидеть себя отраженными в одном зеркале до встречи. Приведенные данные позволяют говорить о зеркале как о символе медицины в значении носителя личности, противостоящей смерти, и вместе с тем как о символе чистоты помыслов целителя» [27].

ПЕЩЕРЫ ТРОФОНΙΑ

Одна из наиболее знаменитых оккультных пещер находилась недалеко от города Лебадия и именовалась пещерой Трофония [26; с. 63].

Согласно древнегреческой мифологии, Трофоний был сыном бога Зевса и питомцем богини Деметры. Павсаний называет его сыном биотийского царя Эргина. Культ Трофония весьма напоминает культ бога врачевания Асклепия. По мнению некоторых авторов, они вообще являются одним культом, а по мнению других — культ Трофония более древний, и поэтому последователи Асклепия многое переняли у него [26; с. 62-63].



Уход за телом. Орнамент античной вазы

Сходство обоих культов подчеркивает и их общий символ — змея. Последняя является символом потусторонних сил практически у всех древних народов земли, что указывает на сохранение в их памяти событий грехопадения, описанных в Библии, где сатана явился первым людям в образе змея. Поэтому и символ змея остался навсегда символом потусторонних могущественных сил, и в оккультных языческих практиках ему всегда отводится видное место. И так как змеи обитают в пещерах, то и свою деятельность Трофоний осуществлял именно там. Уже упоминавшийся нами выше древнегреческий ученый и путешественник Павсаний оставил весьма подробное описание того, что происходило в пещере Трофония.

«В пещере же находятся истоки реки и статуи в виде стоящих прямо фигур с жезлами в руках, а вокруг жезлов обвились змеи. Всякий легко догадается, что это статуи Асклепия и Гигиен (Здоровья); но они могут быть также статуями Трофония и Теркины, так как змеи считаются посвященными столько же Асклепию, сколько и Трофонию. Уреки же есть могила и Аркесилая; говорят, Леит привез кости Аркесилая из-под Трои. Самые замечательные вещи в роще — это храм Трофония и его статуя, тоже похожая на статую Асклепия; изваял эту статую Пракситель. Есть там и святилище Деметры с наименованием Европа (Широкоглядящая) и статуя Зевса Геттия (Дающего дождь) под открытым небом. Если подниматься к прорицалищу и отсюда идти дальше в гору, то на этом пути будет так называемая... охота... Кору и храм Зевса Басилея (Царя); этот же храм ввиду огромности его размеров или вследствие междоусобных войн они оставили незавершенным. В другом храме находятся статуи Кроноса, Геры и Зевса. Есть тут и храм Аполлона.

Что касается прорицалища, то там установлен такой порядок посещения. Если какой-либо человек решит спуститься в пещеру Трофония, то прежде всего он должен прожить определенное число дней в особом здании; это здание — храм доброго Демона и доброй Тихи (Случая). Живя здесь, он совершает различные очистительные обряды и, между прочим, воздерживается от теплых омовений; для омовения ему служит река Теркина. Мяса он получает много от жертв: всякий, решающий спуститься в пещеру, приносит жертвы самому Трофонию и детям Трофония, а кроме того, Аполлону, Кроносу, Зевсу, именуемому Басилеем, Гере Геннохе (Вознице) и Деметре, которую называют Европой и говорят, что она была кормилицей Трофония. При каждом жертвоприношении присутствует предсказатель; он вглядывается во внутренности жертвенных животных и, рассмотрев их, дает (предварительное) предсказание собирающемуся спуститься в пещеру — милостиво ли и благосклонно примет его Трофоний. Но внутренности не всех жертвенных животных в равной степени знаменуют волю Трофония: в ту ночь, в которую каждый должен спуститься в пещеру, в эту ночь приносят в жертву барана над ямой, призывая имя Агамеда.

Благоприятные знамения, объявленные при первых жертвоприношениях, не имеют никакого значения, если и внутренности этого же барана не говорят того же самого. Но если и они подтверждают прежние знамения, то каждый спускается в пещеру, преисполненный доброй надежды. А спуск этот совершается следующим образом.

Прежде всего в эту ночь его ведут к реке Теркине, моют его и умащают маслом. Ведут его два мальчика лет по 13, из числа горожан — их называют Гермесами; они-то и моют, и служат и во всем другом этому нисходящему в пещеру, как мальчики-рабы. Затем он переходит в руки жрецов, которые ведут его не прямо в пещеру прорицаний, а к источникам воды; правда, они находятся близко один от другого. Здесь он должен напиться из одного воды Леты (Забвения), чтобы он забыл о всех бывших у него до тех пор заботах и волнениях, а из другого он таким же образом опять пьет воду Мнемосины (Памяти), в силу чего он помнит все, что он видел, спускаясь в пещеру. Показав ему статую, которую, как они говорят, сделал Дедал и которую жрецы не позволяют видеть никому, кроме тех, кто намерен идти в пещеру Трофония, поклонившись и помолившись этой статуе, они ведут его в прорицалище.

На него надевают льняной хитон, подпоясывают хитон лентами и надевают специальную местную обувь. Сам оракул находится за рощей на горе. Здесь сделана ограда из белого мрамора, окружность которой как самый небольшой молотильный ток, высота же меньше двух локтей. В эту ограду вделаны шесты из меди, так же, как и поперечные полосы, связывающие их. В этой загородке проделаны двери. За этой оградой есть отверстие в земле, не природное, но выложенное со всем искусством и роскошью каменной кладки. Внешний вид этого сооружения похож на печь для печения хлеба; диаметр его, на глаз, локтя четыре, а в глубину никто, кто бы ни прикинул на глаз, не даст больше восьми локтей. В самые недра пещеры схода не сделано никакого, но когда кто-нибудь идет к Трофонию, ему дают узкую и легкую лестницу. Между этим основанием и внутренностью пещеры спускающийся встречает щель шириной в две сифамы (ладони), а высотой в одну. Спускающийся ложится на пол, держа в руках ячменные лепешки, замешанные на меду, и опускает вперед в щель ноги и сам подвигается, стараясь, чтобы его колени прошли внутри щели. Тогда остальное тело тотчас же увлекается и следует за коленями, как будто какая-то очень большая и быстрая река захватывает своим водоворотом и увлекает человека. Те, которые таким путем оказываются внутри тайного святилища, узнают будущее не одним каким-либо способом, но один его видит глазами, другой о нем слышит.

Спустившись возвращаться назад приходится тем же самым путем, через ту же скважину, ногами вперед. Они говорят, что никто из спускавшихся туда не умер, исключая одного из телохранителей Деметрия. Говорят, что этот не совершил ничего из установленных при святилище обрядов и спустился туда не для того, чтобы спросить бога, но надеясь в этом тайном храме набрать золота и серебра. Говорят, что и труп его был найден в другом месте и не был выкинут через святое отверстие. Из многого другого, что рассказывают об этом человеке, я привожу самое важное. Того, кто вернулся наверх из пещеры Трофония, жрецы опять берут в свои руки, сажаяют на так называемый Трон Мнемосины (Памяти), который стоит недалеко от святилища, и, посадив его там, спрашивают, что он видел и что слышал. Узнав все, они поручают его только тогда родственникам. Взяв его на руки, они несут его в поместье, где он прежде жил, в храм доброй Тихи и доброго Демона. Подняв его на руки, они приносят его сюда, охваченного ужасом и в таком состоянии, что он не сознает са-



Пещера оракула Трофония

мого себя и не узнает близких. Но впоследствии к нему вполне возвращается разум и даже прежняя способность смеяться. Это я пишу не на основании слухов, но иных я видел своими глазами и сам вопрошал Трофония. Те, которые спускались к Трофонию, обязаны все, что каждый из них слышал или видал, оставить здесь, написав на дощечке. Тут хранится еще и сейчас щит Аристомена» [28].

Как видим, описание происходящего в пещере Трофония весьма напоминает то, что происходило в асклепioneах.

Не случаен также и выбор пещеры с целью получения особых откровений.

«Сходство в процедурах инкубации в асклепioneах и прорицания в пещере Трофония, месте их проведения (сновидения под землей, а их истолкование — на поверхности земли), единство главного атрибута Трофония и Асклепия (одиночная змея) указывают на то, что в сознании наших далеких предков врачевание, как и прорицание, зависело каким-то образом от вмешательства таинственных сил, как земных, так

и подземных. Прорицающим же оракулом от этих подземных и земных сил, к которым спускался в подземелье ищущий исцеления, всегда был змей — этот житель подземелья, сочетающийся с образом Трофония или Асклепия и вещавший больным от имени целебных сил природы.

Очевидно, ответ на вопрос о происхождении процедуры прорицания и инкубации следует искать в особенностях жизни змей, за которыми, как уже говорилось выше, человек пристально наблюдал и отмечал их тесную связь с подземным миром.

Известно, что одним из главных мест обитания змей являются ущелья, пещеры, подземелья, что в осенне-зимний период они впадают в спячку, каждую весну, пробуждаясь, выползают на поверхность без кожного покрова, как бы вновь рожденными. Этот циклический процесс (переход от активной жизни к спячке и от спячки к пробуждению), воспринимавшийся нашими далекими предками как способность змей превращаться «из живых в мертвые и из мертвых в живые», и породил пред-

ставления о подземелье как о царстве сна, а о змеях — как об умирающих и воскресающих существах.

Поэтому по аналогии со спячкой змей любой сон они стали рассматривать как форму смерти, а смерть — как форму сна. Вместе с тем сон змей рассматривался не только как их умирание и воскресение. Благотворность его была очевидна, ведь, пробуждаясь, змеи сбрасывали старую кожу, вновь становясь молодыми. Подобное человек наблюдал только с деревьями, одевающимися ежегодно весной в новую крону. По-видимому, это послужило причиной того, что одиночная змея и дерево стали символами обновления природы и бессмертия. И если змеи, проводящие зиму в спячке под землей, возвращаются весной на поверхность омоложенными и, более того, возмещают своим появлением обоживление природы (спячка змей заканчивается раньше, чем на деревьях появляется новая крона), то очевидно, что им известны тайны тех сил, которые несут воскресение, бессмертие и обновление всему живому, что они способны сохранить здоровье, снять больного «с колесницы смерти».

А если это так, то змею нужно почтить, всеми силами добиваться милости этого грозного жителя подземного царства, ибо она — властитель жизни и смерти, несущий добро и зло, насылающий болезни и вместе с тем исцеляющий от них. И хотя змея как таковая не является собственным носителем земных и подземных сил, она знает их тайны и может о них поведать, она — их оракул. Поэтому для того, чтобы узнать свою судьбу, обновить силы, исцелиться от болезней, нужно опуститься в обитель змеи (подземелье), впасть (подобно змее) в «священный сон». Через сновидения змея-вещун (или ее антропоморфное олицетворение — Исида, Трофоний, Асклепий) предскажет судьбу, укажет правила поведения, следуя которым можно сохранить здоровье (остаться молодым) или исцелиться от мучительного недуга. Именно в таком качестве уже в антропоморфный период при детально отработанной процедуре инкубации выступали в асклепioneах врачи Древней Греции перед суверенными больными, показывая им Асклепия наяву и в навеваемых сновидениях в образе змеи или человека в сопровождении живой змеи (асклепиева ужа)» [26; с. 66-67].

Подобные магические места существовали практически в каждом городе и местности Древней Греции, наполняя народ суевериями и верой в мистику и одновременно препятствуя развитию медицинской науки как таковой.

Таким образом, храмовая медицина оказала одно из ключевых влияний на формирование практически всех аспектов жизнедеятельности и верований древних греков. ■



Откровение во сне в асклепione

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Гиро П. Быт и нравы древних греков. Смоленск: Русич, 2000.
2. Мифы народов мира: В 2 т. М.: Советская энциклопедия, 1982.
3. Ковнер С. История медицины. Медицина Востока. Медицина древней Греции. К.: Университетская типография И. Завадского, 1878.
4. Сорокина Т.С. История медицины: В 2 т. М.: Изд-во Ун-та дружбы народов, 1992.
5. Мейер-Штейнег Т., Зудгоф К. История медицины. М.: Госиздат, 1925.
6. Павсаний. Описание Эллады: В 2 т. СПб.: Алтейя, 1996.
7. Диль Ш. Археологические прогулки. М.: Издательство М. и С. Сабашиковых, 1913.
8. Винничук Л. Люди, нравы и обычаи Древней Греции. М.: Высшая школа, 1988.
9. Климов О.Ю. Пергамское царство. Проблемы политической истории и государственного устройства. СПб.: Факультет филологии и искусств СПб. ун-та, 2010.
10. Опарин А.А. Пергам: город черного престола и белого камня. Харьков: Факт, 2013.
11. Шнейдер Е.Е. Эфес и Пергам в прошлом и настоящем. Италия, Рим, 2008.
12. Соломоник Э.А. Древние надписи Крыма. К., 1988. С. 58.
13. Верхратский С.А. История медицины. К.: Здоров'я, 2011. С. 31.
14. Плиний Старший. Естественная история. Кн. XXIX.
15. Карабатеа М. Греческая мифология. Греция: Adam editions-percamos S.A., 2010.
16. Кленгель-Брандт Э. Путешествие в Древний Вавилон. М.: Наука, 1979. С. 191.
17. Грибанов Э.Д. Медицина в символах и эмблемах. М.: Медицина, 1990.
18. Сорокина Т.С. Атлас истории медицины. Первобытное общество и Древний мир. М.: Изд-во Ун-та дружбы народов, 1987. С. 112.
19. Норов А. Путешествие к Семи церквам, упоминаемым в Апокалипсисе. СПб.: Типография III отделения, 1847. С. 212.
20. Кечеч Т. Иераполис, Памуккале. Стамбул: Совдил, 2008.
21. Угурлай Н. Памуккале. Хиераполис. Лаодикия. Анталия: Olusunur Basim A.S., 2000.
22. Йылдыз Х. Город воды и поверий — Иераполис. Денизли: АО Билтур, 2010.
23. Страбон. География. М.: Ладомир, 1994. Кн. XIII. Гл. IV, 14. С. 590.
24. Райт Д. Библейская археология. СПб.: Bibliopoli, 2003. С. 384.
25. Фаррар Ф. Жизнь и труды св. апостола Павла. М.: ОСПН, 2006. С. 418.
26. Тарасонов В.М. Символы медицины как отражение врачевания древних народов. М.: Медицина, 1985.
27. Раевский Д.С. Очерки идеологии скифо-сакских племен. М.: Наука, 1977. С. 97-99.
28. Павсаний. Описание Эллады: В 2 т. СПб.: Алтейя, 1996. Т. 2. Кн. IX. 1-8. Кн. XXXIX. 1-5. С. 313-314. ■

ЩО НОВОГО у дослідженнях

ФИЗИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ ДО БОЛЕЗНИ И ИСХОДЫ COVID-19: ОПУБЛИКОВАНЫ РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Данных о влиянии регулярной физической активности (ФА) на исходы COVID-19 не было, хотя хорошо известно, что ее недостаток является фактором риска множества хронических заболеваний, в том числе связанных с тяжелым течением COVID-19.

Американские руководства рекомендуют взрослым людям по крайней мере 150 минут в неделю умеренной/высокой физической нагрузки (например, энергичная ходьба). Рекомендации во многих странах сходные. Хорошо известно благотворное влияние ФА на иммунитет, а также то, что физически активные люди имеют меньшую частоту, выраженность симптомов и более низкую смертность от различных вирусных инфекций. Регулярная ФА снижает риск системного воспаления, а кроме того, улучшает сердечно-сосудистое и психическое здоровье, увеличивает емкость легких и мышечную силу, не говоря уже о положительных эффектах при многих хронических заболеваниях. Логично ожидать, что регулярная физическая активность может уменьшить риск плохих исходов COVID-19, пишут авторы недавно опубликованной в British Journal of Sports Medicine статьи.

Целью их исследования было сравнение частоты госпитализаций, поступлений в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) и смертности у пациентов с COVID-19 в зависимости от уровня физической активности (измеренной до пандемии и локдауна).

Это было ретроспективное обсервационное исследование среди 48 440 взрослых пациентов с диагнозом COVID-19 на базе Калифорнийской системы здравоохранения с 1 января по 21 октября 2020 года. Это одна из самых больших систем здравоохранения, где собирают данные о физической активности пациента путем опроса при визите к врачу, — система EVS (два вопроса — как часто и по сколько минут).

В исследование включили пациентов, у которых было зафиксировано по крайней мере три измерения показателей ФА до пандемии и локдауна во время визитов с марта 2018 по март 2020 года. Физическую активность в исследовании классифицировали согласно американским рекомендациям:

- ↻ постоянно малоподвижные — 0–10 мин/нед;
- ↻ некоторая активность — 11–149 мин/нед или пациенты с разными ответами во время разных визитов;
- ↻ постоянно соблюдающие рекомендации по физической активности — ≥ 150 мин/нед.

Авторы рассматривали взаимосвязь уровня ФА с риском госпитализации, поступления в ОРИТ и смерти у пациентов с COVID-19.

При анализе учитывали демографию и известные факторы риска (пол, возраст, этническую принадлежность и хронические заболевания).

Средний возраст участников — 47,5 года (СО 17,0), преобладали женщины — 61,9 %.

6,4 % постоянно следовали рекомендациям относительно ФА, 14,4 % были устойчиво малоподвижны, у остальных был некоторый уровень ФА.

Средний индекс массы тела (ИМТ) — 31,2 (СО 7,07). У 51,4 % не было сопутствующих заболеваний, у 17,4 % — одно сопутствующее, у 31,3 % — два или более. Доля физически активных среди участников с хроническими болезнями (в том числе с ожирением) и среди курильщиков была ниже.

Всего были госпитализированы 8,6 % пациентов, 2,4 % попали в ОРИТ, 1,6 % умерли.

Риски тяжелых исходов у постоянно малоподвижных пациентов по сравнению с участниками, соблюдавшими рекомендации по физической активности, были выше:

- ↻ риск госпитализации — в 2,26 раза (ОР 2,26);
- ↻ риск поступления в ОРИТ — в 1,73 раза (ОР 1,73);
- ↻ риск смерти из-за COVID-19 — в 2,49 раза (ОР 2,49).

У пациентов с некоторым уровнем ФА по сравнению с активными на рекомендованном уровне риски тоже были выше:

- ↻ госпитализации — в 1,89 раза;
- ↻ поступления в ОРИТ — в 1,58 раза;
- ↻ смертельного исхода — в 1,88 раза.

При этом по сравнению с пациентами с некоторой активностью у постоянно малоподвижных риски также были повышены: госпитализации — ОР 1,20, поступления в ОРИТ — ОР 1,10 и смерти — ОР 1,32.

Важно, что постоянное отсутствие физической активности было более сильным фактором риска тяжелых исходов, чем какое-либо из сопутствующих заболеваний и факторов риска от CDC, за исключением возраста и органной трансплантации в анамнезе, пишут авторы. Хотя бы небольшая ФА была полезна и связана с некоторым снижением рисков.

По всей вероятности, физическая активность — наиболее важный модифицируемый фактор риска, считают исследователи.

Поскольку малая физическая активность связана со многими болезнями, утяжеляющими течение COVID-19, ее взаимосвязь с плохими исходами может быть еще больше, чем получилось, отмечают они.

Среди сильных сторон исследования: большая выборка, разнородная (почти 65 % — латиноамериканцы), возможность коррекции по многим факторам.

Ограничения: главное ограничение — то, что уровень ФА пациенты называли самостоятельно. Исследование обсервационное, о причинно-следственной взаимосвязи говорить нельзя. Потенциально могут быть и обратные взаимосвязи — люди с серьезными проблемами со здоровьем имели меньшую возможность быть физически активными, пишут авторы; возможно искажение неучтенными факторами. Однако в более ранних работах показана польза ФА при многих хронических заболеваниях.

Таким образом, заключают исследователи, постоянное соблюдение рекомендаций по уровню физической активности было тесно связано со снижением риска тяжелых исходов COVID-19. Авторы пишут о необходимости активных мер по повышению уровня физической активности в популяциях.

www.bjbm.bmj.com ■

О ПАРАДОКСЕ ФИЗИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ

Известно, что физическая активность во время досуга связана со снижением риска сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и смертности от всех причин. В то же время взаимосвязь с рабочей физической нагрузкой, интенсивностью физического труда оставалась неясной. 9 апреля в European Heart Journal Европейского общества кардиологов была опубликована статья на эту тему.

Гипотеза исследования была такова, что физическая активность в свободное время была связана со снижением риска серьезных сердечно-сосудистых событий (МАСЕ) и смертности от всех причин, тогда как физический труд — с повышением риска.

Это возможное противоположное влияние активности во время отдыха и работы ранее называли «парадоксом физической активности», напоминают авторы. Объясняли его разными характеристиками физической активности во время отдыха и труда. Так, во время отдыха это, как правило, динамическая активность с приемлемым и полезным уровнем интенсивности, достаточным для улучшения кардиореспираторной выносливости, в течение короткого периода времени, с достаточным временем восстановления. Напротив, на работе часто требуется статическая нагрузка, монотонные и неудобные позы и другие бесполезные виды деятельности в течение нескольких часов ежедневно без достаточного времени на восстановление. Активность в свободное время обычно улучшает кардиореспираторную и метаболическую выносливость и здоровье, тогда как физический труд преимущественно связан с утомлением, недостаточным восстановлением, повышением 24-часового артериального давления (АД) и частоты сердечных сокращений (ЧСС) без улучшения кардиореспираторной выносливости и здоровья. Кроме того, было показано противоположное влияние этих видов активности на уровни С-реактивного белка.

Авторы обследовали 104 046 человек в возрасте от 20 до 100 лет в Copenhagen General Population Study с медианой наблюдения 10 лет.

О физической активности во время отдыха и интенсивности физического труда участники сообщали самостоятельно (использовали 4 принятые ранее категории).

Всего было 7913 (7,6 %) МАСЕ и 9846 (9,5 %) смертей от всех причин.

По результатам исследования получалось, что повышение физической активности во время отдыха было связано со снижением риска МАСЕ и смертности от всех причин, тогда как повышение рабочей физической нагрузки было связано с повышением рисков.

По сравнению с низкой физической активностью во время отдыха скорректированные по множеству переменных (образу жизни, здоровью, условиям проживания и социальноэкономическим факторам) относительные риски МАСЕ составляли: 0,86 для умеренной физической активности в свободное время, 0,77 для высокой и 0,85 для очень высокой активности.



Соответствующие величины для повышенной интенсивности физического труда составили 1,04, 1,15 и 1,35 соответственно. Относительные риски смертности от всех причин при наличии физической активности в свободное время — 0,74, 0,59 и 0,60 соответственно. Относительные риски при физическом труде — 1,06, 1,13 и 1,27 соответственно.

Похожие результаты получились при исключении из анализа участников, умерших в течение первых пяти лет наблюдения.

При дополнительном анализе было показано, что группа с высокой физической активностью в свободное время и низким уровнем физической нагрузки на работе имела самый низкий риск МАСЕ и смертности от всех причин.

Но важно, что взаимодействия между двумя видами активности не было, что означает повышение рисков с ростом интенсивности физического труда и уменьшением физической активности в свободное время независимо друг от друга.

Среди ограничений исследования: информация об активности получена с помощью опроса.

Можно было ждать максимальных рисков от группы с сидячей работой, однако в этой группе был самый маленький риск. Это согласуется с предыдущими исследованиями, в которых было показано, что сидячий образ жизни в свободное время (в частности, сидение перед телевизором) связан с повышением риска ССЗ и смертности, а сидячая работа — нет. Возможно, это связано с разным временным паттерном и поведением во время отдыха и работы (перерывы, эпизоды ходьбы и т.п.).

Исследование обсервационное, поэтому о причинно-следственных связях говорить нельзя.

Полученные данные говорят в пользу парадокса физической активности. Необходимы дополнительные исследования, в том числе в менее благополучных популяциях, заключают авторы.

www.academic.oup.com ■

АНКЕТА ПЕРЕДПЛАТНИКА

Одержувач (П.І.Б.) _____

Спеціальність _____

Місце роботи _____

Посада _____

Телефон: робочий _____ домашній _____

ДОМАШНЯ АДРЕСА:

Індекс _____ Область _____

Район _____ Місто _____

Вулиця _____

Будинок (корпус) № _____ Кв. _____

ОФОРМИТИ ПЕРЕДПЛАТУ НА ГАЗЕТУ «НОВИНИ МЕДИЦИНИ ТА ФАРМАЦІЇ» ВИ МОЖЕТЕ:

— У будь-якому відділенні зв'язку України за каталогом «Укрпошти». Передплатний індекс 21742.

— За безготівковим розрахунком (за рахунком-фактурою) (юридичні особи).

— На сайті mif-ua.com.

Усіх, хто оформив передплату на наше видання у поштовому відділенні, просимо надіслати заповнену анкету передплатника на адресу: Україна, 04107, м. Київ, а/с 74.

Професійне спеціалізоване видання для лікарів

МЕДИЦИНА ТА ФАРМАЦІЯ

Газета

«НОВИНИ МЕДИЦИНИ ТА ФАРМАЦІЇ»

«NEWS OF MEDICINE AND FARMACY»

Заснована у 1997 році

ПЕРЕДПЛАТНИЙ ІНДЕКС 21742

Включена в наукометричні й спеціалізовані бази даних Google Scholar, Ulrichsweb Global Serials Directory

Свідцтво про державну реєстрацію друкованого засобу масової інформації КВ № 23005-12845ПР.

Видано Міністерством юстиції України 11.12.2017.

ZASLAVSKY

Publishing house

Засновник і видавець: О. ЗАСЛАВСЬКИЙ

Головний редактор: Т. БРАНДИС

Заступник головного редактора: Н. КУПРІНЕНКО

Заступник головного редактора: Т. ТЛУСТОВА

www.mif-ua.com

Адреса редакції: а/с 74, м. Київ, 04107

Газета «Новини медицини та фармації»

+38 (044) 223-27-42

З питань публікації статей: redactor@mif-ua.com

З питань передплати: info@mif-ua.com, +38 (044) 223-27-42, +38 (067) 325-10-26

З питань розміщення реклами й інформації про лікарські засоби: reclama@mif-ua.com, office@zaslavsky.kiev.ua, pavel89karpinskiy@gmail.com, v_iliyana@ukr.net

Видавець Заславський О.Ю.

Адреса для кореспонденції: а/с 74, м. Київ, 04107

Свідцтво суб'єкта видавничої діяльності ДК № 2128 від 13.05.2005

Друк: ТОВ «Ландпресс»

Вул. Алчевських, 2, м. Харків, 61002.

Наклад 50 000 прим.

Редакція не завжди поділяє точку зору авторів публікації. Відповідальність за зміст, вірогідність і орфографію рекламних матеріалів несе рекламодавець. Відповідальність за вірогідність фактів, власних імен та іншої інформації, використаної в публікації, несе автор. Передрук та інше відтворення в будь-якій формі в цілому або частково статей, ілюстрацій, рекламних або інших матеріалів дозволені тільки за попередньої письмової згоди редакції та з обов'язковим посиланням на джерело. Усі права захищені.

© ЗАСЛАВСЬКИЙ О.Ю., 2021

РЕДАКЦІЙНА РАДА:

- АБАТУРОВ О.Є.**
Д.м.н., професор, завідувач кафедри педіатрії 1 та медичної генетики Дніпровського державного медичного університету
- БЕРСЕНЄВ В.А.**
Лікар-невролог вищої категорії, заслужений лікар України
- БОБРОВ О.Є.**
Академік УАН, д.м.н., професор
- БОГАДЕЛЬНИКОВ І.В.**
Д.м.н., професор, завідувач курсу дитячих інфекційних хвороб, Кримський державний медичний університет ім. С.І. Георгієвського
- ВОЛОШИН П.В.**
Д.м.н., професор, заслужений діяч науки і техніки України, лауреат Державної премії, Інститут неврології, психіатрії та наркології НАМН України
- ГОРЧАКОВА Н.О.**
Д.м.н., професор, кафедра фармакології та клінічної фармації Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця
- ГЛУЗМАН С.Ф.**
Президент Асоціації психіатрів України
- ГУБЕРГІЦ Н.Б.**
Д.м.н., професор, член правління Асоціації гастроентерологів України, кафедра внутрішніх хвороб № 2 ДонНМУ (м. Лиман)
- ДОЛЖЕНКО М.М.**
Д.м.н., професор, завідувач кафедри кардіології та функціональної діагностики НУОЗУ ім. П.Л. Шупика
- ДОРОФЄЄВ А.Е.**
Д.м.н., професор, кафедра внутрішньої медицини № 1, Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця
- ЄВТУШЕНКО С.К.**
Д.м.н., професор, лауреат Державної премії, заслужений діяч науки і техніки України, кафедра неврології і дитячої неврології ХМАПО
- ЗВЯГІНЦЕВА Т.Д.**
Д.м.н., професор, завідувач кафедри гастроентерології ХМАПО
- ЗУПАНЕЦЬ І.А.**
Д.м.н., професор, заслужений діяч науки і техніки України, завідувач кафедри клінічної фармакології з фармацевтичною опікою Національного фармацевтичного університету
- ІВАНОВ Д.Д.**
Д.м.н., професор, завідувач кафедри нефрології та нирково-замісної терапії НМАПО ім. П.Л. Шупика
- МАВРОДІЙ В.М.**
Д.м.н., професор, голова Асоціації сімейних лікарів Одеського регіону
- МІЩЕНКО Т.С.**
Д.м.н., професор, завідувач кафедри клінічної неврології, психіатрії та наркології медичного факультету Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна
- НАЙШТЕТИК В.Я.**
Академік УАН, директор НВП «НІР»
- НІКБЕРГ І.І.**
Д.м.н., професор, член-кореспондент Російської академії природознавства, Сідней, Австралія
- НІКОНОВ В.В.**
Д.м.н., професор, завідувач кафедри медицини невідкладних станів та медицини катастроф ХМАПО
- ПАНЧЕНКО О.А.**
Д.м.н., доктор філософії, професор, заслужений лікар України, директор ДУ «Науково-практичний медичний реабілітаційно-діагностичний центр МОЗ України», президент ГО «Всеукраїнська професійна психіатрична ліга»
- ПАНЬКІВ В.І.**
Д.м.н., професор, завідувач відділу профілактики ендокринних захворювань Українського науково-практичного центру ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин МОЗ України
- ПОВОРОЗНИК В.В.**
Д.м.н., професор, керівник відділу клінічної фізіології та патології опорно-рухового апарату Інституту геронтології ім. Д.Ф. Чеботарьова НАМН України, директор Українського науково-медичного центру проблем остеопорозу
- ПУХЛИК Б.М.**
Д.м.н., професор, Ізраїль
- СІРЕНКО Ю.М.**
Д.м.н., професор, завідувач відділу симптоматичних гіпертензій ННЦ «Інститут кардіології ім. М.Д. Стражеска» НАМН України
- СТЕПАНОВ Ю.М.**
Д.м.н., професор, головний спеціаліст НАМН України з гастроентерології та дієтології, директор Інституту гастроентерології НАМН України
- ТРАХТЕНБЕРГ І.М.**
Академік НАМН України, чл.-кор. НАН України, заслужений діяч науки і техніки, д.м.н., професор
- ФЕСЬКОВ О.Е.**
К.м.н., доцент, кафедра медицини невідкладних станів та медицини катастроф ХМАПО
- ЮЛІШ Є.І.**
Д.м.н., професор, Ізраїль

МЕДИЦИНА ТА ФАРМАЦІЯ

№ 6 (758) • 2021

ЗМІСТ

- Розпорядження «Про затвердження плану пріоритетних дій уряду на 2021 рік» 1
- Постанова «Про внесення змін до постанови Кабінету Міністрів України від 9 грудня 2020 р. № 1236» 6
- Наказ «Про деякі питання наглядової ради державного підприємства «Медичні закупівлі України» 7

ПЛАН
ПРІОРИТЕТНИХ ДІЙ УРЯДУ НА 2021 РІК

Закінчення. Початок у № 5, 2021

Кроки	Відповідальні за виконання	Строк	Індикатор виконання	Очікувані результати
1	2	3	4	5
Розширення функціональності електро-нної системи охорони здоров'я	МОЗ НСЗУ Мінцифри Інші центральні органи виконавчої влади	Грудень	Впроваджено п'ять нових електронних сервісів для пацієнтів: електронний кабінет пацієнта, медичні висновки про тимчасову непрацездатність, модуль імунізації, модуль чутливих даних, план лікування	Розширення функціональності електро-нної системи охорони здоров'я та впровадження нових електронних сервісів для пацієнтів, що дасть змогу забезпечити надання якісних, безпечних та доступних цифрових медичних послуг для пацієнтів; продовжити депаперизацію та зменшити адміністративне навантаження на медичних працівників; формувати єдиний медичний інформаційний простір та інтероперабельність, інтегрованість і гармонійний взаємозв'язок із суміжними сферами
Розроблення та подання Кабінетові Міністрів України проекту розпорядження Кабінету Міністрів України «Про затвердження плану заходів щодо реалізації концепції розвитку електронної охорони здоров'я»	МОЗ НСЗУ Мінцифри Інші центральні органи виконавчої влади	Квітень	Прийнято акт Кабінету Міністрів України	Детальне планування заходів щодо реалізації концепції розвитку електронної охорони здоров'я, що сприятиме досягненню таких довгострокових цілей, як підвищення якості та доступності медичних послуг,

1	2	3	4	5
				розширення прав і можливостей пацієнтів, забезпечення їх безперервної медичної допомоги та безпеки, підвищення ефективності управління та використання ресурсів, високий рівень поінформованості населення щодо питань здорового способу життя, профілактики захворювань та отримання медичної допомоги
Розроблення та подання Кабінетові Міністрів України проекту розпорядження Кабінету Міністрів України про затвердження плану заходів щодо реалізації концепції розвитку охорони психічного здоров'я в Україні на період до 2030 року, схваленої розпорядженням Кабінету Міністрів України від 27 грудня 2017 р. № 1018	МОЗ	Квітень	Прийнято розпорядження Кабінету Міністрів України	Створення цілісної та ефективної системи охорони психічного здоров'я населення, що передбачає підвищення рівня психічного здоров'я населення та поліпшення якості життя
Запровадження нових методик проведення досліджень лабораторними установами, стандартизація порядку і процедур діяльності, розвитку існуючої мережі лабораторій	МОЗ	Червень	Видано наказ МОЗ	Удосконалення системи реагування на надзвичайні ситуації у сфері громадського здоров'я, що пов'язані з біологічними ризиками, та впровадження інструментів управління біологічними ризиками, зокрема шляхом поліпшення якості послуг, що надаються лабораторними установами
Вжиття заходів до попередження та раннього виявлення інфекційних хвороб шляхом розроблення та затвердження плану заходів щодо елімінації кору та краснухи в Україні до 2025 року	МОЗ	Червень	Видано наказ МОЗ	Запобігання поширенню соціально небезпечних хвороб; зменшення економічних витрат і збереження здоров'я шляхом попередження/раннього виявлення інфекційних хвороб; збільшення охоплення профілактичними щепленнями згідно з національним календарем щеплень

їх сімей, а також інших категорій іноземців та осіб без громадянства за погодженням з Міністерством закордонних справ), які прибули з Республіки Індія або перебували на її території не менше семи днів протягом останніх 14 днів; обов'язковій самоізоляції, обсервації підлягають громадяни України, іноземці та особи без громадян-

ства, які постійно або тимчасово проживають на території України, є подружжям або дітьми громадян України, які перетинають державний кордон на в'їзд в Україну та прибули з Республіки Індія або перебували на її території не менше семи днів протягом останніх 14 днів». ■

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ

НАКАЗ
ВІД 30.04.2021 Р. № 848

«ПРО ДЕЯКІ ПИТАННЯ НАГЛЯДОВОЇ РАДИ ДЕРЖАВНОГО ПІДПРИЄМСТВА «МЕДИЧНІ ЗАКУПІВЛІ УКРАЇНИ»

На виконання вимог Закону України «Про управління об'єктами державної власності», відповідно до пункту 8 Положення про Міністерство охорони здоров'я України, затвердженого постановою Кабінету Міністрів України від 25 березня 2015 року № 267 (у редакції постанови Кабінету Міністрів України від 24 січня 2020 року № 90), Порядку утворення, організації діяльності та ліквідації наглядової ради державного унітарного підприємства та її комітетів та Порядку проведення конкурсного відбору кандидатів на посаду незалежного члена наглядової ради державного унітарного підприємства та їх призначення, а також проведення конкурсного відбору кандидатів на посаду незалежного члена наглядової ради господарського товариства, у статутному капіталі якого більше 50 відсотків акцій (часток) належать державі, що пропонуються суб'єктом управління об'єктами державної власності до обрання на посаду незалежних членів наглядової ради, затверджених постановою Кабінету Міністрів України від 10 березня 2017 року № 142 «Деякі питання управління державними унітарними підприємствами та господарськими товариствами, у статутному капіталі яких більше 50 відсотків акцій (часток) належать державі», Порядку визначення та затвердження кандидатів представників держави, які призначаються до наглядових рад державних унітарних підприємств, і тих, які беруть участь у загальних зборах та обираються до наглядових рад господарських товариств, у статутному капіталі яких більше 50 відсотків акцій (часток) належать державі, затвердженого постановою Кабінету Міністрів України від 10 березня 2017 року № 143 «Деякі питання управління об'єктами державної власності», статуту Державного підприємства «Медичні закупівлі України», затвердженого наказом Міністерства охорони здоров'я України від 22 серпня 2019 № 1887, протоколу засідання комісії з конкурсного відбору незалежних членів наглядової ради державного підприємства «Медичні закупівлі України» від 23 березня 2021 року № 12

НАКАЗУЮ:

1. Визначити переможцями конкурсного відбору незалежних членів наглядової ради державного підприємства

«Медичні закупівлі України» таких учасників конкурсного відбору: Кульчинський Антон Петрович, Романьок Микола Михайлович, Мечинський Олексій Борисович, Сакун Олексій Анатолійович, Філінюк Олена Миколаївна.

2. Призначити членами наглядової ради державного підприємства «Медичні закупівлі України» як представників держави таких осіб:

Комаріда Олександр Олегович, генеральний директор Директорату фармацевтичного забезпечення Міністерства охорони здоров'я України;

Цвігун Віталій Борисович, радник міністра патронатної служби Міністерства молоді та спорту України.

3. Затвердити такі, що додаються:

— умови цивільно-правового договору з незалежним членом наглядової ради державного підприємства «Медичні закупівлі України»;

— умови цивільно-правового договору з представником держави у складі наглядової ради державного підприємства «Медичні закупівлі України».

4. Уповноважити Жумаділова Арсена Куатовича, генерального директора Державного підприємства «Медичні закупівлі України», на підписання цивільно-правових договорів між незалежними членами наглядової ради, представником держави, який не є державним службовцем, у складі наглядової ради державного підприємства «Медичні закупівлі України» та державним підприємством «Медичні закупівлі України».

5. Державному підприємству «Медичні закупівлі України» (Жумаділов А.К.) забезпечити виконання умов цивільно-правових договорів, укладених з членами наглядової ради державного підприємства «Медичні закупівлі України».

Контроль за виконанням цього наказу залишаю за собою.

Міністр Максим Степанов ■

1	2	3	4	5
Створення умов, що гарантують надходження на вітчизняний ринок якісних, ефективних та безпечних лікарських засобів, у тому числі медичних газів	МОЗ Держлікслужба	Протягом року	Покращено матеріально-технічну базу не менш як 15 лабораторій територіальних органів Держлікслужби. Збільшено кількість проведених лабораторних аналізів лікарських засобів орієнтовно в 15 разів (з 961 серії до 15 тис. серій)	Створення умов для забезпечення населення якісними, ефективними та безпечними лікарськими засобами шляхом оснащення лабораторій для здійснення контролю лікарських засобів, а також медичних газів, у тому числі кисню медичного

КАБІНЕТ МІНІСТРІВ УКРАЇНИ

ПОСТАНОВА

ВІД 28 КВІТНЯ 2021 Р. № 445

«ПРО ВНЕСЕННЯ ЗМІН ДО ПОСТАНОВИ КАБІНЕТУ МІНІСТРІВ
УКРАЇНИ ВІД 9 ГРУДНЯ 2020 Р. № 1236»

Кабінет Міністрів України постановляє:

Внести до постанови Кабінету Міністрів України від 9 грудня 2020 р. № 1236 «Про встановлення карантину та запровадження обмежувальних протиепідемічних заходів з метою запобігання поширенню на території України гострої

респіраторної хвороби COVID-19, спричиненої коронавірусом SARS-CoV-2» (Офіційний вісник України, 2021 р., № 1, ст. 14, № 17, ст. 664, № 31, ст. 1786) зміни, що додаються.

Прем'єр-міністр України Д. Шмигаль ■

ЗАТВЕРДЖЕНО
постановою Кабінету Міністрів України
від 28 квітня 2021 р.
№ 445

ЗМІНИ,
що вносяться до постанови Кабінету Міністрів України
від 9 грудня 2020 р. № 1236

- Підпункт 4 пункту 3 доповнити абзацом такого змісту:
«Зазначені умови перетину державного кордону на в'їзд в Україну іноземцями та особами без громадянства не поширюються на випадки, передбачені пунктом 413 цієї постанови».
- Підпункт 3 пункту 7 доповнити абзацом такого змісту:
«Зазначені умови не поширюються на випадки, передбачені пунктом 413 цієї постанови».
- Доповнити постанову пунктом 413 такого змісту:

«413. Установити, що з 00 год 00 хв 2 травня 2021 р. на період дії карантину: забороняється перетин державного кордону на в'їзд в Україну іноземцями та особами без громадянства (крім іноземців та осіб без громадянства, які постійно або тимчасово проживають на території України, є подружжям або дітьми громадян України, працівників іноземних дипломатичних представництв та консульських установ, представництв міжнародних організацій, акредитованих в Україні, та членів

1	2	3	4	5
Розроблення та подання Кабінетові Міністрів України проекту Закону України «Про внесення змін до деяких законів України щодо обмеження вмісту трансжирних кислот у харчових продуктах»	МОЗ	Грудень	Подано Кабінетом Міністрів України до Верховної Ради України законопроект	Зниження рівня споживання трансжирів усіма віковими групами, поліпшення поживної цінності харчових продуктів, у тому числі за рахунок збільшення використання більш здорових жирів (наприклад, мононенасичених або поліненасичених жирів)
Створення єдиного аеромедичного простору в Україні з метою здійснення аеромедичної евакуації та транспортування анатомічних матеріалів та реципієнтів	МОЗ	Квітень	Прийнято постанову Кабінету Міністрів України	Забезпечення можливості перевезення донорського органа/реципієнта авіаційним транспортом, а також прискорення отримання якісної спеціалізованої та високоспеціалізованої медичної допомоги пацієнтам із пілотних регіонів
Розроблення та подання Кабінетові Міністрів України проектів актів щодо затвердження методики з питань формування ціни придбання плазми для фракціонування та порядку і умов повернення вироблених на замовлення препаратів крові	МОЗ	Квітень	Прийнято акти Кабінету Міністрів України	Забезпечення доступу населення до безпечної і якісної донорської крові, її компонентів та препаратів у достатній кількості
Розроблення та подання Кабінетові Міністрів України проекту акта щодо затвердження порядку тимчасового зупинення експорту препаратів крові, вироблених із заготовленої на території України плазми, для фракціонування	МОЗ	Квітень	Прийнято акт Кабінету Міністрів України	Реалізація принципу пріоритетності забезпечення запасів компонентів крові як універсального та загальнодоступного ресурсу держави
Розроблення та подання Кабінетові Міністрів України проекту Закону України «Про допоміжні репродуктивні технології»	МОЗ	Квітень	Подано Кабінетом Міністрів України до Верховної Ради України законопроект	Урегулювання на законодавчому рівні прав та обов'язків жінок, які є сурогатними матерями для безплідних пар; адаптація законодавства України до міжнародних вимог у частині поводження з донорськими репродуктивними клітинами, ембріонами і тканинами

1	2	3	4	5
Розроблення та впровадження пакета медичних послуг з посттрансплантаційного супроводу в межах програми державних гарантій медичного обслуговування населення	НСЗУ МОЗ	Липень	Прийнято постанову Кабінету Міністрів України	Створення ефективного механізму фінансування третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги та забезпечення впровадження програми державних гарантій медичного обслуговування населення на третинному рівні
Розроблення та подання Кабінетові Міністрів України проєкту постанови Кабінету Міністрів України щодо врегулювання питання застосування алотрансплантатів шкіри як окремого виду біоімплантатів	МОЗ	Листопад	Прийнято постанову Кабінету Міністрів України	Забезпечення пацієнтів, які отримали значні опіки тіла, доступною та ефективною медичною допомогою з використанням алотрансплантатів шкіри
Розроблення та подання Кабінетові Міністрів України проєкту Державної цільової програми розвитку допомоги при інсульті	МОЗ	Липень Жовтень	Схвалено концепцію Державної цільової програми. Затверджено Державну цільову програму	Формування спроможної мережі закладів охорони здоров'я різних рівнів та видів допомоги пацієнтам з інсультом із залученням мультидисциплінарних команд; забезпечення доступу пацієнтів до інформації про інсульт, профілактичних заходів, лікарських засобів, своєчасної та якісної медичної допомоги, що дасть змогу зменшити рівень смертності та інвалідизації пацієнтів з інсультом
Розроблення та подання Кабінетові Міністрів України проєкту постанови Кабінету Міністрів України щодо внесення змін до постанови Кабінету Міністрів України від 30 листопада 2016 р. № 929 «Про затвердження Ліцензійних умов провадження господарської діяльності з виробництва лікарських засобів, оптової та роздрібної торгівлі лікарськими засобами, імпорту лікарських засобів (крім активних фармацевтичних інгредієнтів)»	МОЗ Держлікслужба	Квітень	Прийнято постанову Кабінету Міністрів України	Поліпшення доступу до лікарських засобів для кінцевого споживача та запровадження прозорих та чітких вимог до дистанційної торгівлі лікарськими засобами

лінія згину

1	2	3	4	5
Розроблення та подання Кабінетові Міністрів України проєкту акта щодо затвердження типової форми договору про здійснення доставки лікарських засобів кінцевому споживачу	МОЗ Держлікслужба	Квітень	Прийнято акт Кабінету Міністрів України	Урегулювання правовідносин між суб'єктами господарювання, які матимуть право на здійснення електронної роздрібної торгівлі лікарськими засобами, та іншими суб'єктами господарювання — операторами поштового зв'язку з метою доставки лікарських засобів кінцевому споживачу
Розроблення та затвердження порядку ведення переліку суб'єктів господарювання, що мають право на здійснення електронної роздрібної торгівлі лікарськими засобами, та опису, зображення і порядку використання логотипа для ідентифікації ліцензіатів, що мають право на здійснення електронної роздрібної торгівлі лікарськими засобами	МОЗ	Жовтень	Видано наказ МОЗ	Встановлення та недопущення неконтрольованого і незаконного втручання умовних сервісів та сторонніх осіб у процес доставки ліків, які не мають права її здійснювати
Розроблення та подання Кабінетові Міністрів України проєкту постанови Кабінету Міністрів України щодо внесення змін до постанови Кабінету Міністрів України від 14 вересня 2005 р. № 902 «Про затвердження порядку здійснення державного контролю якості лікарських засобів, що ввозяться в Україну» стосовно перегляду підстав для проведення лабораторного аналізу якості	МОЗ Держлікслужба	Вересень	Прийнято постанову Кабінету Міністрів України	Підвищення ефективності заходів державного контролю якості лікарських засобів, що ввозяться на територію України, виробництва яких розташовані за межами країн — членів ЄС або країн — партнерів ЄС (які мають угоди про взаємне визнання з ЄС)