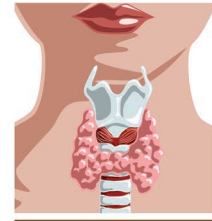


ЩОДИННІ МЕДИЦИНИ ТА ФАРМАЦІЇ НОВИТНІ у світі



СЕРІЯ «СІМЕЙНА МЕДИЦИНА»



АКТУАЛЬНІ
ПИТАННЯ
ЕНДОКРИНОЛОГІЇ

у практиці

СІМЕЙНОГО ЛІКАРЯ

50 000 прим.

№ 7 (761) • 2021

Індексується: Google Scholar, Ulrichsweb Global Serials Directory

Безкоштовна передплата на електронні видання **18-19 сторінок у світі**

У ПРОДАЖУ!
www.bookvamed.com.ua



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 Investig 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 функції 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 Л'Аквіла (АК), 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_V1_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**



**ВІТАЄМО
З ДНЕМ МЕДИЧНОГО
ПРАЦІВНИКА!**

ЗМІСТ

МЕДИЦИНА
СЬГОДНІ

Нові можливості симптоматичної терапії алергічного риніту	3
Вормил — универсальный препарат для профилактики и лечения глистных инвазий	7

ДОВІДНИК
ФАХІВЦЯ

IgG4 як діагностичний критерій при запальних захворюваннях кишечника (огляд літератури)	4
Особливості інтенсивної терапії у хворих на діабетичний кетоацидоз у період пандемії COVID-19	8
Инсиденталом на надпочечника: что это такое? Часть 1	12



НОВИНИ

Наскільки ефективними можуть бути ліки у терапії ожиріння?	6
Минздрав України объяснил разницу между «ковидным паспортом» и международным свидетельством о вакцинации	10
ВОЗ признала вероятность появления резистентных к вакцинам штаммов возбудителя COVID-19	10
Regeneron утвердила новую версию «коктейля» от COVID-19	10
Ученые обнаружили эффективный препарат от тяжелой формы COVID-19	11
В Канаде разрешат применять комбинированные вакцины против COVID-19	11
ОАЭ первыми в мире одобрили новый препарат против COVID-19 от GSK	11
Новая стратегия борьбы с SARS-CoV-2	11
Новое мобильное приложение для проверки симптомов	11
Ученые нашли новые терапевтические мишени для разработки лекарств от болезни Альцгеймера	11

КЛІНІЧНІ
ДОСЛІДЖЕННЯ

Кардиальные поражения через полгода после перенесенного COVID-19 легкой степени	15
Об исходах у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких и COVID-19	15

СЛОВО
ВЕТЕРАНА

Провал в памяти	16
-----------------	----



ПЕРЕДПЛАТА

Передплата — 2021	18
-------------------	----

УЛЮБЛЕНА
СТОРИНКА

Писатели шутят...	20
-------------------	----

НОВІ МОЖЛИВОСТІ СИМПТОМАТИЧНОЇ ТЕРАПІЇ АЛЕРГІЧНОГО РИНИТУ

Алергічний риніт (АР) — одне з найбільш поширених захворювань людини, в основі якого лежить запальна IgE-опосередкована реакція, що викликається дією алергенів на слизову оболонку порожнини носа. Важливість проблеми обумовлена тим, що АР обумовлює серйозні обмеження у фізичних, психологічних і соціальних аспектах і є причиною істотного зниження якості життя. АР є причиною розвитку інших захворювань дихальних шляхів і вуха: гострого й хронічного гнійного середнього отиту, риносинуситу. АР є одним з факторів ризику розвитку бронхіальної астми. Клінічні симптоми алергічного риніту виявляються у 88,0 % хворих на бронхіальну астму [1–4].

Основними етіологічними факторами АР є алергени, що містяться у вдихуваному повітрі. Можна виділити такі основні групи алергенів: аероалергени зовнішнього середовища (пилки рослин), аероалергени житла (кліщі домашнього пилу, тварини, комахи, домашні рослини, цвіль), професійні алергени [1–4].

Патогенез АР вивчений досить докладно. Алергени, потрапляючи на поверхню респіраторного епітелію, з'єднуються з двома молекулами алерген-специфічного IgE, фіксуються на мембрані тучних клітин, запускаючи процес їх активації. Кінцевою фазою активації тучних клітин є дегрануляція, тобто виділення в міжклітинний простір медіаторів запалення, основним з яких є гістамін. Гістамін бере участь у складній бінаправленій взаємодії між цитокинами й запальними клітинами або їх попередниками, сприяє міграції клітин у ділянку запалення, стимулює лімфоцитарну активність, регулює роботу еозинофілів, нейтрофілів і тучних клітин і безпосередньо бере участь у генерації основних алергічних симптомів, таких як нежить, чхання, закладеність носа, свербіж шкіри, кропив'янка. Він є ключовим медіатором при всіх клінічних симптомах алергії, активізує клітинні поверхневі специфічні рецептори. Саме гістамін відповідає за розвиток усіх основних симптомів алергічного риніту: печіння, чхання, виділення з носа, утруднення носового дихання. У даний час відомі 4 типи гістамінових рецепторів, але дія гістаміну на слизову оболонку порожнини носа переважно зумовлена його контактом з рецепторами першого типу (H₁) [1–3, 7–10].

Клінічні прояви кон'юнктивіту часто супроводжують АР з огляду на спільність механізмів патогенезу. Після потраплення алергену на кон'юнктиву сенсibilізованої людини починається розвиток симптомів, обумовлених впливом гістаміну: печіння, подразнення в очах, слезотеча. Слід врахувати, що поява очних симптомів при АР може бути викликана не тільки безпосередньою IgE-залежною реакцією на алерген, але й назокон'юнктивальним рефлексом. Саме цим можна пояснити той факт, що очні симптоми нерідко швидко регресують при призначенні тільки топічних інтраназальних препаратів.

У фармакотерапії АР використовуються кілька основних груп лікарських препаратів, місце яких у лікуванні визначено відповідно до їхнього механізму дії на ключові ланки патогенезу або симптоми захворювання: антигістамінні препарати, глюкокортикостероїди, стабілізатори мембран тучних клітин (кромони), судинозвужувальні препарати, антихолінергічні препарати, антилейкотрієнові препарати, моноклональні анти-IgE-антітіла. Однак з огляду на те, що саме тканинні ефекти гістаміну призводять до розвитку симптомів АР, використання антагоністів H₁-рецепторів є основою його медикаментозної терапії [1–3, 7–10].

Антигістамінні препарати 2-го покоління мають високу спорідненість до H₁-рецепторів, унаслідок чого відзначаються швидким початком дії, ефективно впливаючи на симптоми риніту, очні симптоми. Вони дають тривалий фармакологічний ефект, що робить можливим одноразовий прийом протягом доби. Через низьке проникнення через гематоенцефалічний бар'єр у рекомендованих дозах антигістамінні пре-

Таблиця 1. Відсоток зв'язування (середнє) з H₁-рецепторами в головному мозку після перорального прийому антигістамінних препаратів за даними позитронної емісійної томографії (16)

Препарат	Доза (мг)	Середнє значення зв'язування з H ₁ -рецепторами за даними ПЕТ (%)
Біластин	20	–3,92
Фексофенадин	120	–0,1
Ебастин	10	9,9–14,4
Терфенадин	60	12,1–17,2
Азеластин	1	20,3
Цетиризин	20	26,0
d-Хлорфенірамін	1	40,4
Гідроксизин	25	53,95
d-Хлорфенірамін	2	60,4–76,8
d-Хлорфенірамін	5	85,5

Примітка: ПЕТ — позитронна емісійна томографія.

парати 2-го покоління дають незначний седативний ефект [1–3, 7–10].

Новітнім представником цієї групи лікарських засобів є біластин (Ніксар®) — антигістамінний препарат другого покоління, що нещодавно з'явився на ринку, він був розроблений для лікування алергічного риніту, ринокон'юнктивіту й кропив'янки. Ніксар® (біластин) має високу спорідненість до H₁-гістамінових рецепторів, дає швидкий і пролонгований ефект. Він не взаємодіє із системою цитохрому P450 і не знає значного метаболізму в організмі людини, що обумовлює дуже низький потенціал лікарських взаємодій, а також не вимагає корекції дози при нирковій недостатності. Оскільки Ніксар® (біластин) не метаболізується в організмі й виводиться в основному в незміненому вигляді, при печінковій недостатності збільшення його системної біодоступності вище від безпечного рівня малоімовірно. Ніксар® продемонстрував таку ж ефективність, як і цетиризин і дезлоратадин, у пацієнтів із сезонним алергічним ринітом. Він також показав значну ефективність (подібну до такої для цетиризину) і безпеку для довгострокової терапії цілодобового алергічного риніту. Ефективність біластину відповідає ефективності левоцетиризину в пацієнтів із хронічною ідіопатичною кропив'янкою. У більшості випадків Ніксар® добре переноситься; як у стандартній, так і в супратарепевтичній дозі він має менш виражений седативний потенціал порівняно з іншими антигістамінними препаратами другого покоління, а також не має кардіотоксичного ефекту [11–15]. На підставі опублікованих даних для інших лікарських засобів можна зробити висновок про те, що Ніксар® має найбільш низький рівень зв'язування з H₁-рецепторами в головному мозку з усіх доступних антигістамінних препаратів (табл. 1). Отже, його здатність викликати побічні ефекти, пов'язані з центральною нервовою системою (ЦНС), мінімальна [16].

У рандомізованому подвійному сліпому плацебо-контрольованому дослідженні, проведеному в Європі, Аргентині і Південній Африці, порівнювалася ефективність препарату Ніксар® (біластин) порівняно з цетиризином і плацебо протягом 4 тижнів у 651 пацієнта із цілодобовим алергічним ринітом. У відкритій фазі додаткового лікування 513 пацієнтів отримували Ніксар® (біластин) у дозі 20 мг протягом 12 місяців, що є найтривалішим дослідженням анти-

гістамінних препаратів на даний момент. Статистично значущих відмінностей між групами з 1-го по 28-й день дослідження не виявлено. Незважаючи на це, спостерігався регіон-залежний ефект: первинна ефективність була значно вищою для антигістамінних препаратів порівняно з плацебо в Європі й Аргентині (P = 0,039). І навпаки, у Південній Африці не спостерігалось значних відмінностей, там пацієнти показали досить високий рівень відповіді на плацебо. Тривала фаза подальшого лікування в даному дослідженні також показала, що Ніксар® (біластин) добре переноситься при тривалому застосуванні [17, 18].

Отже, згідно з міжнародними й національними погоджувальними документами, як перша лінія медикаментозної терапії алергічного риніту й полінозу рекомендується застосування неседативних антигістамінних препаратів другого покоління.

Доведена ефективність і високий профіль безпеки препарату Ніксар®, його низький потенціал порушення функцій ЦНС при одночасному прийомі з алкоголем і низький потенціал лікарських взаємодій, а також відсутність потреби в корекції дози підтверджують той факт, що даний лікарський препарат посідає лідируючу позицію серед усіх H₁-антигістамінних препаратів другого покоління в терапії алергічного риніту, включно з алергічним ринокон'юнктивітом (інтермітуючим і персистуючим) [19].

! З огляду на все вищесказане ми б хотіли рекомендувати призначення препарату Ніксар® при АР у таких випадках:

- ➔ лікування інтермітуючого й легкого персистуючого АР;
- ➔ лікування середньотяжкого й важкого персистуючого АР у комбінації з топічними глюкокортикостероїдами при недостатньому контролі над симптомами захворювання монотерапією назальними стероїдами або при виражених побічних ефектах останніх;
- ➔ для профілактики розвитку виражених симптомів сезонного алергічного риніту в період цвітіння причинно-значущих рослин.

Список літератури знаходиться в редакції

Підготували
С.В. Рязанцев, О.О. Кривопапов,
С.О. Реброва, Л.І. Кривопапова

IgG4 ЯК ДІАГНОСТИЧНИЙ КРИТЕРІЙ ПРИ ЗАПАЛЬНИХ ЗАХВОРЮВАННЯХ КИШЕЧНИКА (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)



Степанов Ю.М., д.м.н., професор

СТЕПАНОВ Ю.М., ТАРАСОВА Т.С., СТОЙКЕВИЧ М.В.
ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України», м. Дніпро, Україна

Запальні захворювання кишечника (ЗЗК) лишаються однією з найбільш вагомих проблем сучасної гастроентерології. За оцінками, більше 1 мільйона жителів в США і 2,5 мільйона в Європі хворіють на ЗЗК. У більшості пацієнтів дана патологія діагностується у ранньому віці, а захворюваність продовжує зростати, що значною мірою збільшує фінансове навантаження на систему охорони здоров'я. Основними факторами, що впливають на фінансову складову, є витрати на госпіталізацію і хірургічні втручання. Непрямі витрати на ЗЗК, такі як втрата працездатності, перевищують прямі витрати (наприклад, в Канаді непрямі витрати становлять 1,6 млрд канадських доларів на рік порівняно з 1,2 млрд на прямі витрати). Нарешті, вартість зниження якості життя складно виміряти, але вона незмінно впливає на пацієнтів і їх сім'ї (1–4). Багатоцентрові дослідження та метааналізи продемонструють зростаючу поширеність ЗЗК в країнах, що розвиваються (4–7).

ЗЗК являють собою неспецифічні запальні стани, що вражають шлунково-кишковий тракт [8, 9]. Виділяють два основних типи ЗЗК — хвороба Крона (ХК) і виразковий коліт (ВК) [5, 10, 11], які підрозділяються на категорії за ступенем тяжкості захворювання, локалізацією ураження і терміном виникнення хвороби [12]. Діагностика запальних захворювань кишечника зазвичай базується на клінічних, ендоскопічних, рентгенологічних, гістологічних дослідженнях. Це стандарт, що залишається незмінним, незважаючи на нове розуміння імунологічної та генетичної складової ЗЗК [3–5, 8, 11, 13, 14]. Один із важливих гістологічних критеріїв, що дозволяють відрізнити ВК від хвороби Крона, — це наявність гранулом. Виявлення гранулом при морфологічному дослідженні слизової оболонки являє собою єдиний вирішальний критерій для розрізнення хвороби Крона і виразкового коліту [5, 12]. Однак гранулами виявляються тільки в 40–60 % випадків хвороби Крона в зразках резекції і набагато рідше — у зразках біопсії (15–36 %) [8, 11]. Діагностика трансмурального запалення, характерного для хвороби Крона, а не для ВК, вимагає оперативних зразків, тому що біоптати товстої кишки, отримані при ендоскопії, як правило, не виходять за межі власної пластинки. У пацієнтів із ЗЗК, прояви яких обмежені ободовою кишкою та/або не характеризуються типовими ендоскопічними або гістологічними даними, диференційна діагностика між двома захворюваннями часто є складною. Більш того, вважається, що у 15 % пацієнтів із ЗЗК «невизначений коліт» — термін, що використовується для випадків, які не можна віднести ні до хвороби Крона, ні до ВК [4, 15]. Таким чином, виявлення і можливість використання неінвазивних або малоінвазивних біомаркерів є актуальним і перспективним напрямком у вивченні ЗЗК. Дослідження ролі гуморального імунітету в патогенезі ЗЗК і можливість використання імуноглобулінів як біомаркерів запалення — це один із таких перспективних напрямків. А використання тканинних біомаркерів для диференціювання ВК від хвороби Крона допоможе розширити й поглибити галузь досліджень запальних захворювань кишечника [5, 9, 12].

За останні 20 років велика кількість досліджень, що стосуються патогенезу ЗЗК, була зосереджена на Т-клітинах. Велика кількість даних підтвердила, що критичне збільшення Т-лімфоцитів відіграє значну роль в розвитку ЗЗК [9]. У той же час важливість ролі гуморального імунітету в формуванні хронічного запалення при ЗЗК багато років випускалась з виду, і тільки в останні 5 років з'явилися дослідження, що вказують

на важливе значення В-лімфоцитів у патогенезі запалення [2, 9].

В-лімфоцити остаточно диференціюються в плазматичні клітини, які характеризуються продукцією різних антитіл, що беруть активну участь в реакціях гуморального імунітету (алергічних, аутоімунних). Надмірна плазматична інфільтрація у власній пластинці кишечника є чудовою патологічною характеристикою ЗЗК, що свідчить про участь В-клітин в патогенезі ЗЗК [15, 16]. Основними показниками статусу гуморального імунітету є кількісний вміст імуноглобулінів (IgA, IgM, IgG). IgG4, що становить найменшу частку з усіх ізотипів IgG, вважалася неспецифічним антитілом. Однак його роль в різних аутоімунних розладах і навіть у виникненні раку стала предметом досліджень поряд з виявленням і поширенням захворювань, пов'язаних з IgG4 [9, 17, 18]. На сьогоднішні дослідження, в яких вивчався рівень IgG4 у хворих на ЗЗК, небагато, і більшість з них ретроспективні, але результати цих досліджень доводять, що це перспективний напрямок для диференційної діагностики ЗЗК, визначення ступеня тяжкості, прогнозування перебігу захворювання, оцінювання якості лікування [9, 13, 19–22].

Мета: вивчити можливість, доцільність та специфічність визначення IgG4 в плазмі крові і тканинному IgG4 як фактора диференційної діагностики ЗЗК і прогностичних можливостей на підставі світового та вітчизняного досвіду.

МЕТОДИ

Інформаційний пошук результатів клінічних досліджень, систематичних оглядів, метааналізів, клінічних настанов з приводу ролі IgG4 при хронічних запальних захворюваннях кишечника проводився в базі Cochrane

library, Medline/PubMed, Cyberlinka, eLibrary та в інших пошукових системах по ключових словах: IgG, IgG4, IBD, IgG4-RD, за період 5 років (з 2015 до 2020 р.). Робота проводилася відповідно до методичних рекомендацій «Уніфікована методика з розробки клінічних настанов, медичних стандартів, уніфікованих клінічних протоколів медичної допомоги, локальних протоколів медичної допомоги (клінічних маршрутів пацієнтів) на засадах доказової медицини (I, II)», затверджених Наказом МОЗ України № 102/18 від 19.02.2009 та Наказом МОЗ України від 28.09.2012 № 751 «Про створення та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги в системі МОЗ України», визначає механізм розробки та впровадження науково обґрунтованих медичних стандартів та уніфікованих клінічних протоколів надання медичної допомоги на засадах доказової медицини з метою забезпечення якості, доступності та ефективності медичної допомоги на основі принципів наступництва та безперервності надання, упорядкування та виключення дублювання медичних втручань та процедур, застосування медичних технологій та лікарських засобів з науково доведеною ефективністю [23].

Клас антитіл IgG є найпоширенішим у крові і становить до 75 % усіх циркулюючих антитіл. У своїй структурі IgG мають Fc-регіон, який здатний зв'язуватися із Fc-рецепторами на різних лімфоїдних, міелоїдних клітинах, включаючи В-клітини. Залежно від своєї структури 4 підкласи IgG можуть ініціювати різні ефекторні функції, такі як активація комплементу, рекрутування різних клітин рецепторами Fc та агоністична передача сигналів [24]. З чотирьох підкласів IgG4 є найрідкіснішим і становить 2–5 % від усього пулу [17, 24] (рис. 1). До основних особливостей IgG4-антитіл порівняно з іншими підкласами IgG відносять відсутність ефекту активації комплементу.

IgG4 виступає в декількох ролях: так, він може виконувати захисну роль, бути просто випадковим маркером аберантної запальної відповіді або безпосередньо патогенним [26].

При вивченні ролі IgG4 при певних запальних станах, а саме при гіперчутливості і алергії, аутоімунних і імуносередкованих захворюваннях, інфекціях і злоякісних новоутвореннях, отримані нові дані, що розширюють наше розуміння ролі антитіл IgG4, які проявляються імносупресивною дією, захищаючи людину від анафілактичних реакцій. При інших аутоімунних захворюваннях, таких як пухирчатка звичайна і міастенія, антитіла IgG4 є, навпаки, патогенними. Це стосується і таких злоякісних новоутворень, як меланома і холангіокарцинома, або гельмінтозних інфекцій, при яких антитіла IgG4 інгібують кліренс пухлинних клітин. Таким чином, IgG4 може як реалізувати патогенні ефекти і структурні пошкодження, так і функціонувати як захисне антитіло, послаблюючи шкідливі чинники [26, 27].

Концепція IgG4-пов'язаної хвороби (IgG4-PX) була вперше запропонована Хамано та співавт. у 2001 році, коли вони виявили збільшення рівня сироваткового IgG4 у пацієнтів з аутоімунним панкреатитом (АІП) [28, 29]. Відповідно до сучасного розуміння патогенезу аутоімунних захворювань, термін «склерозуючий і псевдотуморозний панкреатит» був замінений на «аутоімунний», а він, у свою чергу, поступився місцем більш загальному терміну «IgG4-пов'язана хвороба». Саме вивчення АІП і виявлення подібних морфологічних змін в інших органах стало фундаментом для відокремлення IgG4-PX у клінічній медицині [30]. Разом з тим питання історії, патогенезу і діагностики IgG4-PX на сьогодні розглядаються крізь призму АІП [28].

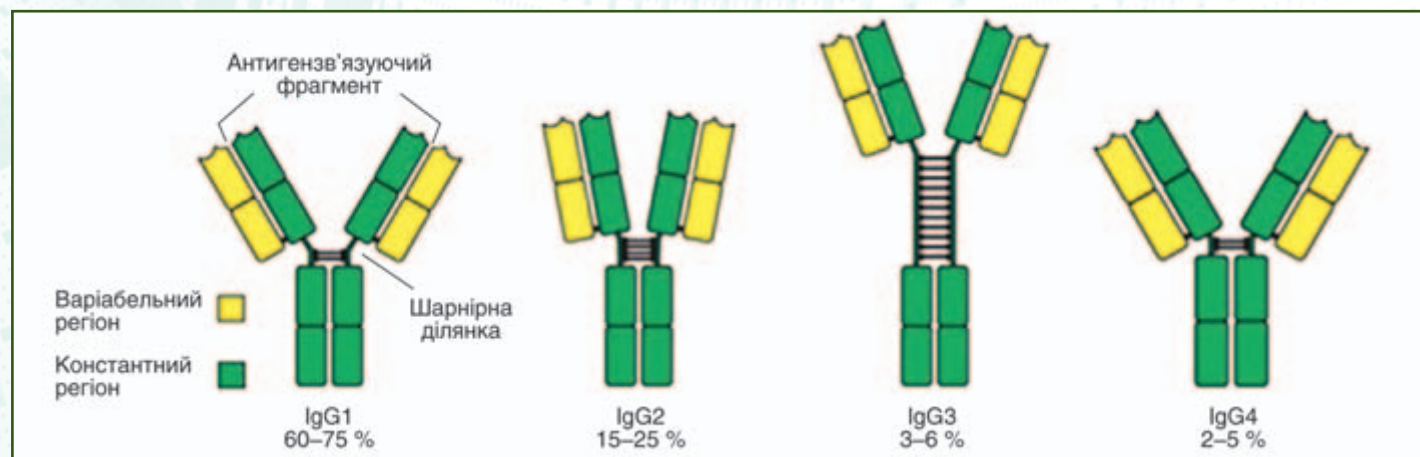


Рисунок 1. Підкласи IgG (25)

Дослідження процесів регуляції IgG4 показують, що IgG4-ПХ може бути результатом гіперпродукції протизапальних цитокінів, таких як інтерлейкін (IL)-4, IL-10, IL-21 та інших, які запускають надмірну відповідь IgG4-продукуючих плазматичних клітин (рис. 2) [20, 31–33].

Так, хронічна стимуляція активованими антигенпрезентуючими клітинами індукує диференціацію нативних Т-клітин у Т-хелпери та особливі CD4+ CTL клітини пам'яті. Останні нещодавно були відокремлені у хворих на IgG4-ПХ. У лімфоїдних органах Т-хелпери взаємодіють із В-клітинами, що призводить до переключення останніх на продукцію IgG4 та їх диференціацію на плазмобласти. Клонально розмножені CD4+ CTL та активовані В-клітини і плазмобласти, що секретують IgG4, можуть бути чинниками IgG4-ПХ. Реактивація CD4+ CTL клітини пам'яті індукує презентацію антигенів на уражених ділянках тканини, що опосередковує запалення, апоптоз та фіброз через активацію макрофагів (рис. 2). При цьому збільшення індукційних Т-регуляторних клітин пам'яті в периферичній крові позитивно корелює з рівнем IgG4 в сироватці крові [20, 34]. У дослідженні, яке проводили М. Коуабу зі співавт., доведено, що виражена інфільтрація Т-регуляторними клітинами в печінці у пацієнтів з IgG4-склерозуючим холангітом підсилює вироблення IL-10 [35].

Тим не менш, хоча і передбачається, що в патогенезі IgG4-ПХ головну роль відіграє IgG4, однак пусковий механізм підвищення концентрації цього імуноглобуліну остаточно не встановлено, а ефекторні клітини ще не ідентифіковані.

Дослідження, проведені Т. Watanabe, К. Yamashita, показують, що присутність великої кількості IgG4 в умовах хронічного запалення слизової оболонки являє собою спробу зменшити запальний процес, обумовлений високою активністю плазматичних клітин, які спричиняють формування рубців і травматизацію тканин [36]. Таким чином, припускається не патогенетична, а, навпаки, захисна роль цих антитіл, а для визначення точного внеску IgG4 у розвиток IgG4-ПХ необхідне проведення подальших досліджень.

Слід зазначити, що на сьогодні прогрес у розумінні суті аутоімунних захворювань досяг такого високого рівня, що фахівці в галузі ревматології та імунології визнали за необхідне акцентувати увагу професійного співтовариства на системності всіх аутоімунних станів, незважаючи на наявність переважаючого клінічного симптомокомплексу та уявну органоспецифічність. І хоча спектр станів, що становлять IgG4-ПХ, остаточно не визначений, дана патологія вже трансформувалась у самостійну нозологічну форму, яка характеризується специфічним запальним процесом з інфільтрацією IgG4-позитивними клітинами, підвищенням рівня сироваткового IgG4 і прогресуючим фіброзом [37]. Велика поширеність IgG4 пояснює виражене фонове забарвлення при імуногістохімічному виявленні різних його підкласів [38]. При цьому концентрація IgG4 в сироватці дуже варіабельна: його значення коливаються в межах від 10 до 1400 мкг/мл, іноді досягаючи рівня понад 2000 мкг/мл [17, 39].

У 2012 році в Японії були встановлені клінічні діагностичні критерії IgG4-ПХ (40):

1. Клінічна картина локального або множинного ураження, яке за методами візуалізації характеризується пухлиноподібною запальною інфільтрацією вогнищового або дифузного характеру.

2. Підвищення IgG4 в сироватці крові.

3. Гістологічна картина з такими ознаками:

• наявність лімфоплазмодитарної інфільтрації тканини з переважною наявністю IgG4-позитивних плазматичних клітин та CD4+ Т-лімфоцитів;

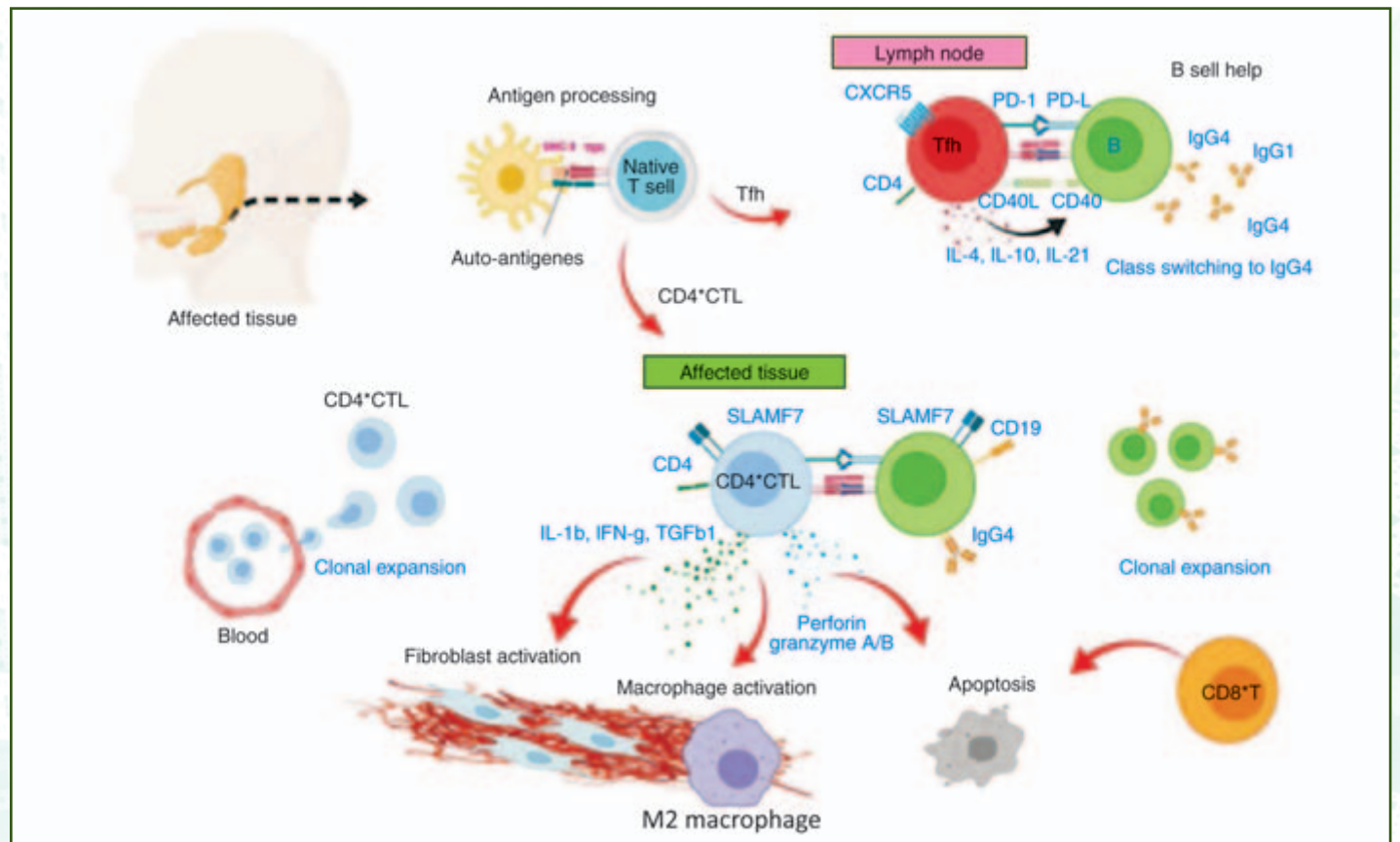


Рисунок 2. Механізм дії IgG4 [33]

• фіброз, що має сторіформну структуру;

• облітеруючий флебіт.

Діагноз IgG4-ПХ є переконливо доведеним за наявності всіх трьох критеріїв [31, 41, 42].

Стани, що є проявами IgG4-асоційованих захворювань:

• аутоімунний панкреатит типу 1 (IgG4-асоційований);

• IgG4-асоційований склерозуючий холангіт;

• хвороба Мікуліча (IgG4-асоційований дакриоаденіт і сіалоаденіт);

• склерозуючий сіалоаденіт (пухлина Кютгнера, IgG4-асоційована патологія піднижньощелепних залоз);

• запальна псевдопухлина очниць (IgG4-асоційоване запалення орбіти або орбітальна запальна псевдопухлина);

• хронічний склерозуючий дакриоаденіт (збільшення слізної залози, IgG4-асоційований дакриоаденіт);

• ідіопатичний ретроперитонеальний фіброз (хвороба Ормонда) і пов'язані захворювання (IgG4-асоційований ретроперитонеальний фіброз, IgG4-асоційований мезентерит);

• хронічний склерозуючий аортит і періаортит (IgG4-асоційований аортит і періаортит);

• тиреоїдит Риделя (IgG4-асоційоване захворювання щитоподібної залози);

• IgG4-асоційований інтерстиціальний пневмоніт і запальна псевдопухлина легень (IgG4-асоційована псевдопухлина легень);

• IgG4-асоційоване ниркове захворювання (у тому числі тубулоінтерстиціальний нефрит і мембранозний гломерулонефрит, вторинний щодо IgG4-ПХ) [41, 43].

В останнє десятиліття встановлені й інші захворювання, що супроводжуються підвищенням рівня IgG4, а також збільшенням кількості IgG4-позитивних плазматичних клітин, серед яких велика кількість злоякісних пухлин [44]. До числа рідких локалізацій відносяться ураження судин [45], гіпофіза, стінки шлунка та кишечника, молочної залози, уретри [46], мозкових оболонок та інших органів [47, 48]. Ці дані, по-перше, свідчать про те, що IgG4-ПХ може проявлятися в будь-яких органах, що мають сполучну тканину. По-друге, рідкі локалізації мають загальні риси, які зводяться не тільки до спільності морфологічних проявів і мімікрії пухлинних процесів. Слід зазначити, що будь-яка з локалізацій, що оцінюється в даний час як рідкісна, при накопиченні досвіду і знань в ділянці цієї патології може перейти в категорію типових [47].

Незважаючи на те, що IgG4 є визнаним маркером для діагностики IgG4-ПХ, останні дослідження припускають можливість певної ролі IgG4 в патогенезі 33К [9, 20].

Інтерес до тканинних IgG4-позитивних плазматичних клітин у хворих на 33К виник з вивченням асоціації 33К — переважно виразкового коліту зі склерозуючим холангітом та аутоімунним панкреатитом [20, 49]. Хоча у пацієнтів з АІП описані випадки інфільтрації IgG4 слизової оболонки кишки, все ж вважається, що АІП є позакишковим ускладненням 33К, а не навпаки. Крім того, залишається неясним, чи є IgG4-позитивний коліт самостійною нозологічною формою [49]. Попри той факт, що ВК іноді пов'язаний з підвищеним рівнем IgG4 та IgG4-позитивних плазматичних клітин у крові та слизовій оболонці кишечника, це захворювання жодним чином не є IgG4-пов'язаним. Так, ВК позбавлений як сторіформного фіброзу, так і флебіту і,

отже, не відповідає профілю захворювання, пов'язаного з IgG4 [9, 37].

За останні 10 років були проведені численні дослідження, в яких вивчалися стан IgG4-позитивних плазматичних клітин та рівень IgG4 у пацієнтів з ВК і хворобою Крона (Renu Virk, Shweta Shinagare, 2014 [50]; Raina A., Yadav D., 2013 [13]; Go Kuwata, Terumi Kamisawa, 2014 [51]; Topal F., 2014 [28]; Faria R.J., Clemente C.M., 2015 [52]; Şimşek H.D., Basyigit S., 2016 [22]; Chen X., Sun W., 2018 [19]; Wang Z., Zhu M., 2018 [9]; Koutroumpakis F., 2020 [21]). Цікаво, що практично в усіх дослідженнях не було зроблено спроб оцінити відмінність між пацієнтами, які отримували і не отримували імуносупресивну терапію. Це може частково пояснити суперечливі результати цих досліджень. Цими дослідженнями, по-перше, був показаний зв'язок між вмістом IgG4 та патологією кишечника, по-друге, визначено переважання цих імуноглобулінів та IgG4-плазматичних клітин саме при ВК та оцінка їх кореляцій з клінічною картиною та результатами лікування. Так, X. Chen, W. Sun (2018) оцінювали експресію IgG4 і TLR4 у пацієнтів з 33К і з'ясували їх роль в патогенезі хвороби. У дослідження була включена когорта з 68 пацієнтів із 33К та 20 здорових (контрольна група). Кишкова IgG4-позитивна (IgG4+) інфільтрація плазматичними клітинами оцінювалася за допомогою імуногістохімічного забарвлення. Рівні сироваткового IgG4 і TLR4 вимірювали методом імуноферментного аналізу. Результати показали, що інфільтрація плазматичними клітинами IgG4+ була більшою у пацієнтів із 33К (14 пацієнтів із 33К із 68 проти жодного з 20 контрольної групи (p < 0,05)). Уміст сироваткового IgG4 і TLR4 у групі 33К також був значно вищим порівняно з контрольною групою (p < 0,05) [19]. Зв'язок між рівнем IgG4 та 33К також

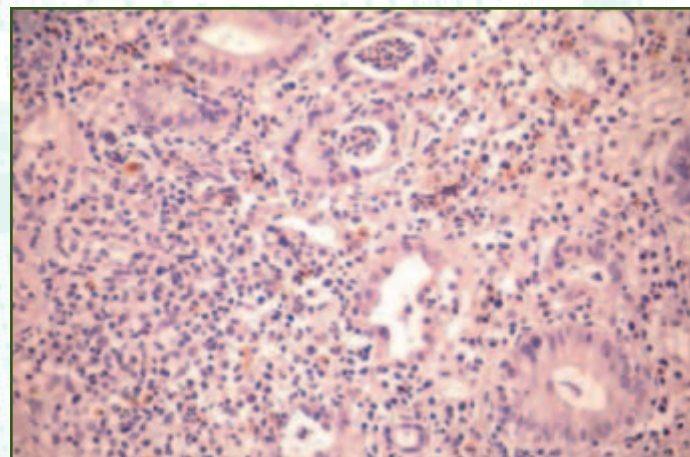


Рисунок 3. Плазматичні клітини IgG4+ з сильним цитоплазматичним забарвленням > 10 клітин в п/з при ХК (22)

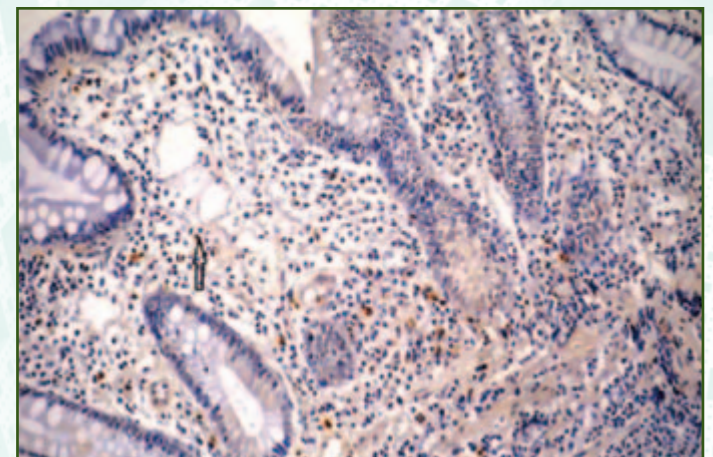


Рисунок 4. Плазматичні клітини IgG4+ з сильним цитоплазматичним забарвленням > 10 клітин в п/з при ВК (22)

був підтверджений Z. Wang, M. Zhu у результаті проспективного дослідження «випадок — контроль», що включало 232 пацієнти з ЗЗК (104 із ВК і 128 із ХК) та 45 здорових контрольних осіб [9].

R.J. Faria, C.M. Clemente в своїй роботі показали підвищений сироватковий рівень IgG4 у 10 із 56 пацієнтів з ЗЗК, що частіше спостерігався при ВК, причому коефіцієнт поширеності становив 16,42. Десяти пацієнтам діагностували екзокринну панкреатичну недостатність, яка не корелювала ні з активністю захворювання, ні з рівнями IgG4 у сироватці [52].

Renu Virk, Shweta Shinagare в своєму дослідженні продемонстрували, що при ВК визначається значно більша кількість IgG4-позитивних плазматичних клітин, ніж при хворобі Крона. Хворі на ВК з високою ендоскопічною активністю показали більш високі показники IgG4, ніж ті, у кого активність захворювання була низькою. Рівень IgG4-позитивних плазматичних клітин у пацієнтів також залежав від поширеності патологічного процесу. Так, при панколіті було виявлено вищу кількість IgG4-позитивних плазматичних клітин, але ця різниця не досягла статистичної значущості ($p = 0,09$) [50]. У цього дослідження є декілька недоліків. Перший з них — його ретроспективний характер. Крім того, у дослідників не було доступу до визначення рівня сироваткового IgG4. Також не порівнювалась тяжкість захворювання з рівнем IgG4. Проте попередня робота показала кореляцію між тяжкістю запалення, викликаного захворюванням кишечника, і підвищеною кількістю IgG4-позитивних плазматичних клітин.

Частина робіт присвячена оцінці зв'язку клінічної картини ЗЗК із вмістом тканинних і сироваткових IgG4. A. Raina зі співавт. у 2013 р. провели ретроспективне дослідження, в якому на архівних біоптатах прямої кишки оцінювали розподіл тканинного IgG4 у слизовій оболонці товстої кишки

пацієнтів з ЗЗК і корелювали гістологічні дані з клінічною картиною. Клінічно значимою вважалась присутність більше 10 клітин IgG4 в полі зору. Значна інфільтрація спостерігалась майже у чверті (у 24 %) пацієнтів, причому це були переважно хворі на ВК. Кореляція між кількістю клітин IgG4 і активністю запалення в цьому дослідженні не була доведена [13]. Ці дані збігаються із даними Go Kuwata та Terumi Kamisawa щодо відсутності зв'язку між ендоскопічною тяжкістю та активністю, але була виявлена кореляція із рівнем тканинного IgG4. Крім того, була доведена відсутність зв'язку між позитивною інфільтрацією IgG4 при ВК і супутнім АІП, що свідчить про безпосередню участь IgG4 в патогенезі ЗЗК [51].

У 2016 р. H.D. Şimşek, S. Basyigit провели порівняння типу і тяжкості запального захворювання кишечника у зв'язку з щільністю інфільтрації IgG4, що оцінювалась за імуногістохімічним забарвленням. Були досліджені біоптати товстої кишки 55 пацієнтів з виразковим колітом і 17 пацієнтів з хворобою Крона. Кількість IgG4-позитивних плазматичних клітин, забарвлених імуногістохімічно, підраховували як мінімум у 5 потужних полях (HPF) для кожного зразка. Наявність більше 10 IgG4-ПК у HPF вважалась клінічно значущою (рис. 3, 4).

У результаті дослідження було з'ясовано, що поширеність IgG4-позитивних плазматичних клітин у власній пластинці слизової оболонки товстої кишки була значно вище у пацієнтів з ВК, ніж у пацієнтів з ХК ($p = 0,01$). Крім того, поширеність IgG4-позитивних плазматичних клітин збільшувалась відповідно до ендоскопічної та гістологічної активності у пацієнтів з ВК. Навпаки, не було виявлено значної кореляції між позитивним IgG4 і патологічною активністю в групі ХК. Встановлено, що IgG4-позитивні пацієнти з ВК також виявляли ознаки більш тяжкого захворювання порівняно з IgG4-негативними пацієнтами [22].

Z. Wang, M. Zhu, які вже згадувалися вище, у своєму когортному дослідженні вивчали рівні сироваткового IgG4, співвідношення IgG4/IgG і інфільтрацію IgG4-позитивними плазматичними клітинами у китайських пацієнтів з ЗЗК, аналізували їх зв'язок з клінічними характеристиками. Дослідження включало 232 хворих (104 на ВК і 128 на ХК). Рівні загального IgG та його фракції IgG4, а також їх співвідношення у сироватці крові оцінювались у всіх пацієнтів, крім того, у 117 була взята біопсія під час колоноскопії (58 ВК і 59 ХК) для оцінки інфільтрації слизових IgG4+ плазматичними клітинами. Проспективне дослідження продемонструвало, що частині пацієнтів з ЗЗК притаманне збільшення рівня сироваткового і тканинного IgG4. Ці пацієнти, як правило, були схильні до більш тяжких і обширних уражень. Отримані дані свідчать про те, що високий рівень IgG4 може бути маркером для нового підтипу ВЗК. Треба зазначити, що вміст сироваткового і тканинного IgG4 знижувався після лікування глюкокортикостероїдами або іншими імунодепресантами [9]. Кореляцію лікування з показниками IgG досліджували також F. Koutoumpakis із співавт. Учені за допомогою множинного регресивного аналізу довели, що зниження рівня IgG4 пов'язано з тривалим прийомом біологічної терапії ($p = 0,002$), стероїдів ($p = 0,049$), великою кількістю госпіталізацій ($p < 0,001$), призначенням антибактеріальної терапії амбулаторно ($p < 0,001$) та хірургічними втручаннями у хворих на ХК ($p = 0,011$) [21].

У дослідженні F. Toral із співавт., проведеному на 119 пацієнтах із ЗЗК, виявили IgG4-позитивне забарвлення плазматичних клітин у товстій кишці у 21 (17,6 %). У 5 з них рівень IgG4 у сироватці крові був підвищений (> 140 мг/дл). Із загальної кількості 4,2 % (5/119) мали як IgG4-позитивне забарвлення плазматичних клітин у товстій кишці, так і підвищений рівень IgG4 у сироватці крові.

Демографічні особливості, тип й активність захворювання та відповідь на лікування (особливо на лікування стероїдами) були подібними між IgG4-негативними та IgG4-позитивними групами [28].

Вищевказані дослідження показали, що підвищення рівня IgG4, як сироваткового, так і тканинного, притаманне пацієнтам з ЗЗК, а саме із ВК; імуногістохімічне забарвлення може передбачати тяжкість захворювання при ВК, а значення сироваткового IgG4 може бути корисним маркером для диференційної діагностики між ВК та ХК. Разом з цим треба зазначити, що проспективних досліджень, які оцінювали б вплив імуносупресивної терапії на рівень IgG4 у хворих на ЗЗК, ще недостатньо.

Поглиблення знань щодо ролі IgG4 у розвитку та перебігу хронічних запальних захворювань кишечника буде сприяти покращенню діагностики, розробці методів прогнозування тяжкості хронічних запальних захворювань кишечника, що дозволить оптимізувати терапію, підвищити якість життя пацієнтів.

Конфлікт інтересів. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів при підготовці даної статті.

Інформація про фінансування. Робота виконується відповідно до плану наукових досліджень відділу захворювань кишечника Державної установи «Інститут гастроентерології НАМН України».

Внесок авторів: Ю.М. Степанов — концепція та дизайн дослідження; М.В. Стойкевич — ідея дослідження, редагування статті; Т.С. Тарасова — обробка клінічних і статистичних даних, аналіз отриманих даних, написання статті.

Список літератури знаходиться в редакції ■

НОВИНИ

НОВИНИ

НОВИНИ

НОВИНИ

НОВИНИ

НАСКІЛЬКИ ЕФЕКТИВНИМИ МОЖУТЬ БУТИ ЛІКИ У ТЕРАПІЇ ОЖИРІННЯ?

Результати нещодавніх досліджень, опубліковані в виданнях «JAMA» і «The New England Journal of Medicine», виявили чудову ефективність ін'єкції семаглутиду один раз на тиждень для довгострокового зниження ваги: в середньому схуднення становило 16 і 14,9 % від початкової ваги за 68 тижнів. З огляду на складність підтримання досягнутої втрати ваги та перевагу схуднення при багатьох захворюваннях, для підвищення якості життя, збільшення фізичної активності та зменшення ризику неінфекційних захворювань, можна очікувати на широке застосування цього препарату для досягнення схуднення.

Проте такі очікування можуть не виправдатися, тому що, коли йдеться про ожиріння, багато лікарів і немедиків, мабуть, вважають, що вживання медикаментів не є ефективним методом лікування ожиріння. Ті, хто наполегливіше за всіх виступає проти ліків від ожиріння, зазвичай підпадають під одну або декілька з наступних чотирьох категорій:

- ➔ прихильники твердження «Їжа — це ліки»;
- ➔ прихильники твердження «Спосіб життя краще за будь-які ліки»;
- ➔ особи, які мають упереджене ставлення до ваги;
- ➔ особи, які заперечують ожиріння як захворювання.

Аргументи перших двох груп є найбільш очевидними і зазвичай базуються на твердженні «Навіщо вживати ліки від ожиріння? Людям з ожирінням необхідно лише дотримуватися дієти, менше їсти

і більше рухатися». Звичайно, особи, які упереджено ставляться до зайвої ваги, наполягають на тому, що ліки є відображенням слабких сторін людей з ожирінням.

Заперечення ожиріння як причини хворобливого стану може також ініціювати створення медико-фармакологічних конспірологічних теорій. Звісно, якщо ожиріння не є хворобою, то й лікувати його не треба.

На думку авторів дослідження, найбільш поширену групу становлять особи, які упереджено ставляться до ваги. Автори зазначили, що йдеться про неявну упередженість, наприклад, коли медичні працівники мають підсвідоме негативне ставлення до осіб, які страждають від ожиріння, що добре задокументовано і зазвичай впливає на подальше лікування.

РЕАКЦІЯ НА ОПРИЛЮДНЕНІ ДАНІ

У відгуках, які поширювалися після вичезгданих публікацій, лунали зневажливі міркування щодо вартості ліків, а також припущення, що основним механізмом дії препарату є нудота (а не те, що нудота є тимчасовим або незначним побічним ефектом), та зауваження щодо тривалого застосування препарату. Також проблематичним вважається той факт, що для багатьох осіб зниження ваги на 15 %, досягнуте за допомогою одного препарату, все одно не є кінцевою точкою, оскільки вони не досягають своєї нормальної ваги, що зазначена в певних таблицях.

Слід звернути увагу на те, що більшість лікарів, які підкреслюють недоліки пре-

парату, не практикують методи лікування ожиріння за допомогою медикаментів і, ймовірно, ніколи не призначали аналог глюкагонподібного пептиду-1.

БУТИ СПРАВЖНІМ СОЮЗНИКОМ ДЛЯ ПАЦІЄНТА

Ожиріння — це неінфекційне захворювання, лікування якого становить значні складнощі. При веденні пацієнтів з іншими неінфекційними захворюваннями у випадках, коли здорового способу життя недостатньо та наявні відповідні показання, лікарі справедливо й охоче рекомендують і призначають ліки або їх комбінації впродовж тривалого часу.

Наприклад, артеріальна гіпертензія. Пацієнту рекомендують дієту з низьким вмістом натрію, нормалізацію ваги, підвищення рівня фізичної активності, поліпшення гігієни сну, лікування апное уві сні тощо. Це в більшості випадків призведе до помітного поліпшення, а в деяких — і до ремісії захворювання. Але якщо такі зусилля виявляються недостатніми і люди просто заявляють, що навряд чи матимуть час, енергію чи інтерес до таких змін у житті, лікарі незмінно призначають довготривалі антигіпертензивні препарати, незважаючи на потенційний ефект будь-яких серйозних змін способу життя.

Натомість, щодо ожиріння, яке теоретично теж можна вилікувати за допомогою змін способу життя, багато лікарів не тільки вагаються, а й явно виступають проти призначення ліків, не кажучи вже про їх довготривале використання. Спочатку, перед тим, як випишуть рецепт,

лікарі вимагатимуть від пацієнтів спробувати схуднути без медикаментів (хоча більшість осіб неодноразово вже робили такі спроби).

Щодо вартості — вона буде зменшуватись зі збільшенням кількості лікарських призначень. Щодо нудоти — для більшості пацієнтів вона є мінімальною або тимчасовою. Нарешті, щодо проміжної втрати ваги виникає питання: скільки неінфекційних захворювань, які повністю виліковуються за допомогою монотерапії, вам відомо?

Справжніми союзниками для пацієнтів з ожирінням є лікарі, які борються з ожирінням так само, як і з будь-яким іншим хронічним захворюванням, коли лікування, звичайно, може включати консультування, заохочення до здорового способу життя, але, коли це доцільно, включає також можливість фармакотерапії. І не слід звинувачувати спеціалістів і пацієнтів у виборі такого підходу до лікування.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Wadden T.A., Bailey T.S., Billings L.K. et al. Effect of Subcutaneous Semaglutide vs Placebo as an Adjunct to Intensive Behavioral Therapy on Body Weight in Adults With Overweight or Obesity: The STEP 3 Randomized Clinical Trial. JAMA. 2021. 325(14). 1403-1413. doi: 10.1001/jama.2021.1831.
2. Wilding J.P.H. et al. Once-Weekly Semaglutide in Adults with Overweight or Obesity. New England Journal of Medicine. 2021 March 18. 384(11). 989-2021. doi: 10.1056/NEJMoa2032183. ■

ВОРМИЛ — УНИВЕРСАЛЬНИЙ ПРЕПАРАТ ДЛЯ ПРОФИЛАКТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ ГЛИСТНЫХ ИНВАЗИЙ

По статистике, глистная инвазия наблюдается у 90 % населения земного шара, а значит, в зоне риска — почти каждый. Гельминты опасны по двум причинам: они могут как механически разрушать органы, так и отравлять их продуктами своей жизнедеятельности. Заражение происходит различными путями: пищевым — в результате заглатывания яиц гельминтов с немытыми овощами, фруктами и пр., а также при употреблении мяса промежуточных хозяев, содержащего личинки гельминтов; водным — при питье воды из водоемов, в которых содержатся личинки гельминтов; через кожу; через плаценту; личинки некоторых гельминтов проникают в организм через укусы кровососущих насекомых.

По данным ВОЗ, в настоящее время около четырех с половиной миллиардов людей в мире постоянно поражено различными паразитами. В Украине встречается около 30 видов гельминтов. К особенно распространенным у человека гельминтозам относятся: трематодозы — описторхоз, фасциолез; цестодозы — дифиллоботриоз, гименолепидоз, тениидозы, эхинококкоз; нематодозы — аскаридоз, энтеробиоз, анкилостомидозы, трихинеллез, дракункулез, трихоцефалез. Наиболее часто встречается энтеробиоз — 90 % случаев, аскаридоз — 7,4 %, трихоцефалез — 1,5 % (Бодня Е.И. и соавт., 2002).

С эпидемиологических позиций выделяют 3 группы гельминтозов:

➔ геогельминтозы — в этом случае жизненный цикл гельминтов осуществляется прямым путем, без промежуточных хозяев: яйца созревают в почве, а заражение происходит при их проглатывании или через кожу (аскарида, власоглав, кишечная угрица);

➔ биогельминтозы — болезнь развивается с участием промежуточных хозяев, нередко нескольких (кошачья двуустка, трематоды, цепни): заражение происходит при употреблении в пищу промежуточных хозяев или при контакте с животными, если человек сам является промежуточным хозяином;

➔ контактные гельминтозы, которые характеризуются возможностью заражения при непосредственном контакте с больным или его предметами обихода (острица, карликовый цепень). Для этой группы гельминтов характерны самоинвазия и длительная циркуляция в одном организме.

По локализации в организме человека гельминтов классифицируют на кишечные и внекишечные, выделяя отдельно тканевые гельминты.

В целом гельминтозам не свойственна сезонность. Но следует отметить, что для геогельминтозов (аскаридоз) характерен летне-осенний подъем заболеваемости, который объясняется благоприятными условиями развития и созревания яиц во внешней среде, контактом детей с почвой, употреблением овощей и ягод. Описторхозом, передающимся человеку через пресноводных рыб, чаще заражаются в весенне-летний период массового лова и употребления рыбы.

Наиболее широкое распространение имеют гельминтозы органов пищеварения, из заболевших 80 % составляют дети. Несмотря на то что большинство взрослых внимательнее относится к личной гигиене, заразиться может и взрослый. Опасной особенностью гельминтозов является чрезвычайное разнообразие клинических проявлений — от бессимптомного (субклинического) течения до тяжелых проявлений с летальным исходом.

ІДЕАЛЬНА СХЕМА ПРОТИГЛИСТНОЇ ТЕРАПІЇ

О ЗНИЩУЄ
більшість видів
гельмінтів

ОЧИЩУЄ
від токсинів після загибелі глистів

ЗАХИЩАЄ
від повторного зараження гельмінтами

ВОРМИЛ + ВОРМИЛ ФІТО

На основании большого числа клинических и экспериментальных исследований, проведенных за последние годы, доказано, что гельминты вызывают поражение не только тех органов, в которых они непосредственно паразитируют; при этом может страдать весь организм, особенно органы желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), печень, легкие, кожа и центральная нервная система. Такие состояния, как дефицит внимания, гиперактивность, дислексия, обсессивно-компульсивный синдром, депрессия, особенно выражены при наличии кишечных гельминтов или простейших. В ответ на патологический раздражитель в кишечнике нейроны в гипоталамусе активируются и отправляют в гипофиз сигнал о необходимости вбросить в кровь адренокортикотропный гормон, который, в свою очередь, активирует надпочечники, вырабатывающие гормон стресса — кортизол. В настоящее время доказана тесная взаимосвязь между гормональными механизмами регуляции и факторами иммунологической реактивности. Гельминтозы нередко становятся причиной аллергических заболеваний, влияют на развитие соматической и инфекционной патологии, обострение хронических заболеваний.

Лечение гельминтозов должно быть комплексным: включать не только дегельминтизацию, но и ликвидацию последствий жизнедеятельности гельминтов. Антигельминтный препарат должен оказывать ларвицидное (уничтожать личинки), овицидное (уничтожать яйца), вермицидное (уничтожать взрослых паразитов) действие; обязательным должен

быть контроль результатов лечения паразитологическими методами.

➔ Всем этим требованиям, с точки зрения экспертов, полностью соответствует **Вормил®** (Milli Healthcare, Великобритания).

Действующее вещество препарата **Вормил®** — альбендазол, имеющий самый широкий спектр противогельминтного действия. Доказана его терапевтическая активность в отношении аскаридоза, энтеробиоза, анкилостомозов, некатороза, трихоцефалеза, гименолепидозов, тениозов, стронгилоидоза, аскаридоза, трихинеллеза, клонорхоза, кожных мигрирующих личинок, лямблиоза, капилляриозов, гнатостомоза, токсокароза. Успешное достижение эрадикации возбудителя осуществляется за счет двойного механизма действия **Вормила®**: во-первых, угнетается синтез белка тубулина, что приводит к нарушению цитоскелета паразита; во-вторых, происходит угнетение основного фермента цикла Кребса — фумаратгидратазы, за счет чего нарушаются процессы синтеза и усвоения глюкозы. Благодаря этому паразит быстро погибает. Также несомненным преимуществом является активность препарата в отношении всех форм паразитов — овицидное, ларвицидное и вермицидное действие.

Для препарата **Вормил®** характерна низкая токсичность, что связано с его быстрым метаболизмом. При этом образовавшийся метаболит — сульфат альбендазола — сохраняет 50 % фармакологической активности первичной субстанции. Отмечена хорошая переносимость **Вормила®** и редкое возникновение побочных эффектов.

Вормил® может применяться во всех возрастных категориях, начиная с 1 года жизни. В этом возрасте преимущество отдается суспензии, с 2 лет возможно его назначение в таблетированной форме. Продолжительность лечебного курса препарата **Вормил®** зависит от вида возбудителя. Так, при анкилостомозе, аскаридозе, энтеробиозе, некаторозе, трихоцефалезе детям старше 2 лет и взрослым назначают по 400 мг (1 таблетка) однократно; при лямблиозе — по 1 табл. на протяжении 5 дней.

В целях профилактической дегельминтизации достаточным является однократный прием препарата 2 раза в год.

Комплексный подход предполагает не только назначение антигельминтных препаратов, но и коррекцию нарушений со стороны различных органов и систем, вызванных глистной инвазией и приемом данных препаратов. Согласно результатам эпидемиологических исследований, до 73,5 % детей и взрослых, перенесших глистную инвазию, имеют проблемы с желудочно-кишечным трактом и гепатобилиарной системой. С целью восстановления и нормализации функции ЖКТ был разработан **Вормил Фито®** — уникальный комбинированный препарат, имеющий в своем составе 13 растительных компонентов, обеспечивающих противогельминтное, детоксикационное, желчегонное, гепатопротекторное и антиоксидантное действие.

Вормил Фито® обладает антигельминтным эффектом, что обеспечивается действием его биологически активных компонентов, создающих в организме концентрацию растительных ядов, непереносимых для гельминтов.

В состав препарата входят компоненты, необходимые для восстановления функции желудочно-кишечного и гепатобилиарного тракта пациентов при гельминтозах и после дегельминтизации. Он способствует нейтрализации и выводу из организма токсинов, образующихся вследствие жизнедеятельности гельминтов и после их гибели на фоне терапии, осуществляя детоксикацию. За счет антиоксидантного эффекта **Вормил Фито®** улучшает регенерационные процессы в слизистой кишечника и восстанавливает цитоструктуру гепатоцитов. Препарат улучшает моторную и секреторную функцию ЖКТ, предупреждает развитие реактивных и хронических процессов, повышает иммунитет организма к заражению гельминтами, снижает частоту реинвазии.

Прием **Вормила Фито®** уменьшает проявления астенического синдрома — восстанавливает сон, аппетит, умственную и физическую активность, увеличивает толерантность к физическим нагрузкам, уменьшает слабость и утомляемость.

! **Препарат Вормил Фито®** назначается детям с 3 лет и взрослым пациентам, хорошо переносится, не вызывает нежелательных побочных эффектов. Может назначаться как в составе комплексной противогельминтной терапии, так и в целях профилактики гельминтозов.

Список литературы находится в редакции

Подготовила Татьяна Брандис ■

ОСОБЛИВОСТІ ІНТЕНСИВНОЇ ТЕРАПІЇ У ХВОРИХ НА ДІАБЕТИЧНИЙ КЕТОАЦИДОЗ У ПЕРІОД ПАНДЕМІЇ COVID-19

ГАЛУШКО О.А.¹, КУЧИНСЬКА І.А.^{1,2}, БАБАК С.І.³, ЮРКІВ В.В.³, АНТОНЮК Л.В.², КУШНІР М.В.²

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

² Універсальна клініка «Оберіг», м. Київ, Україна

³ КНП КОР «Київська обласна клінічна лікарня», м. Київ, Україна

ВСТУП

Діабетичний кетоацидоз (ДКА) — стан вираженої декомпенсації цукрового діабету (ЦД), обумовлений абсолютним дефіцитом інсуліну, підвищенням рівня контрінсулярних гормонів, різким зниженням утилізації глюкози тканинами, активацією ліполізу та кетогенезу. ДКА характеризується класичною тріадою: гіперглікемія (або наявний діагноз діабету), метаболічний ацидоз та кетонемія [1]. Незважаючи на удосконалення методів лікування, рівень летальності пацієнтів із ДКА залишається все ще високим (до 5%), особливо в пацієнтів із тяжкими коморбідними станами та у хворих похилого віку [2].

ПАТОГЕНЕТИЧНІ МЕХАНІЗМИ

Внаслідок дії стресу, інфекції, недостатнього введення інсуліну відбувається різке збільшення концентрації глюкагону в крові (гормона — антагоніста інсуліну). Унаслідок цього різко посилюються процеси, що стимулюються глюкагоном: глікогеноліз та ліполіз. У результаті збільшується продукція глюкози. У той же час утилізація глюкози печінкою, м'язами та жировою тканиною за відсутності інсуліну різко знижується. Наслідком цих процесів стає виражена гіперглікемія.

Посилення розпаду ліпідів (ліполіз) призводить до різкого підвищення концентрації вільних жирних кислот (ВЖК) у крові, які починають включатися в кетогенез [3]. При інсуліновій недостатності 80% енергії організм отримує шляхом окиснення жирних кислот, що призводить до накопичення побічних продуктів їх розпаду — кетонів тіл (ацетон, ацетоцтова та β-оксимасляна кислоти). Порушується кислотно-лужна рівновага — виникає **метаболічний ацидоз (кетоацидоз)**.

Як гіперглікемія, так і висока циркулююча концентрація кетонів тіл призводять до осмотичного діурезу, що призводить до гіповолемії та подальшого зниження швидкості клубочкової фільтрації. Осмотичний діурез призводить до небезпечної для життя дегідратації [4]. На цьому фоні у хворих часто розвивається гіпокаліємія — один із важливих компонентів метаболічних порушень при діабетичному кетоацидозі.

ОСОБЛИВОСТІ ВИНИКНЕННЯ КЕТОАЦИДОЗУ ПРИ COVID-19

У попередніх публікаціях ми вже обговорювали причини виникнення ДКА і більш тяжкий його перебіг у разі розвитку у хворого COVID-19 [5, 6]. Нагадаємо основні фактори, що, на нашу думку, погіршують перебіг інфекційного захворювання у хворих на ЦД:

1. Особливості власне ЦД, взаємний вплив ЦД на COVID-19 і навпаки (пригнічення противірусної імунної відповіді, особливості вегетативної іннервації у хворих на ЦД, порушення функції підшлункової залози на фоні інфекції тощо).

2. Вплив окремих груп препаратів, що застосовують при лікуванні обох захворювань (інгібітори ангіотензинперетворюючого ферменту, глюкокортикоїди, гідроксихлорохін та хлорохін, метформін, інгібітори SGLT-2 і багато інших).

3. Недоліки в організації лікування і догляду за пацієнтами (неправильна організація амбулаторного прийому, недостатнє і незбалансоване харчування, відсутність забезпеченості лікарськими засобами і діагностичним приладдям, недостатня комунікація з ендокринологом і сімейним лікарем, а в стаціонарі — відсутність вчасної консультації ендокринолога тощо) [6].

Усі ці фактори призводять до того, що наявний ДКА може ускладнювати перебіг COVID-19, погіршувати стан хворих та підвищувати летальність.

КЛІНІЧНА КАРТИНА

Пацієнти з ДКА можуть мати деякі або всі такі симптоми: поліурію, полідипсію, нудоту, блювання, біль у животі, порушення зору, млявість, зміни чутливості, гіпотензію, тахікардію, тахіпноє та дихання Куссмауля [7].

Дегідратація є найбільш типовим і вираженим порушенням при ДКА. Шкіра суха, тургор її знижений. Спрага є найчастішою скаргою пацієнтів із кетоацидозом, що віддзеркалює внутрішньоклітинний дефіцит води. Значна дегідратація (понад 10% маси тіла) може проявитись ознаками гіповолемії з можливою артеріальною гіпотензією.

Ацидоз обумовлює розвиток одного з класичних симптомів діабетичного кетоацидозу — дихання Куссмауля (прискорене і глибоке) як намагання організму компенсувати метаболічний ацидоз. З'являється запах гниючих яблук у повітрі, що видихає хворий. Цей запах дає ацетон, інші кетокислоти запаху не мають [4].

Частими проявами діабетичного кетоацидозу є: нудота, блювання і біль у животі. Прогресування ДКА супроводжується порушеннями психоемоційного статусу. Хворий стає апатичним, сонливим. Однак повна втрата свідомості спостерігається нечасто — менше ніж у 10% випадків.

Рівень **глікемії** при ДКА може мати варіації від помірного підвищення до значної гіперглікемії. Підвищення глікемії понад 30 ммоль/л зазвичай асоціюють із тяжким перебігом ДКА.

При ЦД існує декілька причин **порушень водно-електролітного балансу**. Основні з них такі: осмотичний діурез із втратою води та електролітів (Na, K, Ca, Mg, Cl, PO₄); використання сечогінних; лихоманка, пронос; нудота, блювання; нестача інсуліну (інсулін стимулює реабсорбцію води та натрію в проксимальних канальцях). Осмотичний діурез сприяє також втратам натрію, калію, кальцію, магнію, хлориду та фосфату, що додатково сприяє електролітним порушенням, пов'язаним із діабетичним кетоацидозом [7]. Втрата води може становити близько 10–15% від маси тіла або 20–25% від загальної кількості води в організмі, а загальний дефіцит води при ДКА може становити близько 100 мл на 1 кг маси тіла і досягати 6–7 літрів [8].

Зміни кислотно-лужного стану (КЛС) також можуть бути різного ступеня. Значення рН як інтегрального показника

КЛС можуть коливатися від субнормальних до значень, менших за 7,0. Рівень бікарбонатів знижений, зазвичай розвивається суттєва гіпокапнія внаслідок респіраторної компенсації (дихання Куссмауля) метаболічного ацидозу.

ТЕРАПІЯ ДІАБЕТИЧНОГО КЕТОАЦИДОЗУ

Терапія діабетичного кетоацидозу повинна бути патогенетично обґрунтованою й адекватною. Основні напрямки лікувальної тактики включають:

- ➔ регідратацію (інфузійну терапію);
- ➔ інсулінотерапію;
- ➔ парціальну корекцію метаболічного ацидозу тяжкого ступеня;
- ➔ компенсацію втрат калію;
- ➔ препарати антикетогенної дії (глюкоза з інсуліном, ксиліт);
- ➔ діагностику й усунення причин метаболічної кризи [9].

Інфузійна терапія

Введення рідини — це перша лінія лікування. Відповідне введення рідини не тільки відновлює внутрішньосудинний об'єм, але і знижує рівень глюкози в крові, підвищує артеріальний тиск, забезпечує перфузію периферичних тканин і полегшує купірування метаболічного ацидозу [10]. Для адекватної регідратаційної терапії та відновлення втрат електролітів і рідини потрібно дотримуватись таких правил інфузійної терапії:

➔ Розпочинається енергійно і в перші години проводиться у високому темпі. У хворих з артеріальною гіпотензією проведення інфузії для стабілізації гемодинаміки є головною метою перших годин лікування.

➔ Чинні європейські та американські рекомендації щодо лікування ДКА у дорослих рекомендують для початкової ресусцитації використовувати 0,9% розчин хлориду натрію [9, 10].

➔ 1000 мл 0,9% розчину NaCl вводять упродовж перших 30–60 хвилин.

➔ Після початкової години швидкість в/в рідини повинна бути відрегульована з урахуванням стану гемодинаміки й електроліту пацієнта і, як правило, підтримуватись між 250 і 500 мл/год у дорослих пацієнтів без серцевих чи ниркових порушень, запущених захворювань печінки або інших станів переваантаження рідиною [11].

➔ Коли нормалізується глюкоза при лікуванні, до програми інфузії слід додати глюкозу, щоб продовжувати тривалу інфузію інсуліну зі швидкістю, достатньою для усунення кетонемії, але уникаючи при цьому гіпоглікемії. У настановах Великої Британії рекомендують додавати 10% розчин глюкози з моменту, коли рівень глікемії стає нижче 13,9 ммоль/л [9]. ADA рекомендує додавати 5% розчин глюкози, коли глікемія знижується нижче 11 ммоль/л [10].

Інфузійні препарати, що застосовуються для лікування декомпенсованого цукрового діабету, мають відповідати таким вимогам:

- ➔ поповнювати об'єм циркулюючої крові (для ліквідації гіповолемії);
- ➔ мати антикетогенні властивості;

➔ відновлювати водно-електролітний баланс;

➔ відновлювати кислотно-лужну рівновагу;

➔ покращувати мікроциркуляцію;

➔ забезпечувати дезінтоксикацію [12].

Останнім часом заслужений авторитет при лікуванні хворих на ДКА здобув вітчизняний препарат ксилат («Юрія-Фарм»), фармакологічні властивості якого відповідають більшості перелічених вимог. Завдяки своєму складу він належить до багатоконпонентних гіперосмолярних розчинів і, таким чином, сприяє **регідрації** організму при декомпенсації ЦД. Зменшуючи рівень кетонемії, ксиліт сприяє **корекції ацидозу** та відновленню нормальних показників кислотно-лужного балансу.

Корекція метаболічного ацидозу

Слід пам'ятати, що діабетичний ацидоз розвивається через посилене надходження кетонів тіл внаслідок інсулінової недостатності. Тому етіологічним лікуванням даного виду ацидозу є замісна інсулінотерапія, що здебільшого допомагає його усунути [14].

Унаслідок можливої шкоди та відсутності стійких переваг вчені Великої Британії не рекомендують використовувати бікарбонат будь-яким пацієнтам із діабетичним кетоацидозом [9]. З іншого боку, оскільки пацієнти з рН нижче 6,9 мають високий ризик поганого результату, керівництво ADA рекомендує повільне введення 100 ммоль (100 мEqв) NaHCO₃ протягом двох годин у випадках, коли рН нижче 6,9 [10].

Інсулінотерапія

Інсулінотерапія розпочинається одразу ж після встановлення факту наявності у хворого гіперглікемії й ознак декомпенсації ЦД. Використовується інсулін короткої дії.

При визначенні режиму інсулінотерапії слід дотримуватись кількох рекомендацій:

➔ стартовий болюс: 0,15 Од/кг (близько 10 Од) внутрішньовенно;

➔ потім потрібно налагодити постійну інфузію з початковою швидкістю 4–5 Од/год (0,05–0,1 Од/кг/год). Якщо рівень глікемії за перші 3 години не знизився на 30% від початкового рівня (по 10% за годину), то стартову дозу збільшують удвічі. При зменшенні глікемії до 16,7 ммоль/л швидкість введення зменшують до 2–4 Од/год;

➔ по досягненні 14 ммоль/л у програмі інфузійної терапії додають розчини 5% глюкози з адекватною кількістю інсуліну [4, 14].

Введення в організм глюкози з інсуліном підвищує внутрішньоклітинний рівень моноцукру та нормалізує гліколіз, що призводить до активізації утилізації ацетил-КоА в циклі трикарбонних кислот і зменшення утворення кетонів тіл.

Компенсація втрат калію

Компенсація втрат калію є важливим компонентом у лікуванні ДКА. Під час лікування внаслідок інтенсивного надходження/повернення калію у внутрішньоклітинний сектор швидко виникає гіпокаліємія, що часто стає реальною загрозою ускладнень (поояв аритмій). Тому бажано починати компенсацію втрат калію ще при нормокаліємії, можливо, через 2 години лікування.

Таблиця 1. Динаміка показників газів артеріальної крові і КЛС на етапах лікування (M ± SD)

Показник	Референтні значення	1-ша група			2-га група			3-тя група		
		Етапи								
		1-й	2-й	3-й	1-й	2-й	3-й	1-й	2-й	3-й
pH	7,35–7,45	7,16 ± 0,18	7,29 ± 0,23	7,35 ± 0,14	7,19 ± 0,21	7,34 ± 0,09	7,42 ± 0,12*	7,24 ± 0,15	7,26 ± 0,24	7,38 ± 0,17*
pCO ₂ , мм рт.ст.	35–45	48,7 ± 6,4	42,5 ± 7,1	39,6 ± 5,4	48,2 ± 7,4	43,1 ± 6,8	40,0 ± 5,3	48,2 ± 5,9	42,1 ± 6,4	39,1 ± 5,0
pO ₂ , мм рт.ст.	83–108	84,6 ± 10,3	92,3 ± 12,6	93,1 ± 11,3	83,9 ± 7,6	90,7 ± 8,4	91,8 ± 10,3	83,9 ± 18,3	91,8 ± 14,6	93,6 ± 11,8
HCO ₃ , ммоль/л	21–28	19,6 ± 7,4	20,8 ± 6,5	21,2 ± 7,4	17,2 ± 7,5	21,4 ± 6,7	22,4 ± 3,9	19,3 ± 7,6	20,1 ± 6,9	21,4 ± 7,7
BE, ммоль/л	± 2	-6,9 ± 4,2	-4,1 ± 3,8	-3,2 ± 2,8**	-7,1 ± 9,2	-3,8 ± 4,6	-1,4 ± 2,8**	-5,8 ± 5,2	-5,1 ± 3,9	-4,2 ± 3,1**
SBS, ммоль/л	20–26	18,7 ± 5,1	19,4 ± 5,8	20,8 ± 3,7	18,9 ± 4,6	19,6 ± 5,7	21,4 ± 9,8	19,3 ± 5,4	19,6 ± 6,8	20,7 ± 4,7

Примітки: pCO₂ — парціальний тиск вуглецю; pO₂ — парціальний тиск кисню; HCO₃ — концентрація бікарбонату в плазмі; BE — надлишок основ у крові; SBS — стандартний бікарбонат; * — різниця між групами у відповідні дні дослідження вірогідна (p < 0,05; U); ** — різниця між групами у відповідні дні дослідження вірогідна (p < 0,01; U).

Слід ще додати, що ксилат є комплексним полііонним препаратом. Він містить основні катіони (Na⁺, K⁺, Ca²⁺, Mg²⁺) та аніони Cl⁻ й CH₃COO⁻. Концентрація іонів у названих розчинах близька до фізіологічної. Тому можна вважати, що переливання ксилату в одному терапевтичному комплексі з багатоконпонентними розчинами електролітів сприяє також корекції електролітних порушень у хворих на ДКА та відновленню електролітного балансу.

ВЛАСНИЙ ДОСВІД

Проведений аналіз даних клінічних, лабораторних й інструментальних методів дослідження в 36 пацієнтів із ДКА, які перебували на лікуванні у відділенні інтенсивної терапії НКП КОР «Київська обласна клінічна лікарня». Усі хворі отримували лікування згідно з протоколами Міністерства охорони здоров'я та міжнародними рекомендаціями з ведення хворих на ЦД. Основні напрямки лікувальної тактики в наших хворих включали: регідратацію, інсулінотерапію, корекцію метаболічного ацидозу важкого ступеня, компенсацію електролітних розладів, регулярний моніторинг і контроль ефективності лікування. Хворі, включені в дослідження, випадковим чином (методом «конвертів») були розподілені на три групи. Додатково до програми лікування хворі 1-ї групи (n = 12) отримували розчин ксилату по 200 мл двічі на добу після виявлення значної кетонурії («3+» або «4+» при проведенні нітропрусидного тесту), хворі 2-ї групи (n = 12) отримували розчин ксилату по 200 мл двічі на добу після виявлення перших ознак кетонурії («0» або «1+» при проведенні нітропрусидного тесту). Лікування ксилатом в обох групах проводили до значного покращення

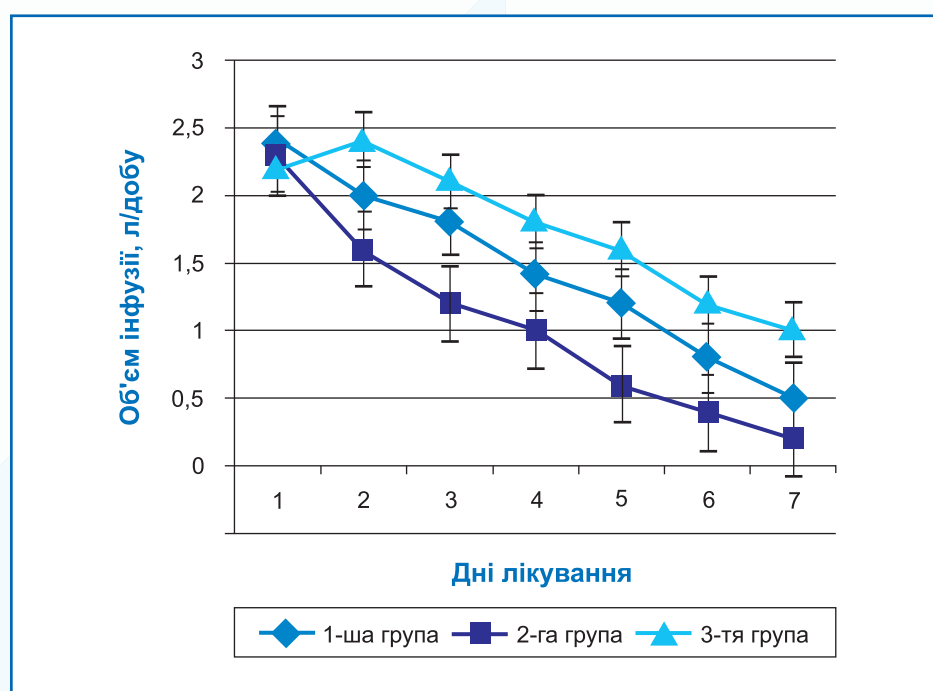


Рисунок 1. Динаміка об'ємів інфузійної терапії в групах хворих

стану, повної ліквідації кетонурії та компенсації показників вуглеводного обміну. Хворі 3-ї групи (n = 12) отримували лише базову терапію без додавання ксилатвмісних препаратів. Були проаналізовані частота виявлення різних порушень вуглеводного обміну, електролітних порушень, особливості перебігу, піддатливість до терапії та необхідність оптимізації методів лікування.

Основні характеристики та показники хворих за віком, індексом маси тіла, тривалістю ЦД та ступенем компенсації вуглеводного обміну на момент включення в дослідження в усіх групах були ідентичні і не мали статистичної різниці (p < 0,05). Для лікування хворих, які були включені

в дослідження, використовувалися середні об'єми інфузійної терапії в усіх групах пацієнтів. Середній стартовий об'єм інфузії становив 30,0–32,5 мл/кг за добу. У подальшому в міру стабілізації стану, показників гемодинаміки та вуглеводного обміну об'єми інфузійної терапії поступово знижувалися. Динаміка об'ємів інфузійної терапії під час лікування наведена на рис. 1.

При аналізі рис. 1 видно, що у хворих усіх груп лікування спостерігалось поступове неухильне зниження об'ємів інфузій. Проте у хворих 3-ї групи (без ксилату) об'єми інфузійної терапії були значно вищими на всіх етапах лікування. І навпаки, раннє застосування ксилату (2-га група)

привело до зниження потреби у високих об'ємах інфузій вже на 2-гу — 3-тю добу терапії (p < 0,05).

У хворих усіх груп дослідження розчини натрію бікарбонату не використовували. Корекція метаболічного ацидозу в пацієнтів відбувалася природним шляхом на фоні проведення регідратації, застосування антикетогенних засобів та інсулінотерапії.

Моніторинг показників парціального тиску газів артеріальної крові та показників КЛС здійснювали в три етапи — на 1-шу, 3-тю та 5-ту добу лікування (відповідно 1, 2 та 3-й етапи). Динаміка показників кислотно-лужного стану на етапах дослідження відображена в табл. 1.

Аналіз табл. 1 дає підстави для таких висновків.

У хворих із ДКА 1-ї та 2-ї груп у перший день спостерігався більш тяжкий ацидоз, проте в подальшому він швидко компенсувався, і до 3-го етапу дослідження значення показників газів крові та КЛС наближались до референтних. Цікаво, що у хворих, у яких при ДКА не застосовувався ксилат (3-тя група), протягом лікування спостерігалися нові епізоди зниження pH, і загалом перебіг кетоацидозу в цих пацієнтів можна характеризувати як хвилеподібний. При аналізі табл. 1 також видно, що найбільш інформативними показниками, які характеризували тяжкість кетоацидозу в цих пацієнтів, були рівні pH та BE.

Результати лікування у всіх хворих груп дослідження були позитивними, у всіх пацієнтів була досягнута нормалізація показників вуглеводного обміну. Хворі задовільно перенесли запропоновану програму лікування. Побічних реакцій та ускладнень на введення препаратів ксилату (ксилату) не спостерігалось.

Таблиця 2. Динаміка показників моніторингу ДКА та синдрому вираженості запальної відповіді в пацієнтів із COVID-19

Показник	Референтні значення	Значення	8-ма доба			9-та доба			10-та доба		
			погодинно								
			10:00	14:00	20:00	10:00	14:00	20:00	10:00	14:00	20:00
Глікований гемоглобін	< 5,9 %	6,87 ± 0,22	–	–	–	–	–	–	–	–	–
СРБ, мг/л	< 5	22,8 ± 1,3	64,8 ± 10,3	–	–	84,1 ± 12,4	–	–	76,3 ± 11,2	–	–
АЧЛ, г/л	1,18–3,74	0,83 ± 0,11	0,45 ± 0,08	–	–	0,38 ± 0,06	–	–	0,26 ± 0,04	–	–
ІЛ-6, пн/мл	0–5,9	11,20 ± 0,89	38,1 ± 11,3	–	–	42,3 ± 12,08	–	–	46,8 ± 12,3	–	–
Феритин, нг/мл	5–148	248,0 ± 24,1	448,6 ± 24,1	–	–	668 ± 38,6	–	–	884 ± 31,8	–	–
Кетонемія, ммоль/л	0,85–1,7	0,86 ± 0,12	1,84 ± 0,21	1,88 ± 0,24	1,86 ± 0,26	1,79 ± 0,18	1,85 ± 0,23	1,71 ± 0,17	1,81 ± 0,23	1,84 ± 0,26	0,89 ± 0,08
Глікемія, ммоль/л	4,4–6,6	11,80 ± 0,89	19,6 ± 7,4	20,8 ± 3,7	18,9 ± 4,6	19,6 ± 5,7	16,4 ± 4,8	14,3 ± 5,4	18,6 ± 6,8	16,7 ± 4,7	12,9 ± 4,6
pH	7,34–7,36	7,34 ± 0,09	7,03 ± 0,18	7,29 ± 0,23	7,25 ± 0,14	7,19 ± 0,21	7,34 ± 0,09	7,42 ± 0,12*	7,24 ± 0,15	7,26 ± 0,24	7,38 ± 0,17*
pCO ₂ , мм рт.ст.	44–46	43,1 ± 6,8	48,7 ± 6,4	46,5 ± 7,1	39,6 ± 5,4	49,2 ± 7,4	47,1 ± 6,8	47,0 ± 5,3	48,2 ± 5,9	42,1 ± 6,4	39,1 ± 5,0
pO ₂ , мм рт.ст.	38–42	42,5 ± 7,1	44,6 ± 10,3	32,3 ± 12,6	33,1 ± 11,3	33,9 ± 7,6	40,7 ± 8,4	31,8 ± 10,3	33,9 ± 18,3	31,8 ± 14,6	33,6 ± 11,8
HCO ₃ , ммоль/л	21–28	20,8 ± 6,5	19,6 ± 7,4	20,8 ± 6,5	21,2 ± 7,4	17,2 ± 7,5	21,4 ± 6,7	22,4 ± 3,9	19,3 ± 7,6	20,1 ± 6,9	21,4 ± 7,7
BE, ммоль/л	± 2	-0,9 ± 0,1	-4,8 ± 3,1	3,2 ± 2,8	-8,5 ± 4,3	-9,2 ± 4,7	-3,1 ± 4,3	-1,2 ± 0,9	-0,5 ± 0,1	-0,4 ± 0,1	1,8 ± 0,9
Лактат, ммоль/л	0,5–2,2	2,10 ± 1,13	2,6 ± 1,4	2,70 ± 1,18	3,1 ± 2,1	3,2 ± 2,4	2,8 ± 2,1	2,7 ± 2,3	2,60 ± 1,18	2,3 ± 1,1	2,3 ± 1,1

Примітки: pCO₂ — парціальний тиск вуглецю; pO₂ — парціальний тиск кисню; HCO₃ — концентрація бікарбонату в плазмі; BE — надлишок основ в крові; * — різниця між групами у відповідні години дослідження вірогідна (p < 0,05; U); ** — різниця між групами у відповідні години дослідження вірогідна (p < 0,01; U).

ДОСВІД ЛІКУВАННЯ КЕТОАЦИДОЗУ У ХВОРИХ НА COVID-19

Ми маємо досвід лікування 14 пацієнтів (3,55 % від загальної кількості (n = 394) пролікованих пацієнтів), які перебували у відділенні COVID-19 Універсальної клініки «Оберіг», у яких під час стаціонарного лікування розвинулися ознаки ДКА.

Серед 14 хворих були 6 жінок та 8 чоловіків, середній вік хворих жіночої статі — 70,1 року (52–91), пацієнтів чоловічої статі — 53,5 року (52–71), ЦД 1-го типу був у 4 пацієнтів, ЦД 2-го типу — у 10 пацієнтів. Середня тривалість ЦД становила 6,4 року, у 2 хворих ЦД був виявлений вперше під час стаціонарного лікування.

Більшість пацієнтів, які надійшли на лікування на 4–5-ту добу захворювання, отримували таблетовані форми цукрознижувачів на догоспітальному етапі та під час лікування при перевищенні рівня глікемії 10,5 ммоль/л переводилися на парентеральне введення інсуліну короткої дії (внутрішньовенне чи підшкірне, залежно від величини глікемії в динаміці). Усім пацієнтами проводилися моніторинг глікемії кожні 4–6 годин, а за потреби — і частіше, а також кетонемії (за допомогою системи моніторингу кетонів крові Taidos TD-4183), показників КЛС, виявлення кетонури, маркерів вираженості запальної відповіді, лактату.

Слід зазначити, що прояви ДКА в більшості пацієнтів із коронавірусною хворобою з'являлися на 7-му — 10-ту добу від моменту виникнення перших проявів захворювання внаслідок характерного для коронавірусної хвороби етапного перебігу. За патогенезом перебігу захворювання 7-ма — 10-та доба є пізньою фазою захворювання і характеризується розвитком синдрому гіперзапальної відповіді (різке зростання прозапальних маркерів), а та-

кож появою тяжких респіраторних розладів чи погіршенням вже наявних до цього часу дихальних порушень.

Цікавим є той факт, що в жодного пролікованого пацієнта з ДКА не спостерігалося зростання рівня рСО₂, тобто на фоні часткового протезування респіраторної функції у вигляді або кисневої терапії, або CPAP-терапії (CPAP — continuous positive airway pressure), або у вигляді NIV (non-invasive ventilation) метаболічний ацидоз частково компенсувався респіраторною функцією. Крім того, прогресування респіраторної дисфункції, згідно з українськими, європейськими та американськими протоколами, вимагало від клініцистів збільшення дозування стероїдів, що, з одного боку, справляло задовільний вплив на покращення вентиляційних параметрів пацієнта, покращення респіраторної функції, зниження прояву системної запальної відповіді, з іншого — значний негативний вплив на прояви ДКА зі зростанням гіперглікемії до 18–26 ммоль/л та ускладненням можливості компенсації вираженої гіперглікемії.

У табл. 2 наведені основні дані з прив'язкою до добових (10, 14 та 20-та години) коливань гіперглікемії та маніфестації ДКА в пацієнтів із коронавірусною хворобою, а також вказані показники прозапальних маркерів, що діагностувалися в пацієнтів на початку пізньої фази захворювання. Також слід відмітити, що для моніторингу кислотно-лужного складу крові здебільшого використовувалися венозні зразки, оскільки часті пункції артеріальних судин викликають виражений дискомфорт у пацієнтів, окрім того, 100 % пацієнтів із тяжким перебігом коронавірусної хвороби отримують лікувальні дози антикоагулянтів, що підвищує ризик виникнення постпункційних гематом, кровотеч у місці пункцій і, як наслідок, інфекційних ускладнень.

ЯКІ ОСОБЛИВОСТІ БУЛИ ВИЯВЛЕНІ НАМИ ПРИ ЛІКУВАННІ ДКА У ХВОРИХ НА COVID?

По-перше, ДКА розвивався на фоні менш високих рівнів глікемії (у хворих на COVID за наявності розгорнутої картини ДКА рівень глікемії був 12–16 ммоль/л, тоді як у хворих без інфекції — 20–22 ммоль/л, p < 0,05). Це може бути пояснено порушенням звичного режиму харчування і розвитком елементів «кетацидозу голодування» у хворих на фоні COVID-19. У таких пацієнтів у зв'язку з технічними особливостями (постійне використання лицевої маски і швидка десатурація при втраті позитивного тиску в кінці видиху), неможливістю повноцінного прийому твердої їжі використовували сипінг (Sip feeding) — споживання необхідної кількості суміші протягом доби маленькими ковтками.

По-друге, усі хворі на ДКА попередньо отримували терапію глюкокортикостероїдами (дексаметазон у середній добовій дозі 14 мг або солу-медрол у середній добовій дозі 65 мг залежно від тяжкості стану пацієнтів), що додатково підтверджує антиінсулінову і катаболічну роль глюкокортикостероїдів.

По-третє, у всіх хворих на ДКА рівень осмолярності крові перевищував 310 мосмоль/л, що свідчить про наявність комбінованої декомпенсації вуглеводного обміну — кетацидозу та гіперосмолярного стану. Таке поєднання вимагало більш активної тактики волемічної підтримки і ретельної організації режиму харчування і пиття в пацієнтів.

Результати лікування у всіх пацієнтів були позитивними: у всіх пацієнтів з епізодами ДКА була досягнута нормалізація показників вуглеводного обміну. Проте тривалість перебування в лікарняному закладі пацієнтів з епізодами ДКА була подовженою на 4,1 доби порівняно з іншими пацієнтами

без декомпенсації перебігу цукрового діабету. Також усі пацієнти були одночасно консультовані ендокринологом, і тактика лікування їх увесь час контролювалася мультидисциплінарною командою (анестезіолог, ендокринолог, терапевт, інфекціоніст).

ВИСНОВКИ

1. У комплексі адекватної, патогенетично обґрунтованої інтенсивної терапії діабетичного кетацидозу важливе місце посідають раціональна інфузійна терапія і застосування розчинів антикетогенної дії, створених на основі ксилітолу. Застосування розчину ксилітолу дозволяє розірвати замкнене коло взаємного обтяження та позитивно впливати на різні ланки патологічного процесу — від усунення дегідратації до корекції порушень кислотно-лужного стану.

2. У хворих на COVID-19 розвиток кетацидозу характеризується такими особливостями:

➔ ДКА розвивався на фоні менш високих рівнів глікемії, ніж у хворих без інфекції;

➔ усі хворі на ДКА попередньо отримували терапію глюкокортикостероїдами;

➔ у хворих часто наявна комбінована декомпенсація вуглеводного обміну — кетацидоз та гіперосмолярний стан.

3. Зазначені особливості розвитку ДКА у хворих на COVID-19 вимагають застосування більш активної стратегії волемічної підтримки, ретельної організації режиму харчування і пиття в пацієнтів та зваженої тактики гормонотерапії.

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

МИНЗДРАВ УКРАИНЫ ОБЪЯСНИЛ РАЗНИЦУ МЕЖДУ «КОВИДНЫМ ПАСПОРТОМ» И МЕЖДУНАРОДНЫМ СВИДЕТЕЛЬСТВОМ О ВАКЦИНАЦИИ

Министерство здравоохранения Украины опубликовало в своем телеграм-канале разъяснения относительно содержания и функций международного свидетельства о вакцинации и его различий с так называемым ковидным сертификатом («ковидным паспортом»).

Согласно заявлению Минздрава, украинцы, получившие две дозы вакцины от COVID-19, могут получить международное свидетельство о вакцинации — документ о сделанных прививках, который соответствует международным медико-санитарным нормам. При этом международное свидетельство о вакцинации отличается от ковидного сертификата: этот документ сейчас находится в процессе разработки с учетом требований Евросоюза и ВОЗ (по образцу Digital Green Certificate Евросоюза и Smart Vaccination Certificate ВОЗ). И так, каковы различия между двумя этими документами?

➔ Международное свидетельство о вакцинации:

➔ уже утверждено, и его можно получить, завершив цикл вакцинации от COVID-19;

➔ свидетельствует о том, что его владелец полностью вакцинирован от COVID-19;

➔ выдается только в бумажном формате;

➔ выдается в любом медучреждении, подключенном к электронной системе здравоохранения;



➔ позволяет пересекать границы стран, которые признали этот документ.

➔ «Ковидный паспорт»:

➔ в данное время разрабатывается в Украине, появится только в июле;

➔ будет содержать информацию не только о вакцинации, но и об отрицательных результатах ПЦР-тестов или о выздоровлении после COVID-19;

➔ валиден (по QR-коду) как в электронной, так и в бумажной форме;

➔ может быть как в бумажной форме (в медучреждениях), так и в электронной (через приложение «Дія»);

➔ формат документа может модифицироваться под требования Евросоюза или ВОЗ.

Минздрав Украины сообщает, что выпуск «ковидного паспорта» ожидается с 1 июля 2021 г. При этом планируется выпустить две версии данного документа: для использования внутри страны и для выезда за границу. ■

ВОЗ ПРИЗНАЛА ВЕРОЯТНОСТЬ ПОЯВЛЕНИЯ РЕЗИСТЕНТНЫХ К ВАКЦИНАМ ШТАММОВ ВОЗБУДИТЕЛЯ COVID-19

Доктор Дэвид Набарро, специальный представитель ВОЗ по борьбе с пандемией коронавируса, признал вероятность возникновения в будущем вариантов SARS-CoV-2, которые будут устойчивы к существующим вакцинам.

При этом он отметил, что в настоящее время все утвержденные вакцины эффективны против мутантных штаммов нового коронавируса.

«Я не считаю, что прямо сейчас у нас есть какие-то варианты вируса с устойчивостью к вакцинам, но рано или поздно они появятся почти наверняка», — заявил он в интервью на канале Sky News.

Дэвид Набарро также озвучил собственные опасения насчет потенциальных вспышек COVID-19, поскольку, по его словам, вирус становится опаснее и демонстрирует высокую способность к адаптации. ■

REGENERON УТВЕРДИЛА НОВУЮ ВЕРСИЮ «КОКТЕЙЛЯ» ОТ COVID-19

Regeneron продолжает занимать ведущие позиции в области лечения COVID-19 антителами: недавно FDA одобрило новую версию REGEN-COV, «коктейля» из моноклональных антител против COVID-19, который теперь можно использовать у пациентов с высоким риском госпитализации. Все дозы выкупит правительство США.

Новая дозировка композиции из казиривимаба и имдевимаба составляет половину от первоначально утвержденной дозы и может вводиться подкожно. Согласно заявлению Regeneron, подкожные инъекции «являются альтернативой, когда внутривенная инфузия невозможна и может привести к отсрочке лечения». По словам производителя, подкожную версию все равно нужно будет вводить

в условиях медицинского учреждения — использование препарата требует 1-часового наблюдения.

Параллельно продолжается оценка REGEN-COV как способа предотвращения коронавирусной инфекции. Компания Regeneron заявила, что уже представила FDA положительные данные исследования III фазы по предотвращению инфекции среди домашних контактов.

Regeneron имеет преимущество перед другими недавно одобренными моноклональными антителами, которые выходят на открытый рынок. Однако некоторые антитела могут быть более эффективны, чем REGEN-COV. Например, компания Vir утверждает, что ее альтернативный препарат может нейтрализовать любой из штаммов вируса. ■



УЧЕННЫЕ ОБНАРУЖИЛИ ЭФФЕКТИВНЫЙ ПРЕПАРАТ ОТ ТЯЖЕЛОЙ ФОРМЫ COVID-19

Исследователи Пенсильванского университета (США) установили, что препарат diABZI может активировать врожденный иммунитет, который необходим для эффективной борьбы с тяжелой формой коронавирусной болезни.

Отмечается, что ученые проводили скрининг 75 лекарственных средств, оказывающих влияние на работу биохимических путей в легких. Для этого они работали с 9 кандидатами и провели анализ воздействия двух циклических динуклеотидов (CDN), которые могут существенно подавлять инфекцию путем активации STING — стимулятора генов интерферона.

Стало известно, что препараты из CDN имеют низкую эффективность. В связи с этим специалисты протестировали синтетический агонист STING — diABZI. Они апробировали на лабораторных крысах, зараженных коронавирусом, однократную дозу diABZI. Препарат показал эффективную блокировку инфекции разных штаммов. Также исследователи установили, что diABZI ингибирует репликацию вируса парагриппа и риновируса в культивируемых клетках организма человека.

Ученые пришли к выводу, что агонист STING является более эффективным против респираторных вирусов. ■

В КАНАДЕ РАЗРЕШАТ ПРИМЕНЯТЬ КОМБИНИРОВАННЫЕ ВАКЦИНЫ ПРОТИВ COVID-19

Канадские эксперты рассматривают возможность комбинированного использования вакцин от коронавируса от разных производителей на основе данных клинических исследований из Испании и Великобритании.

В ближайшее время в Канаде Национальный совещательный комитет по иммунизации может дать разрешение на использование комбинированных вакцин против коронавирусной инфекции в стране.

Отмечается, что канадцы, которые в качестве первой дозы получили вакцину AstraZeneca, могут без каких-либо опасений за собственное здоровье сделать вторую инъекцию препаратами Pfizer и Moderna.

Также издание сообщает, что, согласно обновленному руководству NACI, основанному на результатах клинических исследований, проведенных в Великобритании и Испании, комбинация AstraZeneca и Pfizer является безопасной и эффективной для профилактики SARS-CoV-2.

Необходимо отметить, что эта рекомендация окажет большое влияние на распространение вакцин в Канаде. Согласно действующим рекомендациям Комитета, если серия прививок стартовала с AstraZeneca, то она должна быть продолжена тем же препаратом, а вакцины с мРНК должны применяться в качестве взаимозаменяемых только в лишь случае, если первая доза недоступна или неизвестна. ■

ОАЭ ПЕРВЫМИ В МИРЕ ОДОБРИЛИ НОВЫЙ ПРЕПАРАТ ПРОТИВ COVID-19 ОТ GSK

Объединенные Арабские Эмираты (ОАЭ) — первая страна, где зарегистрировали и разрешили для экстренного использования лекарство британского фармпроизводителя GlaxoSmithKline (GSK).

Отмечается, что Sotrovimab (Vir-7831) продемонстрировал свойство сокращать длительность госпитализации более чем на 24 часа, а вероятность смертельного исхода — на 85 % при применении его в качестве средства для терапии коронавируса на раннем этапе течения болезни.

Препарат разрешен лицам от 12 лет, у которых обнаружена легкая и средняя форма коронавирусной инфекции, а также тем, кто имеет риск прогрессирования заболевания. Sotrovimab в доклинических исследованиях оказался эффективной монотерапией против широкого ряда циркулирующих вариантов коронавируса.

По словам Абдулрахмана бин Мохамад Аль Овайса, министра здраво-

охранения ОАЭ, новый препарат будет способствовать более быстрому выздоровлению пациентов и снижению летальности.

«Новое лекарство в значительной степени способствует скорейшему вы-



здоровлению пациентов, сокращению смертности, связанной с COVID-19, и периода госпитализации в отделениях интенсивной терапии», — пояснил он. Также министр заявил, что решение об одобрении препарата GSK станет поворотным моментом в борьбе с эпидемией SARS-CoV-2.

Стоит отметить, что регистрация Sotrovimab последовала после его одобрения американским регулятором. ■

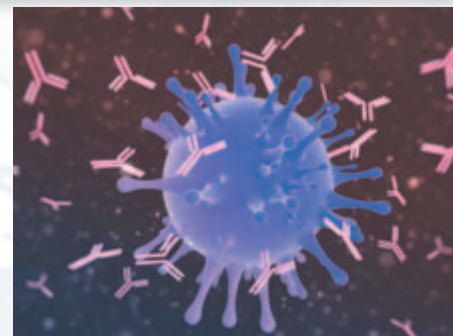
НОВАЯ СТРАТЕГИЯ БОРЬБЫ С SARS-COV-2

Знаменитый на Западе исследователь Дэвид Хо, специализирующийся на ВИЧ-инфекции, предложил новую стратегию борьбы с SARS-CoV-2 и основал для этих разработок собственный стартап RenBio.

Сначала Дэвид Хо занимался разработкой антител против вируса SARS-CoV-2, полученных от пациентов, переболевших COVID-19, однако теперь собирается использовать несколько иной подход к борьбе с этим возбудителем.

RenBio, который уже собрал 24 млн долларов инвестиций, займется созданием биспецифического антитела, нацеленного на два участка шипового белка SARS-CoV-2. По мнению исследователя, это обеспечит эффективность будущего препарата против новых вариантов COVID-19, включая штаммы из Великобритании, Южной Африки и Бразилии.

Ожидается, что экспериментальный препарат, получивший название RB-100, про-



верят в клиническом исследовании фазы I/II примерно в конце 2021 года. По словам учредителей стартапа, его производство будет обходиться дешевле, чем выпуск «обычных» антител, полученных от пациентов.

Помимо препарата, нацеленного на SARS-CoV-2, RenBio также внедряет программы разработки других лекарств — от гриппа и ВИЧ-инфекции. ■

НОВОЕ МОБИЛЬНОЕ ПРИЛОЖЕНИЕ ДЛЯ ПРОВЕРКИ СИМПТОМОВ

Немецкая компания Ada Health получила еще одно одобрение на свое приложение, помогающее пациентам диагностировать собственное состояние по симптомам, получив 90 млн долларов от группы инвесторов, которую возглавило венчурное подразделение Bayer.

Во втором раунде финансирования к Leaps by Bayer присоединились Samsung Catalyst Fund, Vitruvian Partners, Inteligo Bank, F4 и Mutschler Ventures.

Как указывает Bayer, приложение Ada Health способно помочь сократить время до постановки диагноза, предоставляя пользователям «актуальные, действенные и эффективные медицинские рекомендации, которые будут все больше использоваться персонализированные данные для предотвращения заболеваний». Bayer также заявила, что рассматривает возможность долгосрочного стратеги-

ческого партнерства с базирующейся в Берлине компанией.

Новые инвестиции направятся на «международную экспансию», прежде всего на освоение быстрорастущего рынка цифрового здравоохранения в США. Разработчик добавит в программу новые языки и усовершенствует платформу для оценки симптомов. Конечная цель — объединить приложение с различными медицинскими устройствами и расширить его другие функции, чтобы в итоге создать «персонализированную медицинскую операционную систему».

В настоящее время общий объем инвестиций Ada Health оценивается в размере около 160 млн долларов, что намного меньше, чем у некоторых конкурентов, таких как Babylon Health и Kry/Livi, которым на сегодняшний день удалось собрать около 650 и 500 млн долларов соответственно. ■

УЧЕННЫЕ НАШЛИ НОВЫЕ ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЕ МИШЕНИ ДЛЯ РАЗРАБОТКИ ЛЕКАРСТВ ОТ БОЛЕЗНИ АЛЬЦГЕЙМЕРА

Ряд исследователей считают, что амилоидная терапия болезни Альцгеймера не сможет эффективно бороться с болезнью, и изучают другой вариант лечения болезни — терапию с помощью тау-белков.

Затянувшаяся история с ведущим кандидатом Biogen, который она разрабатывает совместно с Eisai, все больше актуализирует проблему разработки новых лекарств от болезни Альцгеймера (хотя компания заявила, что будет добиваться утверждения своего продукта, несмотря ни на что).

Пока фармотрасль следит за развитием событий с адуканумабом, исследователи, разочарованные амилоидной теорией, стараются более внимательно изучить другие потенциальные мишени для создания лекарств от этой формы слабоумия.

Многие из них нацелились на тау-белки, поскольку в исследованиях наличие и количество клубков тау более тесно коррелируют с когнитивными нарушениями, чем наличие и количество бета-амилоидных бляшек. Это позволяет предположить, что тау-белки — более перспективные терапевтические мишени для разработки лекарств от болезни Альцгеймера, чем бета-амилоиды.

Кроме того, в дополнение к бета-амилоидам и тау в мозге пациентов с болезнью Альцгеймера были обнаружены два других белка — альфа-синуклеин и TDP-43. Еще одним перспективным направлением лечения болезни Альцгеймера также считается нормализация функции сосудов головного мозга, что улучшит кровообращение, трофику и устранил еще один фактор заболевания — воспаление. ■

ИНСИДЕНТАЛОМА НАДПОЧЕЧНИКА: ЧТО ЭТО ТАКОЕ?

ЧАСТЬ 1

РЫБАКОВ С.И.
г. Вашингтон, США

ИНСИДЕНТАЛОМА НАДПОЧЕЧНИКА: ПЕРВЫЕ ШАГИ

Научно-технический прогресс наряду с огромными благами, которые он принес человечеству, имел следствием появление нового класса заболеваний, получивших название болезней цивилизации. Они в основном оказались следствием вторжения человека в биосферу и появления многочисленных факторов, неблагоприятно воздействующих на человеческий организм. Изменения среды обитания, даже в лучшую сторону, также нередко сказываются на здоровье людей. В качестве подобных каузальных факторов можно назвать возрастание темпа жизни, гиподинамию, нарушения питания и др. К числу вредоносных следует, безусловно, отнести такие, как радиация, электромагнитное излучение, химизация ряда производств и др.

Технические достижения в области медицины способствовали резкому возрастанию частоты обнаружения различных форм патологии, которые, будучи часто доброкачественными, могли бы существовать длительное время, если не всю жизнь. Они зачастую не приносят своему носителю особых неприятностей и оказываются случайной находкой при операциях или обследовании по поводу других заболеваний или при аутопсии. Это могут быть доброкачественные, редко злокачественные опухоли, кисты, аномалии развития и др. Здесь уместно вспомнить бытующее крылатое выражение: «Здоровые люди — это недостаточно обследованные больные». Хотя эти формы патологии часто не являются следствием негативных влияний цивилизации, обнаружение их стало возможным именно благодаря ее успехам. Поэтому их правильнее было бы назвать условно болезнями современных высоких технологий, т.к. их возросшее «распространение» стало возможным благодаря внедрению современных неинвазивных диагностических технологий с высокой степенью разрешения (ультразвуковое исследование (УЗИ), компьютерная томография (КТ), магнитно-резонансная томография (МРТ), позитронно-эмиссионная томография) и точных методов лабораторных исследований.

Наглядным примером подобной ситуации является резкое увеличение в последние годы количества случаев обнаружения дополнительных образований в различных органах при использовании указанных методов исследований. Это могут быть бессимптомные опухоли и опухолеподобные образования в щитовидной железе, легких, органах желудочно-кишечного тракта, почках, надпочечниках, матке, яичниках, большинство из которых при дальнейшем обследовании оказываются доброкачественными. Они получили наименование «инсиденталомы» с присоединением названия органа, в котором были обнаружены, — «инсиденталомы легкого», «инсиденталомы щитовидной железы» и др. Например, при компьютерной томографии печени и желчевыводящих путей по поводу желчнокаменной болезни у большого случай-

но обнаруживают аденому или кисту надпочечника, или при элементарной пальпации шеи по поводу болей в шейном отделе позвоночника может быть случайно выявлен узел в щитовидной железе. В настоящее время инсиденталомы широко представлены практически во всех разделах клинической медицины.

Сам термин «инсиденталомы» не несет смысловой нагрузки и лишь указывает, при каких обстоятельствах данное образование было выявлено. Происходит он от английского слова incident — «случайность», «случайное обстоятельство», «побочная линия», «эпизод» и латинского суффикса -ома, что указывает на опухоль, но не всегда, т.к. здесь могут оказаться и опухолеподобные образования, например кисты, аномалии развития. Дословный перевод этого термина звучит как «случайно обнаруженная опухоль» («случайнома»). Кстати, правильно читать и писать его следует «инсиденталомы», а не «инсиденталомы», как делают многие клиницисты. В английском языке отсутствует буква и звук «ц». Применительно к надпочечникам это может быть ряд доброкачественных (аденома) и злокачественных опухолей (карцинома, лимфома), метастазы в надпочечник опухолей других локализаций, воспалительные (абсцесс, туберкулома), паразитарные заболевания (эхинококк), доброкачественные кисты, аномалии развития, последствия травм (гематома). Они в большинстве случаев не имеют отчетливых специфических клинических характеристик и случайно обнаруживаются средствами топической диагностики при обследовании больного по поводу другой, вненадпочечниковой патологии.

В прежние годы обнаружение опухолей и других образований в надпочечниках в силу особенностей их топографоанатомического расположения было возможно, когда они достигали значительных размеров, становились пальпируемыми и сопровождалась компрессией окружающих структур (масс-эффект). Для гормоносекретирующих опухолей, даже небольших размеров, диагностика становилась осуществимой при наличии определенных характерных клинических синдромов и положительных результатах гормональных исследований. Бессимптомные, гормонально-неактивные опухоли и другие образования небольших размеров, а их оказалось значительное количество, оставались за пределами диагностических возможностей.

Появление в 60–70-х годах XX в. методик ультразвукового исследования, компьютерной, магнитно-резонансной томографии позволило детально изучить топографо-анатомические характеристики нормальных надпочечников и исходящих из них опухолей. Одной из первых работ подобного плана была публикация N. Karstaedt et al. [1] из Washington University Hospital в Сент-Луисе. Они впервые изучили 200 компьютерных сканнограмм брюшной полости, чтобы определить, насколько эффективной могла бы быть эта методика для исследования нор-

мальных и патологически измененных надпочечников. Выбирая оптимальные режимы исследования, они смогли идентифицировать и охарактеризовать надпочечники у 95 % обследованных. При использовании предшествующих методик визуализации это удавалось в половине случаев. Эта же группа авторов провела обследование 29 больных с известным диагнозом опухоли надпочечника и идентифицировала все новообразования, даже до 1 см. Хотя компьютерная томография в состоянии обнаружить нормальные и увеличенные надпочечники «безопасно, быстро и эффективно», было рекомендовано воздерживаться от окончательных суждений без подтверждения диагноза клиническими и лабораторными данными. Параллельно высказано мнение, что компьютерная томография может быть полезной в обнаружении ранее неизвестных, бессимптомных опухолей надпочечников или метастазов в них.

Практика показала, что количество подобных случаев неуклонно возрастает как при направленном исследовании надпочечников, так и при исследованиях по поводу других заболеваний, когда параллельно обнаруживались изменения в надпочечниках. В связи с этим следует ожидать изменения традиционного алгоритма подхода к этим опухолям: клиника — лабораторная диагностика — топическая диагностика с перемещением третьего этапа на первый. С этих позиций следует рассматривать возможности диагностики и необходимость лечения случайно обнаруженных бессимптомных опухолей надпочечников.

Официальная история представлений об инсиденталоме надпочечников короткая и насчитывает всего 39 лет. Пионерами разработки этого направления явились американские хирурги-эндокринологи Richard Prinz et al. [2] из Louiola University School of Medicine в Чикаго и G. Geelhoed, E. Dray [3] из George Washington University Hospital в Вашингтоне, которые в 1982 г. практически одновременно опубликовали работы с описанием двух серий больных с опухолями надпочечников, выявленных случайно при компьютерной томографии по поводу других заболеваний органов брюшной полости.

В первой статье был представлен опыт и анализ лечения 9 подобных больных. Во второй были обобщены тактические подходы и результаты лечения 20 больных с бессимптомными опухолями надпочечников без признаков гормональной активности. G. Geelhoed впервые употребил термин «инсиденталомы надпочечника». Обе работы были опубликованы в журналах American Medical Association (JAMA) и Surgery. Оба автора 5 апреля 1982 г. одновременно представили свои материалы на Третьей ежегодной сессии Американской ассоциации эндокринных хирургов в Хьюстоне.

Под наблюдением R. Prinz находились 9 больных со случайно выявленными при компьютерной томографии бессимптомными опухолями надпо-

чечников размерами от 1 до 4 см. У 8 из них была артериальная гипертензия. Все больные были подвергнуты тщательному клинико-лабораторному обследованию. Лишь в одном случае было обнаружено повышение содержания катехоламинов, что стало основанием для диагноза феохромоцитомы и прямым показанием для операции. В связи с опасением, что обнаруженные опухоли могли быть злокачественными, остальные больные были оперированы открытым методом из лапаротомного доступа. Патогистологические заключения были следующие: 4 доброкачественные адренокортикальные аденомы, 2 доброкачественные кисты, 1 липома, 1 феохромоцитомы.

В качестве подзаголовка к своей статье R. Prinz написал: «Нужна ли операция?» Так как только у одного из восьми больных она оказалась необходимой. В связи с низким риском гиперсекреции и злокачественности автор предупреждает, что «...внимательное в интерпретации клинической значимости этих опухолей и осторожность в выборе лечения необходимы». Он рекомендует проведение тщательного гормонального обследования и поиск возможной вненадпочечниковой злокачественной опухоли (метастаз?). Получив соответствующие результаты, можно индивидуализировать выбор метода лечения. В плане риска злокачественности R. Prinz считает минимальным размером опухоли, подлежащей операции, 3 см. Эти взгляды нашли подтверждение и получили развитие в многочисленных работах, опубликованных в последующие годы. Таким образом, R. Prinz предложил медицинскому сообществу новое «образование» (категорию) — случайно обнаруженные образования в надпочечниках (опухоли) и указал, каково должно быть отношение к ним клиницистов.

❗ Следует ли рассматривать их как носителей настоящей или будущей злокачественности или гормональной гиперсекреции, что требует агрессивного лечения (операция), или как случайные, радиологически обнаруженные неопасные находки, которыми можно пренебречь?

Случайно обнаруженные образования в надпочечниках вскоре получают запоминающееся название (инсиденталомы), которое часто порождает неопределенность и сомнения в их трактовке.

Работа G. Geelhoed была опубликована на несколько месяцев позднее, чем статья R. Prinz. Автор отметил, что в предшествующие годы в основном была возможность диагностировать опухоли надпочечников, сопровождавшиеся повышенной гормональной секрецией и соответствующими клиническими признаками. «Ограниченные возможности методик визуализации надпочечников обнаружить анатомический источник функциональных расстройств» являлись основным препятствием для лечения подобных больных. Разработка методов компьютерной томографии надпочечников имела следствием обратную проблему — обнаружение образований (в надпочечниках)

с неизвестным или сомнительным клиническим значением. Компьютерная томография стала более надежной основой диагностики, чем клинические признаки или положительные лабораторные показатели. Автор представил результаты обследования и лечения 20 больных с опухолями надпочечников, обнаруженными при компьютерной томографии. Были проанализированы клиническая картина, радиологические характеристики и данные гормональных исследований. Только у одного пациента были обнаружены сомнительные признаки нарушения функции надпочечников. Девять человек были оперированы «исключительно на основании наличия ненормального изображения надпочечника» при КТ. В шести случаях имело место наличие доброкачественных образований, в основном адренокортикальных аденом или кист. В одном случае был удален нормальный надпочечник. У остальных двух больных были диагностированы метастазы рака легкого и у одного — внеорганный забрюшинный саркома. Таким образом, не было диагностировано ни одной гормоносекретирующей опухоли или первичного рака надпочечника. G. Geelhoed установил, что «...случайно обнаруженные только радиологическим путем опухоли надпочечников не содержали необходимой информации, а часто она была даже вредной».

G. Geelhoed не побоялся высказать опасение в связи с потенциальными рисками идентификации подобных бессимптомных опухолей. Он считал, что следует с осторожностью подходить к трактовке радиологических признаков обнаруженного образования в отсутствие достоверных клинических данных, иначе хирурги будут «оперировать тень». Далее он указывал, что в связи с возросшими возможностями визуализирующих методов хирурги столкнутся со все более возрастающим количеством обнаруживаемых в надпочечниках образований, и следует учитывать, что только наличие последних не является показанием для операции. Отсутствие у подобных больных гормоносекретирующих или первично злокачественных опухолей свидетельствовало, что они подвергались опасным травматическим вмешательствам без особых показаний. Несмотря на свои активные хирургические позиции, в данной ситуации он выступил как защитник надпочечных желез от ненужных операций по нечетким показаниям. В согласии с рядом положений, высказанных R. Prinz, G. Geelhoed также коснулся ряда идентичных вопросов, возникающих в связи с появлением растущего числа «немых» опухолей надпочечников (изменения алгоритмов диагностики, учет наличия клинической симптоматики, обоснование показаний для операции и др.).

G. Geelhoed первым предложил термин «инсиденталома надпочечника» для обозначения опухолей надпочечников и других образований, не обладающих клиническими признаками и случайно обнаруженных одним из методов топической диагностики. Поначалу он придавал этому обозначению некоторый оттенок сарказма и легкомыслия, так как касался он определения некоторых образований, не имеющих реальной клинической опасности. С течением времени это определение утвердилось в медицинской литературе и в медицинской речи, а ряд позиций относительно реального значения инсиденталомы в клинической практике были пересмотрены. В дальнейшем роль и значимость этой проблемы нашли подтверждение в принятом в 2002 г. первом Руководстве американских клинических

эндокринологов и эндокринных хирургов по ведению больных с инсиденталомами надпочечников [4].

ИНСИДЕНТАЛОМА НАДПОЧЕЧНИКА ПОЛУЧАЕТ «ПРАВА ГРАЖДАНСТВА» В МЕДИЦИНЕ

Высокая частота обнаружения инсиденталом надпочечников, помимо общего «причинного фактора» — прогресса методов визуализации, возможно, обусловлена еще рядом моментов. Функция надпочечников реализуется путем протекания в них постоянных интенсивных процессов синтеза и метаболизма гормонов и многочисленных промежуточных соединений в сочетании с выраженными пролиферативными процессами в клетках. Следствием является нередкое образование скоплений клеток, обладающих более высоким потенциалом и формирующихся в последующем в аденомы или аденомоподобные образования. Правда, не всегда они характеризуются высокой активностью. Достигая определенных размеров, они становятся доступными для обнаружения средствами визуализации. Подобные процессы не происходят, например, в легких, печени, и количество обнаруживаемых в них образований — инсиденталом гораздо ниже. Следует также учесть, что надпочечники чаще, чем другие органы, оказываются в зоне визуализирующих исследований, проводимых по поводу заболеваний желудочно-кишечного тракта, почек, таза, позвоночника, забрюшинного пространства, органов грудной клетки. И наконец, однородная структура, четкие контуры надпочечников и их расположение в окружении однородной ретроперитонеальной клетчатки позволяют сравнительно легко фиксировать изменения их размеров, контуров, плотности, появление дополнительных образований.

Приступая к рассмотрению феномена «инсиденталома надпочечника», который реально возник, утвердился и продолжает расширяться на протяжении последних десятилетий, прежде всего следует определиться с понятием, что следует считать инсиденталомой надпочечника? Необходимо отметить, что уже при формулировке этого понятия существуют различные подходы и разночтения. Некоторые можно считать приемлемыми, другие — спорными, сомнительными. В частности, J. Lau et al. [5] считают, что «инсиденталома — это не столько обозначение заболевания, сколько находка, которая может быть или не быть заболеванием». Более конкретно высказываются J. Bertherat et al. [6]. Они указывают, что «инсиденталома — это образование в надпочечнике, неожиданно (случайно) обнаруженное при диагностической процедуре, которая выполняется безотносительно к нарушениям функций надпочечников или подозрению на их наличие». Примерно одинаково высказываются G. Mansmann et al. [7], которые рассматривают инсиденталомы надпочечников как «клинически немые (бессимптомные) образования, определяемые при диагностических процедурах по поводу других (ненадпочечниковых) заболеваний». W. Young et al. [8] предлагают рассматривать инсиденталому как «образование в надпочечнике более 10 мм в диаметре, обнаруженное при обследовании или лечении заболеваний (condition), не имеющих отношения к патологии надпочечников». Несколько иначе трактует это понятие D. Linos [9]. К инсиденталомам он относит «гормонально-неактивные опухоли, обнаруженные при УЗИ, КТ, МРТ случайно или в результате обследования по поводу болезни, потенциально связанной

с патологией надпочечников». При таком подходе рассматриваются только гормонально-неактивные опухоли, хотя обнаруживаемые инсиденталомы могут быть и гормонопродуцирующими, и поиск приобретает частично направленный характер. В связи с расширением этого понятия D. Linos предлагает именовать их адrenalомой. Очевидно, следует считать, что обнаружение опухоли у больного, например, с ожирением или артериальной гипертензией при возникновении подозрения о патологии надпочечников уже не является случайным, а имеет характер осознанного поиска возможной причины этих состояний в виде адrenalовой патологии.

И наконец, не претендуя на оригинальность и исчерпывающее содержание, рискну предложить свое определение понятия «инсиденталома надпочечника». Инсиденталома надпочечника — это сборная рабочая категория (группа), включающая различные формы патологии надпочечной железы, преимущественно неопластические, доброкачественные или злокачественные, с признаками гормональной активности или без них, а также образования воспалительного, инфекционного, паразитарного происхождения, последствия травм, аномалии развития, которые случайно обнаруживаются при обследовании больных по поводу вненадпочечниковых заболеваний.

Больной с инсиденталомой надпочечника подлежит дальнейшему обследованию с целью верификации ее природы, определения клинического и морфологического диагноза, выработки лечебной тактики. Следует отметить, что большинство исследователей сходятся во мнении, что из категории инсиденталом следует исключать образования в надпочечниках, обнаруживаемые у лиц с онкологическим анамнезом или страдающих злокачественными опухолями на момент обследования. Другим критерием для отнесения обнаруженного образования к инсиденталоме считают его размеры свыше 10 мм.

Рассматривая многочисленные варианты трактовки этого понятия, следует указать, что оно не является обозначением определенной нозологической единицы, т.к. не содержит ни морфологических, ни клинических, ни каких-либо других характеристик выявленного образования, а лишь свидетельствует об обстоятельствах его обнаружения. Инсиденталома — это не диагноз, а сборное, временное, рабочее понятие, указывающее на наличие дополнительного образования в органе, в данном случае в надпочечнике. Здесь следовало бы указать еще на одну, по нашему мнению, несообразность. Некоторые хирурги, характеризуя диагнозы и виды операций, выполненных ими на надпочечниках, указывают, например: по поводу аденомы с клиникой синдрома Кушинга произведено столько-то операций, по поводу альдостеромы — столько-то, по поводу инсиденталомы — столько-то (!).

! Возникает вопрос: какой вид патологии надпочечников скрывается за столь неопределенным понятием и следовало ли оперировать этого больного вообще?

Указание хирурга, что он оперировал больного по поводу инсиденталомы, является свидетельством непрофессионализма, т.к. больной оперировался без клинического диагноза. Обнаружение

инсиденталомы выдвигает перед клиницистом необходимость проведения дальнейших исследований — клинических, биохимических, гормональных, генетических с целью выяснения ее природы, установления клинического диагноза и определения тактических подходов.

Инсиденталомы надпочечников, как и других органов, находили и до появления работ R. Prinz и G. Geelhoed, но в силу несовершенства методов топической диагностики, отсутствия клинических характеристик и признаков гормональной активности это происходило редко и значительного внимания им не уделяли. Статистикой инсиденталом по данным аутопсий практически не занимался никто. До 1974 г. в литературе было описано 178 наблюдений случайно обнаруженных гормонально-неактивных опухолей надпочечников [10]. Современные статистики насчитывают многие сотни и тысячи случаев инсиденталом надпочечников, обнаруженных при обследованиях пациентов с различными формами вненадпочечниковой патологии, а также при проведении серийных аутопсий. До недавнего времени, точнее, до начала 80-х годов прошлого столетия инсиденталомы надпочечников являлись казуистическими находками при операциях на органах брюшной полости и забрюшинного пространства, и то при условии, что они достигали определенных размеров. Образования до 10–20 мм, которые в настоящее время составляют большую часть инсиденталом, чаще всего вообще не обнаруживались и не регистрировались. С внедрением в клиническую практику методов УЗИ, КТ, МРТ обнаружение подобных образований в надпочечниках начало лавинообразно нарастать. По аналогии с известным определением синдрома аутоиммунного дефицита (AutoImmune Deficiency Syndrome — AIDS) в литературе появилось понятие другой эпидемии AIDS (Adrenal Incidentaloma Discovered Serendipitously), свидетельствующее об актуальности и значимости данной проблемы. За последние два десятилетия количество публикаций, посвященных инсиденталомам надпочечников, возросло в 30 раз.

Как свидетельствует опыт прошедших лет, инсиденталома надпочечников представляет серьезную клиническую проблему в связи с ее обширностью и распространенностью, наличием ряда диагностических проблем, отсутствием единых подходов к определению тактических принципов по отношению к подобной категории больных. От правильного решения этих вопросов нередко зависят здоровье и жизнь больного. Для их выяснения бывает необходимо привлечение усилий ряда специалистов и проведение сложных исследований с использованием современного оборудования. Помимо чисто медицинских проблемы, инсиденталомы надпочечников вызвали к жизни ряд организационных и экономических вопросов. Каждый случай обнаружения инсиденталомы требует решения об объеме исследований, необходимых для ее окончательной верификации. Стоимость пакета подобных мероприятий бывает довольно значительной. Столь же высокие суммы необходимы для оперативного лечения в случаях его необходимости. Сюда же следует добавить неоправданные риски осложнений и неблагоприятных исходов при оперативных вмешательствах, выполненных без достаточных показаний. При принятии решения о долгосрочном наблюдении больного

также потребуются определенные усилия персонала, расходы для проведения контрольных обследований на этапах наблюдения. При нарастающем с каждым годом количестве инсиденталом означенные расходы могут оказаться достаточно весомым грузом для бюджета здравоохранения.

КАК ЧАСТО ВСТРЕЧАЮТСЯ ИНСИДЕНТАЛОМЫ НАДПОЧЕЧНИКОВ?

Данные о распространенности инсиденталом надпочечников могут быть получены при анализе встречаемости их среди различных контингентов лиц, обследуемых по поводу вненадпочечниковой патологии. Другим источником подобной информации являются результаты аутопсий лиц, умерших от заболеваний ненадпочечникового генеза. Незначительная часть инсиденталом оказываются случайными находками при операциях по поводу заболеваний органов брюшной полости, малого таза, позвоночника. Можно ожидать, что результаты будут отличаться при использовании методик, обладающих различными разрешающими возможностями, зависят от показаний, по которым проводилось исследование, от состояния, возраста, конституции больных, наличия сопутствующих заболеваний, квалификации исследователя.

Наиболее объективные данные о распространенности инсиденталом надпочечников, очевидно, могут быть получены при изучении материалов аутопсий. При анализе 25 серий [8], включавших сведения о 87 065 аутопсиях, инсиденталомы надпочечников были обнаружены в 6 % случаев. В сборной статистике из публикаций 13 авторов [11], где приводятся сведения о 71 206 аутопсиях, сообщается о 1441 (2,33 %) обнаруженной инсиденталоме надпочечников. Колебания показателей составили 1,05–8,7 % в разных сериях, причем в шести они были выше 3 %. Инсиденталомы регистрировались примерно одинаково часто: у женщин — 3,35 % и у мужчин — 3,7 %. Более четкие различия встречаемости наблюдались в различных возрастных группах.

По данным 57 262 аутопсий, приведенных в 6 публикациях, среди лиц, умерших до 30 лет, инсиденталомы обнаруживались в 0–0,06–0,09 % случаев (цифры соответствуют декадам): 30–59 лет — 1,31–2,71–3,55 %; 60–69 лет — 4,43 % и свыше 70 лет — 6,94 %. Гормонально-неактивные аденомы встречались чаще у лиц, страдавших при жизни сахарным диабетом, ожирением, артериальной гипертензией. Например, в серии [11] из 739 аутопсий всего было обнаружено 8,7 % несекретирующих аденом. В подгруппе умерших с нормальным при жизни артериальным давлением их было 7,9 %, у лиц с гипертензией — 12,4 %; среди страдавших сахарным диабетом — 16,5 %, без диабета — 7,7 %. Некоторые авторы указывают, что различия в частоте встречаемости инсиденталом надпочечников зависят от сложности дифференциации гиперплазии, гиперпластических узелков и аденом. Так, в публикации С. Reinhard [12] из 498 аутопсий наличие одиночных или множественных узелков было отмечено в 53,7 % случаев и аденом — в 5 %. Диаметр узелков колебался в пределах 0,3–8,0 мм, аденом — 3,2–28,0 мм. Дифференцировать их нередко приходилось по цитоархитектонике и отдельным клеточным характеристикам. Аденомы, как и множественные узелки, чаще наблюдались у больных с гипертензией.

Наиболее крупную объединенную статистику частоты инсиденталом надпочечников по данным аутопсий представили М. Sharlock et al. [13]. В ней содержатся данные 23 авторов, собранные в течение 1941–1999 гг. Из 538 652 вскрытий инсиденталомы надпочечников были выявлены в 3,22 % случаев (0,03–15,5); причем в 8 работах этот показатель был выше 5 %. Однако в крупнейшей статистике в этой серии [14], которая включала данные 321 847 аутопсий, выполненных в 1973–1984 гг., частота инсиденталом надпочечника составила 0,03 %. Отмечено возрастание этого показателя в зависимости от возраста. Из 101 выявленной инсиденталомы 25 % были в возрастной группе до 50 лет, и 75 % — свыше 50 лет.

Показатели частоты прижизненно обнаруживаемых инсиденталом отличаются колебаниями в довольно широком диапазоне по причинам, изложенным выше. Так, японские исследователи [15] при проведении 41 357 ультразвуковых исследований органов брюшной полости и забрюшинного пространства у лиц, 80 % которых были в возрасте 40–59 лет, обнаружили 43 (0,1 %) «ненормальные находки»; с помощью последующей компьютерной томографии — еще у 12 (0,029 %) больных. Распространенность инсиденталом надпочечников при направленном обследовании с помощью УЗИ специально отобранных контингентов больных отчетливо возрастает. Так, среди 1500 лиц с повышенным артериальным давлением было обнаружено 8 (0,6 %) инсиденталом [16].

В ранних работах [17, 18] после введения в практику КТ, в 1982–1986 гг., частота обнаружения инсиденталом надпочечников оставалась невысокой и колебалась в пределах 0,6–0,7 %. В одной серии [17] в результате 2200 исследований было обнаружено 14 (0,63 %) инсиденталом, во второй из 1200 — 88 (0,73 %). Это связывалось с несовершенством моделей первых аппаратов для КТ, трудностями дифференциации аденом малых размеров, отсутствием квалифицированных кадров. В последующие годы частота обнаружения инсиденталом резко возросла и приблизилась к таковой при аутопсиях; 1,92–2,1–2,27 % (из общего количества 84 451 КТ) [19–21]. В отдельных работах эти показатели возрастали до 4,4 % [22] и даже до 5,05 % [23]. Правда, в первое исследование были включены лица старше 50 лет, у которых эта патология встречается чаще.

В отмеченном выше обзоре М. Scharlock [13] приводятся данные 12 авторов, опубликованные в 1982–2019 гг., включающие опыт 268 346 компьютерных томографий надпочечников. Обращает на себя внимание возрастающая роль этой методики в клинике. Если в 1982–1994 гг. было произведено 79 915 КТ, то в 2006–2019 гг. — 188 431, т.е. в 2,35 раза больше. Возрастало также количество выявляемых инсиденталом надпочечников. В первом периоде их было обнаружено 417 (0,52 %) при колебаниях в отдельных сериях 0,28–1,85 %. Во втором периоде эти величины равнялись 5749 (3,05 %) и 1,0–5,06 % соответственно. Возможности магнитно-резонансной томографии в выявлении инсиденталом надпочечников практические такие же, как у компьютерной томографии. Преимуществами магнитно-резонансной томографии являются более точная дифференциация доброкачественных и злокачественных новообразований, отсутствие лучевой нагрузки.

Распространенность инсиденталом надпочечников отличается высокой вариабельностью в различных когортах обследованных лиц с учетом возраста, пола, локализации, размеров и природы обнаруживаемых образований. Анализ характеристик инсиденталом надпочечников по возрасту, полу, локализации свидетельствует, что встречаются они практически в любом возрасте. По данным 41 публикации [13], инсиденталомы надпочечников наблюдались у пациентов в возрасте от 10 до 83 лет, преимущественно в 50–70 лет. Средний возраст обследованных больных равнялся 57,5 года. Соотношение женщин и мужчин в отдельных сериях колебалось в пределах 0,7–2,7. Размеры обнаруживаемых образований равнялись 10–230 мм, в среднем составляя 30 мм. Обращает на себя внимание довольно редкое обнаружение двусторонних инсиденталом, что наблюдалось в 21 серии из 41. Например, в трех из них, насчитывающих свыше 1000 обследованных лиц каждая (всего 3597), были обнаружены двусторонние инсиденталомы в 473 (13,1 %) случаях [24–26].

Примерно аналогичные данные приводят L. Varzon et al. [11], которые подвергли анализу публикации 26 авторов, включающие сведения о 3868 больных с инсиденталомами надпочечников, выявленными с помощью компьютерной томографии, и представили ряд их характеристик. Наиболее часто они обнаруживались в пятой — седьмой декаде жизни, средний возраст носителей адреналовых инсиденталом составлял 55 лет без особых различий в отдельных возрастных группах. Дополнительные образования в надпочечниках чаще встречались у женщин, чем у мужчин. Соотношение женщин и мужчин в 13 сериях наблюдений равнялось 1,3–1,5 и в двух достигало даже 2,5. Адренокортикальный рак чаще, чем доброкачественные опухоли, встречался в более молодом возрасте и у мужчин. Соотношение женщины/мужчины в семи сериях наблюдений равнялось 0,5 для злокачественных опухолей и 1,7 — для доброкачественных. В правом надпочечнике инсиденталомы обнаруживались в 50–60 % случаев, в левом — в 30–40 %, двусторонние — в 10–15 %. Различия локализации инсиденталом в некоторой степени можно объяснить тем, что часть из них обнаруживаются при ультразвуковом исследовании, которое менее эффективно в выявлении левого надпочечника. В группах лиц, обследованных с помощью компьютерной томографии, и в сериях аутопсий эти различия нивелируются. Средние размеры инсиденталом, определяемых при компьютерной томографии, в большинстве рассматриваемых серий равнялись 3,0–3,5 см, хотя в 5 достигали 4,1–5,9 см. Следует отметить, что размеры образований, которые обнаруживаются при компьютерной томографии, как правило, бывают меньше по сравнению с истинными удаленными во время операции опухолями. Подобная корреляция достигает 15–18 % со знаком «плюс» в сторону истинных величин.

Инсиденталом надпочечника как злокачественная опухоль известна в двух вариантах — первичный рак коры надпочечника/злокачественная феохромоцитома и метастаз(ы) злокачественных опухолей других локализаций в надпочечник. Первичный рак надпочечника — очень редкая, крайне агрессивная опухоль (1–2 случая на 1 миллион населения), редко гормонально-активная, диагностируется в большинстве случаев, когда достигает больших размеров, и среди инсиденталом составляет 2–8 %.

Метастазы в надпочечник встречаются нередко. Надпочечник как объект метастазирования занимает четвертое место среди других органов. Наиболее часто первичными опухолями, метастазирующими в надпочечник, являются злокачественные опухоли легкого, молочной железы, печени, кожная меланома, опухоли почки, предстательной железы, органов желудочно-кишечного тракта [13, 27, 28].

Частота обнаружения инсиденталом у этих категорий больных выше, чем в общей популяции. Она достигала в отдельных сериях наблюдений 4,0–4,4 %, тогда как для лиц без онкологического анамнеза не превышала 0,42 %. У подобных категорий лиц с онкологическим анамнезом риск, что обнаруженное образование является метастазом, очень высокий и достигает 45–73 % [7, 11, 29, 30]. Степень риска возрастает по мере увеличения размеров выявленной находки, т.е. чем она больше, тем вероятнее, что она является первичной карциномой или метастазом. В одном из первых руководств, посвященных инсиденталомам надпочечников [4], отмечается, что риск их злокачественности возрастает по мере увеличения размеров обнаруженного образования. Крайне низким он бывает в инсиденталоме до 3 см и достигает значительных величин при их размерах свыше 6 см. Большинство исследователей не считают возможным расценивать как инсиденталомы образования, случайно выявленные у онкологических больных или оперированных в прошлом (онкологический анамнез). Их считают закономерным признаком распространения опухоли, обнаруженной в процессе рутинного обследования или с целью определения распространенности рака, и рассматривают их как закономерные находки.

Инсиденталомы надпочечников в большинстве случаев являются доброкачественными, функционально-неактивными аденомами. Далее по частоте следуют опухоли, обладающие субклинической и клинически явной гормональной гиперсекрецией (синдром Кушинга, феохромоцитома, альдостерома, андростерома). Определенную часть составляют первичные злокачественные опухоли и метастазы в надпочечник(и) опухолей других локализаций. Помимо этого, бывает широко представлен спектр относительно редких образований и опухолей надпочечников (липомы, миелолипомы, гемангиомы, кисты, лимфомы, воспалительные опухоли, гематомы и др.). И наконец, в качестве инсиденталом могут фигурировать изображения опухолей или опухолеподобных образований, исходящие из других органов или структур брюшной полости и забрюшинного пространства, расположенные в непосредственной близости к надпочечникам. Столь широкий спектр заболеваний надпочечников, которые скрываются под маской случайно обнаруженной инсиденталомы, выдвигает перед клиницистом задачу их идентификации (установление клинического и по возможности морфологического диагноза) и определения тактических подходов, но это уже, как говорили братья Стругацкие, совсем другая история.

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии какого-либо конфликта интересов и собственной финансовой заинтересованности при подготовке данной статьи.

Список литературы находится в редакции ■

КАРДИАЛЬНЫЕ ПОРАЖЕНИЯ ЧЕРЕЗ ПОЛГОДА ПОСЛЕ ПЕРЕНЕСЕННОГО COVID-19 ЛЕГКОЙ СТЕПЕНИ

8 мая в журнале «JACC Imaging» Американской коллегии кардиологов была опубликована статья, посвященная исследованию изменений сердца через 6 месяцев после легкого течения инфекции SARS-CoV-2 у медработников.

Исследование провели в связи с тем, что на фоне результатов более ранних работ у специалистов во всем мире возникли опасения, что даже легкий COVID-19 может с высокой частотой вызывать поражение миокарда и сосудов. Опасения по поводу повреждения миокарда особенно возросли после публикации статьи в «JAMA Cardiology» в конце июля прошлого года, в которой сообщалось, что по результатам МРТ сердца у 100 недавно перенесших COVID-19 разной степени тяжести вовлечение сердца обнаружилось у 78 участников, а признаки миокардита — у 60 человек.

Нынешнее испытание — COVIDsortium — проспективное когортное исследование на базе 3 клиник в Лондоне с участием 731 медработника. В первую волну участников еженедельно обследовали на наличие симптомов, брали анализы методом ПЦР и на антитела в течение 4 месяцев. Сероконверсия произошла у 21,5 % участников.

Через полгода после инфекции 74 сероположительным и 75 сопоставимым по возрасту, полу и этнической принадлежности серонегативным контрольным участникам выполнили сердечно-сосудистое фенотипирование (МРТ сердца и маркеры крови). Анализ был ослепленный, по возможности с применением искусственного интеллекта.

В исследование было включено 149 участников, средний возраст 37 лет (от 18 до 63), 58 % участников были женского пола.

По результатам исследования не было различий между сероположительными и серонегативными группами в структуре сердца (объемы и масса левого желудочка, площадь предсердий), его функции (фракция выброса (ФВ), глобальное продольное укорочение миокарда, растяжимость аорты), тканевых характеристиках (T1, T2, картирование внеклеточного объема, позднее гадолиниевое усиление) или биомаркерах (тропонин, NT-proBNP).

Авторы считают, что нет необходимости в скрининге у людей без симптомов, которые перенесли коронавирусную инфекцию в легкой форме, приводит их выводы портал Medscape.

Кроме того, исследование не означает, что при легком SARS-CoV-2 не может быть хронического миокардита вообще, добавляют они. Кроме того, был малый размер выборки, отсутствовала информация о первоначальных кардиальных показателях и была скудная информация о показателях во время инфекции. Возможно, на более ранних стадиях у большего числа пациентов отмечалось вовлечение сердца. Дизайн исследования не позволяет разделить участников, перенесших и полностью излечившихся от миокардита и перикардита на более ранней стадии заболевания, и пациентов, у которых поражения сердца не было вообще, отмечают исследователи.

Авторы редакционной статьи комментируют, что это исследование дает обнадеживающую информацию о том, что у здоровых людей после легкой инфекции SARS-CoV-2 сердечно-сосудистые осложнения встречаются очень редко. Следует тем не менее понимать, что речь в исследовании шла о популяции медработников, то есть преимущественно здоровых людей. А кроме того, в группе сероположительных две трети были женщинами, для которых в принципе характерно более легкое течение. Поэтому обобщать результаты не представляется возможным, и результаты могут быть другими в более широкой популяции с большим количеством заболеваний, рубцов миокарда и пр., добавляют они.

Продолжаются исследования на тему кардиального поражения при новой коронавирусной инфекции.

www.jacc.org
www.medscape.com ■

ОБ ИСХОДАХ У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНЬЮ ЛЕГКИХ И COVID-19

На виртуальной Международной конференции Американского торакального сообщества (ATS) 2021 был представлен доклад техасских исследователей на тему хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) и COVID-19, сообщает портал Medscape.

Ранее было показано, что в европейских и китайских когортах ХОБЛ была связана с тяжелым течением COVID-19, напоминают авторы. Они решили посмотреть исходы у пациентов с ХОБЛ и COVID-19 в США. Гипотеза была такова, что у пациентов с ХОБЛ, инфицированных новым коронавирусом, будет выше вероятность госпитализации в течение 14 дней, применения ИВЛ и смертельного исхода по сравнению с SARS-CoV-2-положительными пациентами без ХОБЛ.

Авторы осуществили ретроспективный анализ электронных записей из 4 географических регионов США.

Всего в анализ включили 150 775 пациентов с марта по август 2020 года. ХОБЛ была выявлена у 6056 человек (4 %).

Основные демографические характеристики были сходными между группами, однако средний возраст пациентов с ХОБЛ был выше, чем у участников без ХОБЛ (68,62 vs 47,08 года, $p < 0,0001$). Кроме того, значимо большее число пациентов с ХОБЛ имели сопутствующие заболевания.

У пациентов с ХОБЛ и COVID-19 были худшие исходы по сравнению с ковидными пациентами без ХОБЛ, включая 14-дневную госпитализацию,

длительность пребывания в стационаре, необходимость в ОРИТ, 30-дневную смертность и использование ИВЛ, сообщают авторы.

Реаниматологи, не участвовавшие в исследовании, прокомментировали эти результаты как «неутешительные, но неудивительные», сообщается на портале Medscape.

Механизмы до конца не ясны, среди возможных авторы указывают хроническое легочное воспаление, оксидативный стресс, нарушение баланса протеаза/антипротеаза и повышение медиаторов воспаления в дыхательных путях.

Необходимо провести многофакторную логистическую регрессию для отделения влияния искажающих факторов, отмечают исследователи.
www.medscape.com ■

VIVERE

Клініка нейроімунології

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

ПРОВАЛ В ПАМ'ЯТИ

Продолжаем публиковать рассказы Иона Лазаревича Дегена
из золотого редакционного запаса



Ион Деген, д.м.н.

С чего начать рассказ об этой непонятной истории? Провалы обычно возникают в твердом грунте. Поэтому нет особой необходимости углубляться в геологические подробности. Другое дело — провал в памяти. О какой памяти идет речь? Насколько она емка и долговечна? Насколько глубокий этот провал? И не было бы проблемы, если бы провал не касался моей собственной памяти, что, к сожалению, может быть квалифицировано как хвастовство.

Помилуйте, при чем здесь хвастовство? Разве память приобретена тяжелым трудом? Разве я прилагал какие-нибудь усилия для того, чтобы у меня была такая память? Если я напишу, что глаза у меня такого-то цвета, — это хвастовство или констатация факта? Узнал я о том, что моя память несколько отличается от, скажем, обычной, довольно поздно — в двадцатилетнем возрасте, когда начал сдавать экзамены на аттестат зрелости.

Само решение пойти на эти экзамены было авантюрой. Прошло четыре года после окончания девятого класса. Четыре года войны — боев, ранений, страданий. Правда, этот временной интервал вошел и занятия в танковом училище. Но, согласитесь, к аттестату зрелости ни тактика, ни топография, ни вождение танков и их материальная часть, ни вооружение и стрельба никакого отношения не имели. И, главное, от принятия решения до первого экзамена оставалось всего три дня.

Я мысленно просмотрел все, что придется сдавать, как перед боем просматривал километровую карту. Просмотрел и понял, что сочинение на вольную тему напишу — это первый экзамен. А дальше не должно быть особых проблем. Но вот органическая химия! Что это такое? С чем ее едят? Поэтому оставшиеся до начала первого экзамена дни упорно учил неизвестный мне предмет.

Я еще не был демобилизован. В военной форме, с погонами приковывал в школу на костылях, почти полностью исчерпав физический ресурс. И наткнулся на препятствие, которое мне даже не снилось. Рыжеволосая преподавательница русской литературы, понимаете, еврейка — кто еще после войны в небольшом городе в Украине должен был преподавать русскую словесность? — не допустила меня к экзамену, так как у меня не было разрешения городского отдела народного образования.

Класс уже приготовился писать, а я отправился в горно. Как я прошел километр туда и километр обратно, рассказывать не буду. Но даже это было несравнимо с шокком, в который я провалился, увидев на доске темы сочинений: «Образы русских женщин в произведениях русских классиков», «Лучи света в темном царстве в пьесах Островского», «Пафос социализма в произведениях Маяковского». А где же вольная тема, на которую я так надеялся? Не было вольной темы.

Я прикинул свои возможности и выбрал Маяковского. Во-первых, это курс десятого класса. Могут подумать, что у меня есть представление о курсе класса, в котором я не учился. Во-вторых, и это главное, все сочинение будет кратчайшим путем от одной обширной цитаты к другой. Написал и забыл. И, как вы уже знаете, три дня учил органическую химию вместо подготовки к экзамену по русской литературе.

На устном меня к столу пригласили первым. Рядом с рыжей, которая меня почему-то невзлюбила с первого взгляда, сидел представитель горно, худощавый флегматичный украинский дядька.

— Кем вы были в армии? — так учительница начала экзамен.

— Танкистом.

— Танкистом? А я считала — разведчиком. Четыре часа я не спускала с вас глаз, а вы умудрились скатать.

— Никогда в жизни не скатывал, — ответил я, не скрывая возмущения.

— Не хотите ли вы сказать, что знаете наизусть все написанные цитаты?

— Разумеется.

— Так. А что после этой? — она прочла цитату из моего сочинения.

После — пожалуйста. Труднее было, когда она спрашивала — перед. Приходилось напрягать память. Дядька проснулся. Сперва, это было видно, он явно не одобрял коллегу. Ну какого хрена? Пришел фронтовик, инвалид, с наградами на гимнастерке. Ну, допустим, скатал. Ну и что? Но сейчас он смотрел на меня с явным удивлением.

— Так вы знаете наизусть всего Маяковского? — спросила рыжая.

— Нет, только поэзию.

— А что еще вы знаете?

— Все, что положено по курсу средней школы.

— А что вы могли бы прочитать из «Евгения Онегина»?

Мне было трудно стоять. Сесть мне не предложили. Я уже начал раздражаться.

— Половину.

— Какую?

— Любую.

Дядька уже полностью проснулся. Он явно наслаждался происходящим.

— Всего «Евгения Онегина» знаете? И десятую главу? — спросил он.

— Да.

— Когда Евгений Онегин поехал путешествовать по России?

Я задумался. Где это там? Ага, вспомнил!

— Июня третьего числа.

Он чуть не заплодировал. А рыжая спросила:

— А «Девушку и смерть» вы знаете?

— Знаю.

— Прочтите.

Начал читать. Машинально. Я уже еле держался на костылях. Читал, но думал совсем о другом: хоть бы она не задала вопрос по грамматике.

Она достала мое сочинение и написала: «Отлично». Когда я закончил, она спросила:

— А что сказал товарищ Сталин по поводу этого произведения?

Товарищ Сталин был для меня божеством, идолом, но мне не нравилось определение этого произведения великим вождем. Я ответил:

— «Эта штука сильнее, чем «Фауст» Гете. Любовь побеждает смерть».

Ну, все. Получил «отлично» и на устном экзамене. А еще — удивление преподавате-

лей института по поводу моей памяти. Вот так я и узнал о ней, о ее некоторой необычности.

Следующая основательная проверка памяти состоялась ранней осенью на пятом курсе института. Конечно, я и до этого понимал, что именно память дает возможность относительно легко преодолевать учебные преграды, поскольку в медицинском институте надо было в основном не столько понимать, сколько запоминать.

Мой друг — я считал его младшим братом — втрескался в однокурсницу, красивую славную девушку, отличную гимнастку. Не знаю, как у них развивались события. Но однажды отец моего друга с отчаянием попросил меня вмешаться, иначе сын женится на «этой девке». Я пытался уклониться от малоприятного задания. Но старый доктор чуть ли не со слезами на глазах стал убеждать меня в том, какое положительное влияние я оказываю на его сына и, следовательно, смогу его удержать. Кроме того, у него нет ни малейшего сомнения в том, что я ни при каких условиях не женился бы на ней. Аргумент убедительный.

На следующий день, зная, как она любит стихи, я во время лекции послал ей записку: «Если сегодня в семь Вы придете к теоретическому корпусу, стихи будут до тех пор, пока Вы меня не остановите». Она пришла в семь. В два часа ночи мы расстались у ее дома. И так — с семи вечера до двух часов ночи — в течение двух недель. И все девяносто восемь часов были только стихи. Мой друг недавно ушел из жизни, благословенна память его. До самого последнего дня мы оставались друзьями. Он верил каждому моему слову. Но не тому, что от семи до двух были только стихи. А я ведь его не обманывал.

В Киевском ортопедическом обществе меня называли библиографическим указателем. Как-то во время доклада доцент остановился. Он забыл, где опубликованы данные, о которых только что упомянул.

— Ион Лазаревич, — спросил он, — где это опубликовано?

— Журнал «Ортопедия и травматология», 1946 год, номер 12, — ответил я из последнего ряда.

На следующем заседании, через две недели, доцент поднялся на кафедру и радостно объявил:

— Уважаемые товарищи, должен сообщить вам, что Деген ошибся. Статья опубликована не в 12-м номере, а в 10-м.

— Конечно, — отозвался кто-то в аудитории, — для Дегена это непростительно. Но в номере 12 есть оглавления всех статей за год. Так что ошибка не смертельная.

Вскоре мне удалось реабилитировать себя. В восемь утра я пришел в экспериментальный отдел ортопедического института провести очередную попытку. Заведующий отделом спросил, почему я не предоставил статью о своей работе для сборника, который готовится к публикации. Я ответил, что не имел об этом понятия, но предоставлю с удовольствием. «Увы, уже поздно, — сказал профессор, — сегодня в десять утра последний срок поступления статей. После десяти я уже не имею права принимать». — «Так до десяти еще два часа». Профессор посмотрел на меня с недоумением и ничего не сказал.

Я тут же сел писать. Страницу за страницей отдавал милой лаборантке, которая любезно согласилась напечатать статью. Примерно без двадцати десять я вручил профессору статью в трех экземплярах. Он был явно поражен. Нет, не тем, что я так быстро написал, а тем, что статья, как и положено, заканчивалась списком литературы

со всеми выходными данными. «Не будь я свидетелем, — сказал профессор, — не поверил бы в то, что так можно изложить литературу».

А вот первая сейсмограмма начинающегося провала.

Четырнадцать лет назад тихонечко выпивали мы с моим другом и однокурсником, замечательным врачом Мордехаем Тверским. Мотя прочитал эпиграмму на нашего преподавателя. Эпиграмма мне понравилась.

— Мотя, кто это написал? — спросил я.

— Ты, на лекции по физиологии.

Я удивился невероятно. Для меня мое авторство оказалось полной неожиданностью. Не помнил ни слова этой эпиграммы. К сожалению, понадеявшись на память, я не записал ее тогда со слов Моти, которого вскоре, благословенна память его, не стало. Вспомнить хотя бы, на кого она была написана? Я вконец замучил Мотину вдову Таню, нашу однокурсницу, просьбами разыскать эпиграмму. Глухо. Мотя сказал — на лекции по физиологии. Следовательно, это второй курс. Кто же преподавал у нас тогда? Ничего не могу вспомнить. Провал.

Ну что ж, подумал я, идут года. Естественный процесс старения. Врач скажет — склероз, физик — энтропия. Как и что ни говори, не та уже память. Но тут же возражение: мол, кое-что все-таки помню.

В позапрошлом году сидели мы со свояком на пустынном берегу океана в симпатичном канадском городке Уайт-Рок в Британской Колумбии. Смотрели на дивный закат. Солнце уплывало за океан — туда, где Колыма, где Магадан. Вспоминали прошлое. Вспомнили и то, что самые близкие друзья в Киеве называли меня антологией подпольной поэзии. Из этой антологии почему-то извлеклось давнее стихотворение Ольги Берггольц, написанное еще до войны, стихотворение, о котором я не вспоминал, пожалуй, лет сорок. Не знаю, опубликовано ли оно где-нибудь. Поэтому посмею снова извлечь его из памяти.

...И я не могу иначе.

Лютеп

Нет, не из книжек наших скудных,
подобья нищенской сумы,
узнаете о том, как трудно,
как невозможно жили мы.

Как мы любили — горько, грубо,
как обманулись мы, любя,
как на допросах, стиснув зубы,
мы отрекались от себя

и в духоте бессонных камер
все дни и ночи напролет,
без слез, разбитыми губами
шептали: «Родина... народ...»

и находили оправдания
жестокой матери своей,
на бесполезное страданье
пославшей лучших сыновей.

...О, дни позора и печали!
О, неужели даже мы
людской тоски не исчерпали
в беззвездных топиях Колымы?

А те, что вырвались случайно,
осуждены еще страшней
на малодушное молчанье,
на недоверие друзей.

И молча, только втайне плача,
зачем-то жили мы опять,
затем, что не могли иначе
ни жить, ни плакать, ни дышать.

И ежедневно, ежечасно,
труясь, страшился тюрмы.
И все же не было прекрасней
и горделивее, чем мы.

За образ призрачный, любимый,
за обманувшую навек
пески монгольские прошли мы
и падали на финский снег.

Но наши цепи и вериги
она воспеть нам не дала.
И равнодушны наши книги,
и трижды жива их хвала.

Но если, скрюченный от боли,
вы этот стих найдете вдруг,
как от костра в пустынном поле
обугленный и мертвый круг,

но если жгучего преданья
дойдет до вас холодный дым,
ну что ж, почтите нас молчаньем,
как мы, встречая вас, молчим...

Да, я уже старше на два года. Но вот несколько дней назад посетил меня Евгений Евтушенко. Тихо текла беседа. И о стихах, естественно. Среди моих любимых военных поэтов я назвал Николая Васильевича Панченко и стал читать одно из его стихотворений. Евгений Александрович никогда о нем не слышал. Удивляться тут нечему. Даже в самом полном одномнике (Панченко прислал мне его из Москвы с теплой дарственной надписью) нет этого стихотворения. И на вопрос, почему оно не опубликовано, Николай Васильевич мне не ответил. Не читал

я это стихотворение никому определенно больше сорока лет, и пожалуйста — вспомнил.

Девчонка парикмахершей работала.
Девчонку изнасиловала рота.
Ей в рот портянки потные совали.
Ласкали непечатными словами.
Сорвали гимнастерку с красной ленточкой:
была девчонка ранена в бою.
Девчонку мы в полку прозвали «деточкой»,
невенчанную женщину мою.

Не для стихов дела такого рода.
Но это была власовская рота.

Мы женщину забыли в отступлении.
В пяти верстах догнала злая весть.
Хоть в петлю лезь,
не будет пополения.
Полсотни душ —
был полк разбитый весь.
Бежали мы,
летели мы над верстами,
в село ворвались сомкнутыми горстами.
Нет, кулаками быстрыми и жесткими
не биться и не меряться — карать!
И где-то бабы всхлипывали: «Господи,
откуда эта праведная рать?»
Колесный гул,
разрывы, вопли, громы.
Я штык согнул
и расстрелял патроны.
Добили мы их в рывтине за баней,
хватали у своих из-под руки,
я этими вот белыми зубами
откусывал, как репы, кадыки.

Девчонка задремала под шинелью.
А мы, отпив трофейного вина,
сидели, охраняли, не шумели,
как будто что-то слышала она.
Была вымыт пол,
блиндаж украшен, убран,
как будто что-то видела она.

...За эту операцию под утро
прислали нам из штаба ордена.
Мы их зарыли в холмик рядом с нею.
Ушли вперед,
в Литовские края.

Чем дальше в жизнь,
тем чище и яснее
невенчанная женщина моя.

Осталась еще некоторая память. И вот при такой памяти творится нечто просто невероятное.

В студенческую пору мне был очень симпатичен артист еврейского театра Изя Рубинчик. Мы познакомились. Родом из Польши, Изя очень любил Юлиана Тувима. Как-то мы сидели на Театральной площади Черновцов. Изя прочитал мне два стихотворения: «Хлеб и нож» и «Жидек». Польский я понимал слабовато, поэтому Изе пришлось несколько раз повторять не понятые мною места. Мне очень хотелось перевести оба этих стихотворения. На сто процентов я убежден в том, что «Хлеб и нож» даже не начал переводить. Что касается «Жидека», то здесь нечто похожее на историю с эпиграммой. Мой друг Юрий Лидский, отличный литератор, специалист по американской литературе, где-то в конце пятидесятих годов рассказал мне, как он прочитал несколько моих стихотворений и этот перевод Эренбургу, как Эренбург долго молчал, а потом сказал: «Это не Тувим».

Мне известны четыре перевода «Жидека». Все они озаглавлены «Еврейский мальчик». Перевод, который я боюсь назвать своим, ведь абсолютно не помню, как и когда он был сделан, называется «Жиденок».

Путаясь в лохмотьях, не пада силенок,
во дворе поет помешанный жиденок.
Люди его выгнали. Бог затмил сознание.
Языка родного он лишен в изгнание.
Он поет и пляшет, чешется и плачет,

что себя сгубил из-за людских подлечек.
Пан из бельятажа смотрит на жиденка.
Я узнал, парнишка, голос твой незвонкий.
Где мы очутились? Как себя сгубили?
Миру мы чужие. Людям мы не милая.
Пан из бельятажа сделался поэтом.
Завернет он сердце, как медяк, в газету
и швырнет на землю, чтоб оно разбилось,
чтобы растоптали, чтоб скорей не билось.
И пойдем бродяжить разными путями.
Ты — с шального песней. Я же — со стихами.
Только в мире нету ласки и привета
Ни жидам-безумцам, ни жидам-поэтам.

Публиковать свои стихи, даже написанные шестьдесят и больше лет назад, я начал относительно недавно. Собираясь опубликовать «Жиденка», но останавливался, не будучи убежден в том, что именно я — автор перевода. Я называю это провалом. Дело в том, что для перевода мне был необходим подстрочник. Изя Рубинчик не мог мне его дать. По-русски он, по-видимому, не писал. Следовательно, подстрочник, со слов Изи, должен был записать я. С Изей мы встречались на Театральной площади. Значит, именно там под его диктовку должен был появиться подстрочник. Обычно у меня всегда с собой был толстенный блокнот-альбом, в который я записывал все забавное и где рисовал карикатуры. К превеликому сожалению, перед выездом в Израиль я был вынужден сжечь этот блокнот вместе со всем своим архивом. Отчетливо помню: в нем не было подстрочника. Но ведь должен же был Изя продиктовать мне его. Когда? На чем я его записал? Не помню. И все-таки автор этого перевода или нет? Впрочем, какое это имеет значение? Главное — перевод будет опубликован.

Вот почему так подробно пришлось рассказать о моей памяти.

2009 г. ■



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.

ПРОВОДИМО НАЙСУЧАСНІШУ
ПОЛІСОМНОГРАФІЮ

AKSIMED.UA • 044 390 00 55



ЛІКУВАННЯ
ХРАПУ





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

МЕДИЦИНИ ТА ФАРМАЦІЇ
ПЕРЕДПЛАТНИЙ ІНДЕКС
21742

Індексується
в міжнародних
наукометричних
і спеціалізованих базах



Лауреат
міжнародного
академічного
рейтингу популярності
«Золота фортуна».

Лідер рейтингу думок
терапевтів
і сімейних лікарів України

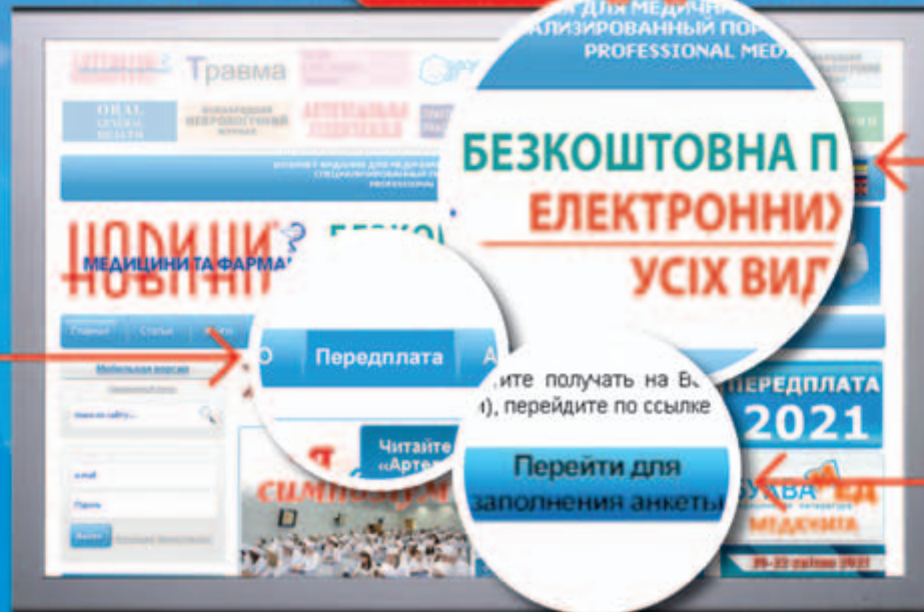
ШАНОВНИЙ ЧИТАЧУ!

ВД «ЗАСЛАВСЬКИЙ» ПРОПОНУЄ ВАМ

БЕЗКОШТОВНУ ПЕРЕДПЛАТУ НА ЕЛЕКТРОННІ ВЕРСІЇ ВСІХ НАШИХ ВИДАНЬ.

1

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



2

Натискаємо
кнопку
«Безкоштовна
передплата
на електронні
видання»

3

Заповнюємо
анкету.
ВІТАЄМО!
**ВАША ПЕРЕДПЛАТА
ОФОРМЛЕНА!**

На вашу електронну
адресу будуть
надходити електронні
версії видань.

ПЕРЕДПЛАТА — 2021

З ЛЮБОВ'Ю
ДО ЛІКАРІВ,
ІЗ ТУРБОЮ ПРО ПАЦІЄНТІВ

ZASLAVSKY®
Publishing house



ПРОФЕСІЙНІ ВИДАННЯ ДЛЯ ЛІКАРІВ

ВКЛЮЧЕНІ В НАУКОМЕТРИЧНІ І СПЕЦІАЛІЗОВАНІ БАЗИ ДАНИХ: НБУ ім. В.І. Вернадського, «Україніка наукова», «Наукова періодика України», Ulrichweb 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.

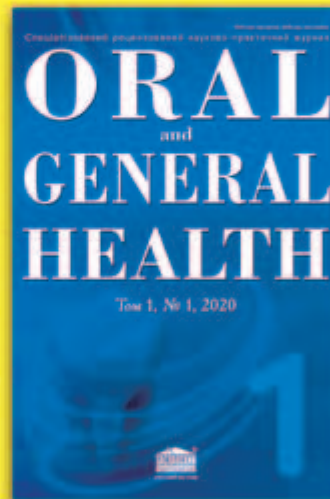
№	НАЙМЕНУВАННЯ	ОБ'ЄМ	СУМА БЕЗ ПДВ
1	Газета «Новини медицини та фармації» <input type="checkbox"/>	16 номерів	1680,00
Тематичні номери газети «Новини медицини та фармації» на 2021 рік			
2	Гастроентерологія. Проктологія <input type="checkbox"/>	6 номерів	900,00
3	Кардіологія. Ревматологія <input type="checkbox"/>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

Виписав (ла):



[Signature]
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.

ПИСАТЕЛИ ШУТЯТ...

Дорогие читатели! Предлагаем вашему вниманию главы из книги Валерия Ивановича Дружбинского «Писатели шутят», которые мы публикуем с любезного согласия автора. Валерий Иванович Дружбинский — украинский журналист, публицист и писатель, кандидат исторических наук, двукратный лауреат премии Союза журналистов СССР, литературный секретарь писателя Константина Паустовского (1965–1968).



Из предисловия автора:

Записные книжки веду почти 60 лет. Они знают и помнят многое. Ведь ежевечерне я записывал рассказанные кем-то истории, литературные и журналистские байки, эпиграммы, анекдоты, остроты, смешные фразы, тосты... К тому же мне очень повезло: 3 года был личным секретарем Константина Паустовского. Отсюда — знакомства со многими писателями и поэтами, которые общались с Константином Георгиевичем, дружили с ним или же считали его своим Учителем. Правда, мой опыт юмориста (не столько юмориста-писателя, сколько юмориста-читателя и юмориста-слушателя) подсказывает, что шутки подобны нотам — они требуют произнесения, а в печатном виде могут терять эффект. Жаль, если это произойдет...

Валерий Дружбинский

Известный американский писатель Стейнбек предлагал такой тест для собственной политической проверки. Если вам показалось, что вы лишены расовых предрассудков и являетесь собой пример истинного интернационалиста, не спешите радоваться, тщательно проверьте себя. Представьте, что ваша дочь полюбила негра, привела его к вам и сказала: «Вот, папа, мой суженый». В этот момент вы точно узнаете о себе все по линии интернационализма.

Разговор о подшивках дореволюционных газет, которые коллекционировал Бажан: «Вот что опубликовала газета «Киевлянин» в мае 1897 года: «Постановлением городской Думы отменено прежнее постановление 1888 года (№ 121) о ношении собаками намордников... Санитарная комиссия признала, что ношение намордников дурно влияет на настроение и нравы собак при киевском климате (жарком). Лишение собак возможности почесывать места своего тела, пораженные паразитами, часто служит причиной их бешенства. Язык и зубы у собаки есть органы, соответствующие нашим рукам. Вот почему надлежит отнестись к собакам по-человечески».

Разговор о культе личности, о различных «несвободах», выпавших на долю нашего народа. Бажан: «Перечислять недавние «несвободы» нет смысла, несть им числа. Народ к ним привык, и они казались ему само собой разумеющимися. «Несвободы» или, так сказать, рука об руку со всевозможными «кампаниями по борьбе...». Хорошо написал поэт:

С чем только тогда не боролись!
С поэзией Есенина — боролись.
С кибернетикой — боролись.
С обручальными кольцами — боролись.
С гипотезой расширяющейся вселенной — боролись.
С церковной архитектурой — боролись.
С музыкой Прокофьева — боролись.
С генетикой — боролись.
С репби — боролись.
С космополитизмом — боролись.
С киншарисами — боролись.
С одним только не боролись — с невежеством.

Бажан: «Как-то после войны состоялся очередной прием в члены Союза писателей. Когда стало ясно, что кандидатуры проваливаются, попросил слова Борис Пулицкий. И сказал всего одну фразу: «Их назвал кремлевскими шавками сам Гитлер!». Приняли. Разумеется, единогласно».

Вспомнил давнюю поездку в Лондон и анекдот, который рассказали английские коллеги: «Чопорная английская старая дева устраивает прием. Подзывает свою служанку и говорит: «Мэри, к нам придут мужчины, они будут ходить в туалет, брать ЭТО руками, а затем этими же руками — сахар из сахарницы... Надо будет разложить щипцы». После приема леди подзывает служанку: «Мэри, кажется, я просила разложить щипцы». Мэри: «Я разложила». — «И где же они?» — «В туалете...».

И — тост Мыколы Платоновича: «В одной стране правил храмой, одноглазый, горбатый тиран. Он захотел увековечить свой образ в портрете. Первый художник изобразил его таким, какой он есть, и был казнен за оскорбление его величества. Второй превратил его в стройного молодого красавца и был посажен в тюрьму за искажение истины. Третий изобразил властелина верхом на вздыбленном коне, в профиль, зрячим глазом к публике, широкой буркой задранивав горб. И получил высшую государственную премию. Так возник творческий метод, названный позднее социалистическим реализмом. Так выьем же за настоящее искусство, не подчиняющееся никаким тиранам!» ■

МАКСИМ РЫЛЬСКИЙ

Паустовский дружил с ним долгие годы. А когда не стало Максима Фадеевича, часто рассказывал о Рыльском, вспоминал шутки-прибаутки поэта, которыми тот щедро пересыпал свои разговоры. Приведу слова Константина Георгиевича, записанные в блокнот:

«Он тонко чувствовал потребности времени и всем своим существом соответствовал этому времени. И лирика его не просто авторская, но, если угодно, «монологическая». Максим Фадеевич пережил много черных дней. Бывало, украинский ЦК вызывал «на ковер» все правление Союза писателей для «проработки». И был случай, когда первый секретарь ЦК набросился на Рыльского: «Вы что себе позволяете? Я син Країни Рад... Это каких «рад» вы сын? Не Центральной ли рады, с которой мы, большевики, боролись?». Но Рыльский не проглотил упрёк, не прамолчал... А когда травил Юрия Яновского, то Максима Фадеевича, который его защищал, с высокой трибуны назвали «адвокатом петлюровского отродья». Выстоял, не согнулся!

Максим Фадеевич говорил, что, дескать, однажды в Союзе писателей проходили занятия по гражданской обороне. И прозвучала команда: «На первый-второй рассчитайсь!». — «Первый, первый, первый, первый...» Никто не хотел произнести слово «второй», все — первые!

То ли в шутку, то ли серьезно Рыльский вывел формулу отношений с коллегами-писателями (думая, она хороша для всех творческих людей): «Хочешь, чтобы тебя любили? Очень просто. Одевайся во что-нибудь рваненькое. Появляйся с такими женщинами, чтобы самому противно было. И болей. Лучше всего — раком. Все будут тебя обожать. Короче, выполняй правило трех «б»: не хочешь зависти — будь бедным, бездарным, больным».

Максим рассказал мне, что в дневниковых записях академика Вернадского среди научных размышлений есть замечательная максима: «Средний возраст мужчины — это когда тебе все равно, куда идет жена, лишь бы не идти вместе с ней».

«Как вам понравились мои стихи?» — обратился к Рыльскому начинающий поэт. «Знаете, — ответил Максим Фадеевич, — у вас есть два стихотворения, которые не смогли бы написать ни Шевченко, ни Пушкин». — «Вы мне льстите! Какие же?» — «Одно — о примусе, другое — о соцсоревоновании».

Украинские друзья рассказали, что в 1957 году на пленум Союза писателей Украины из Москвы приехал первый секретарь Союза писателей СССР, кандидат в члены ЦК, депутат Верховного совета, лауреат сталинских премий Алексей Сурков. Он в своем выступлении грубо и решительно критиковал украинских писателей и поэтов. Потом его пригласили к накрытому столу. Сурков спросил Рыльского тихо: «Максим, а где тут можно у вас...?». Рыльский широким жестом очертил большой круг: «Вам, Алексей Александрович, — везде».

Любимый анекдот Максима Фадеевича (Паустовский пересказывал его в компаниях несколько раз): «Один писатель рассказывает своему другу: «Поздравь меня, я закончил новую пьесу». — «И как ты ее назвал?» — «Гамлет». — «Шутишь! Ты что, никогда не слышал о Шекспире?» «Просто поразительно, — воскликнул писатель, — мне уже говорили об этом парне, когда я закончил «Макбет»!»

Эпиграммы Максима Фадеевича

Павлу Тычине
Ой, Павло Тычина!
Ты — почти профессор.
Пишешь ты, как Пушкин,
Жаль, что нет Дантеса!

Александру Пушкину
Еще и тем ты долго будешь мнл,
Что тьму пушкинцев прокормил!

«Однажды к Рыльскому пришел молодой автор и сказал, что написал роман и мучается — не знает, как его назвать. «А о чем ваш роман?» — спрашивает Максим Фадеевич. — «Обо всей моей большой семье — от прадедушки до нынешних времен. Описаны все мои родичи, близкие, друзья...» — «Так назовите книгу «Родные мои». — «Нет, это как-то очень просто, обыденно». — «Тогда — «Семейные фрески», «В кругу родном». — «Да что вы? Такие названия очень уж приземляют и уменьшают книгу. Делают мой роман похожим на все другие, а он — особенный!» «Ну хорошо, — говорит Рыльский, — а бараны в вашей книге описаны?» — «Какие бараны?! Мы всю жизнь прожили в городе». — «А сню. Значит, баранов в книге нет. Ну, а на трубе кто-нибудь играет?» — «Да нет, мы — технари и на музыкальных инструментах не играем». «Даю замечательное название для вашего романа — такого нет ни в одной книге: «Без труб и баранов!» — закончил рассказ Паустовский и первый залился смехом.

Константин Георгиевич гордился тем, что именно он познакомил Максима Рыльского с Михаилом Светловым. В Украине был тогда издан «Евгений Онегин» на украинском языке в переводе Рыльского. И Светлов во время этого знакомства написал эпиграмму. Вот она:

Не часто, а только случайно
Мне с вами доводится встретиться.
Я вижу — родная Украина
В глазах ваших ласково светится.
Сумели вы музой своей,
Сумели поэзии мощью
Прославить союз тополя
С березками болдинской рощи.

МЫКОЛА БАЖАН

Начну со случая вроде бы самого обычного, но для меня, если хотите, знакового. В конце 1965 года издательство «Молодь» вознамерилось выпустить на украинском

языке знаменитую книгу Константина Георгиевича о писательском мастерстве «Золотая роза» («Золота троянда») и попросило писателя прислать предисловие к этому изданию. Паустовский написал предисловие... на украинском языке и выслал его Мыколе Бажану с просьбой исправить ошибки и передать в «Молодь». Сохранилось письмо Бажана: «Дорогой мой дружище! Ошибок нет, и уже передал Ваше предисловие Н. Тищенко. «Золота троянда» выйдет в марте 57-го. Что касается языка, то меня как раз назначили главным редактором «Украинской советской энциклопедии». И если оставишь надежное писательское дело и вернешься в Киев, такому знатоку украинского везде найдется достойное место. И с очень хорошей ставкой! Надо подумать хорошенько! Ваш Бажан». Вот отрывок из предисловия К. Паустовского к книге «Золота троянда» в переводе на русский язык: «В книгах почти каждого писателя просвечивается, как сквозь легкую солнечную дымку, образ родного края с его бескрайним небом и тишиной полей, с его задумчивыми лесами и языком народа. Мне, в общем-то, повезло. Я вырос на Украине. Ее лиризм я обязан многими сторонами своей прозы. Образ Украины я носил в своем сердце на протяжении многих лет. И даже в этой несколько специфической книге о писательском труде живет она, Украина, которая всегда была прекрасной почвой для творчества, овеяна поэзией труда и свободы, — страна, о которой можно писать бесконечно, о всех ее больших и малых делах — от грохота турбин у Запорожья до тихого шелеста украинских тополя, которые как бы перебирают и ласкают своими листьями теплый ветер этой благословенной земли».

Осенью 1966 года Константин Паустовский приехал на недельку-другую в Киев, чтобы власть покопаться в архивах. Остановились мы в квартире М. Бажана на улице Пушкинской. Ну а я, пересехав в Киев в 1981 году, несколько раз навещал Мыколу Платоновича и дома, и на работе — в редакции «Украинской советской энциклопедии», которую он возглавлял. Вот некоторые строки из блокнота, на обложке которого написано: «М.П. Бажан»:

«Вся литература построена на страданиях. Страдает либо автор, либо персонаж, либо читатель. Украина наша — как ребенок. Если ты относишься к ней как к родной, если считаешь ее плотью от плоти, если растишь ее, то будешь любить ее, не смотря на недостатки. Если нет — ты будешь видеть в ней только недостатки. Как в чужом ребенке. Как много надо знать, чтобы научиться самневаться».

Кто назвал нас человеком разумным? Звери? Птицы? Человекообразные? Нет, человеком разумным назвал себя человек сам, и ни разу его разумным не назвали другие».

Хорошо должожителям — могут откладывать дела на завтра».

У природы нет инного мозга, кроме того, который она с таким трудом вложила в наши головы».

НОВИНИ МЕДИЦИНИ ТА ФАРМАЦІЇ В Україні

50 000 прим.

№ 7 (761) • 2021

Індексується: Google Scholar, Ulrichsweb Global Serials Directory

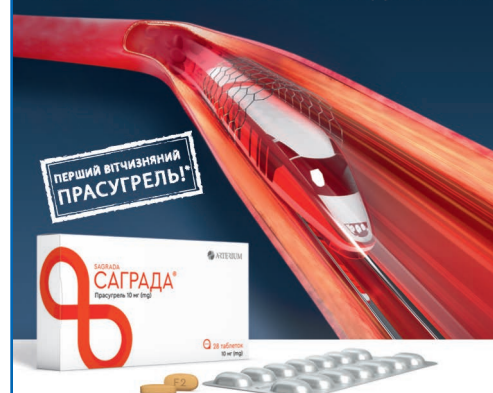
До складу Корпорації «Артеріум» входять АТ «Київмедпрепарат» та АТ «Галичфарм»

«Артеріум» Фармацевтична Корпорація
www.arterium.ua

Ближче до людей



САГРАДА® – ВІЛЬНИЙ РУХ
НА ОСОБЛИВО НЕБЕЗПЕЧНИХ ДІЛЯНКАХ



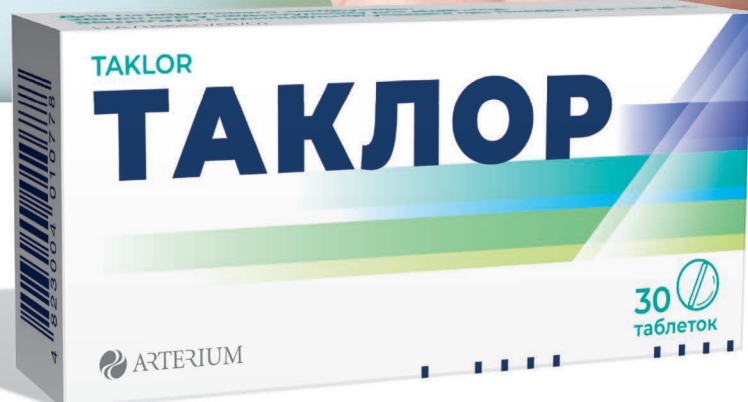
- Доведена ефективність зменшення серцево-судинних подій у порівнянні з клопідогрелем та тикагрелором^{1,2}
- Переважаюча ефективність у попередженні тромбозу стента у пацієнтів з ЧКВ у порівнянні з клопідогрелем¹
- Високий комплаєнс пацієнта до лікування завдяки одноразовому прийому у порівнянні з тикагрелором^{3,4}

До складу Корпорації «Артеріум» входять АТ «Київмедпрепарат» та АТ «Галичфарм». Виробник: АТ «Київмедпрепарат» (01032, Україна, м. Київ, вул. Саксаганського, 139). Інформація наведено в скороченому вигляді, повна інформація викладена в Інструкції для медичного застосування лікарського засобу САГРАДА®. Інформація виключно для медичних та фармацевтичних працівників. Для використання в професійній діяльності. РІЗ.ІІА/18352/01/01 від 30.09.2020 до 30.09.2025. Витяг з Інструкції для медичного застосування див. на с. 8
*Мається на увазі перший зареєстрований українським заводником прасугрель на ринку України

Покращення прогнозу у ваших руках



ПЕРШИЙ ВІТЧИЗНЯНИЙ
ХЛОРТАЛІДОН!*



Показаний до застосування при:

- артеріальній гіпертензії;
- серцевих, печінкових та нефрогенних набряках;
- хронічній серцевій недостатності;
- нефрогенному нецукровому діабеті, коли виключаються інші лікувальні заходи

Діюча речовина: 1 таблетка містить хлорталідону — 25,0 мг. **Фармакотерапевтична група.** Дуретики. Нетіазидні сечогінні лікарські засоби з помірно вираженою активністю. Сульфонаміди прості. Хлорталідон. Код АТХ С03 ВА04. **Показання.** Лікування артеріальної гіпертензії; серцевих, печінкових та нефрогенних набряків; хронічної серцевої недостатності; нефрогенного нецукрового діабету, коли виключаються інші лікувальні заходи. **Протипоказання.** Відомі гіперчутливість до хлорталідону, інших тіазидів та похідних сульфонамідів або до будь-якого з компонентів складу таблеток, анурія (діурез менше 100 мл/добу), виражена ниркова недостатність (кліренс креатиніну < 30 мл/хв), гломерулонефрит, тяжка печінкова недостатність, гіперкальціємія, резистентна до терапії гіпокаліємія або стани з підвищеною втратою калію, тяжка гіпонатріємія, симптоматична гіперурикемія. **Побічні реакції.** Найчастіше повідомляли про виникнення таких побічних реакцій (переважно при застосуванні високих доз): гіпокаліємія, гіперурикемія, підвищені рівні холестерину та тригліцеридів крові. Також частими побічними реакціями є: гіпонатріємія, гіпомагніємія та гіперлікемія та глюкозурія, погіршення перебігу захворювання у пацієнтів з цукровим діабетом, підвищення рівня сечовини та креатиніну (особливо на початку лікування), імпотенція, головний біль, запаморочення та слабкість, гіпотензія, ортостатична гіпотензія, відчуття серцебиття (пальпітація), втрата апетиту, сухість у роті, незначні шлунково-кишкові розлади, нудота, блювання, біль у верхній частині живота, запор і діарея, кропив'янка та інші форми шкірного висипання, свербіж, гіпотонія м'язів, м'язові судороги.

* Мається на увазі перший на ринку України монопрепарат хлорталідону від вітчизняного виробника.
ВІДПУСКАЄТЬСЯ ЗА РЕЦЕПТОМ ЛІКАРЯ. Р.П.: № UA/18560/01/01 від 11.02.2021 до 11.02.2026. Виробник: ПАТ «Київмедпрепарат», Україна, 01032, м. Київ, вул. Саксаганського, 139. Інформація наведено в скороченому вигляді. Повна інформація викладена в Інструкції для медичного застосування лікарського засобу Таклор. Інформація виключно для медичних і фармацевтичних працівників. Для використання у професійній діяльності. Розповсюджується на спеціалізованих конференціях, семінарах, симпозиумах з медичної тематики. Дата останнього перегляду інформаційного матеріалу: 24.05.2021 р.

До складу Корпорації «Артеріум» входять АТ «Київмедпрепарат» та АТ «Галичфарм»

«Артеріум» Фармацевтична Корпорація
www.arterium.ua

Ближче до людей





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 АКУШШЕРА

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

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

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

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

ЗМІСТ

МЕДИЦИНА
СЬГОДНІ

Сучасні можливості контролю артеріальної гіпертензії за допомогою тiazидоподібних діуретиків: фокус на хлорталідон (Таклор)	3
Сучасний погляд на патофізіологічні аспекти розвитку хронічної серцевої недостатності на тлі ішемічної хвороби серця	10

УА
НОВИНИ

Клінічні характеристики та результати при коронавірусній хворобі 2019 року у пацієнтів із артеріальною гіпертензією та без неї	5
ЮНІСЕФ доставив в Україну ще 705 600 доз вакцини AstraZeneca від COVID-19 в межах COVAX	8
ВООЗ схвалила вакцину CoronaVac від Sinovac для екстреного застосування	9
Біобезпека стане одним із головних напрямів підготовки фахівців у президентському університеті	9
Кабмін призначив двох заступників міністра охорони здоров'я України	9
В Україні зареєстрували вакцину AstraZeneca, вироблену в ЄС	9
У Верховній Раді в першому читанні погодили законопроект про держзакупівлі ліків для терапії рідкісних хвороб	9
Безкоштовне лікування раку можливе: розпочав роботу чат-бот «Лікуйся» для онкохворих	17

АКТУАЛЬНА
ТЕМА

COVID-19: цитокіновий шторм й антицитокінова терапія	6
--	---

ДОВІДНИК
ФАХІВЦЯ

Вплив аутоімунного тиреоїдиту на органи й системи організму (огляд літератури)	12
--	----

КЛІНІЧНІ
ДОСЛІДЖЕННЯ

Опубліковані результати дослідження Rescovery о примененні плазми переболевших у госпіталізованих с COVID-19	15
Уровень витамина D и антитела к SARS-CoV-2: есть ли взаимосвязь?	15

ЕТИКА
ІДЕОЛОГІЯ

Системний підхід при оцінці охорони здоров'я	16
--	----

ІСТОРІЯ
МЕДИЦИНИ

Медицинские школы Древней Греции	18
--	----



ДАЙДЖЕСТ

О постковидном фиброзе легких и не только	20
Мультисистемный воспалительный синдром встречается чаще, чем его обнаруживают	20

СУЧАСНІ МОЖЛИВОСТІ КОНТРОЛЮ АРТЕРІАЛЬНОЇ ГІПЕРТЕНЗІЇ ЗА ДОПОМОГОЮ ТІАЗИДОПОДІБНИХ ДІУРЕТИКІВ: ФОКУС НА ХЛОРТАЛІДОН (ТАКЛОР)

Артеріальна гіпертензія (АГ) є одним з основних факторів ризику розвитку мозкового інсульту, інфаркту міокарда, серцевої і ниркової недостатності. Вона зустрічається у 20–40 % дорослого населення промислово розвинених країн світу. Серед осіб похилого віку частота АГ перевищує 50 % (1). Для контролю артеріального тиску (АТ) при артеріальній гіпертензії потрібне застосування довічної медикаментозної терапії, оскільки зниження артеріального тиску навіть на 13/6 мм рт.ст. дозволяє досягти зменшення ризику розвитку мозкового інсульту на 40 % і ризику інфаркту міокарда — на 16 % (2, 3).

При виборі антигіпертензивного препарату для тривалої терапії АГ слід враховувати його ефективність, переносимість і безпеку. У даний час, згідно з рекомендаціями міжнародних керівництв, із цією метою можуть бути використані препарати 5 класів: бета-блокатори, інгібітори ангіотензинперетворюючого ферменту (АПФ), блокатори рецепторів ангіотензину (БРА), блокатори кальцієвих каналів (БМК) і діуретики (тіазидні — гідрохлортіазид (ГХТ); тіазидоподібні — хлорталідон та індапамід) [4].

Тіазидоподібні діуретики в багатьох країнах є першою і основною лікарською групою для лікування артеріальної гіпертензії [11]. Їх важливою перевагою порівняно з іншими класами антигіпертензивних препаратів є не тільки виражений антигіпертензивний ефект, але й здатність запобігати розвитку серцево-судинних ускладнень, що доведено численними рандомізованими дослідженнями. Так, у метааналізі В. Psaty [9], що включає плацебо-контрольовані дослідження, виконані до 1995 року, встановлено, що тривала терапія тіазидоподібними діуретиками у хворих на АГ вірогідно знижує ризик розвитку мозкового інсульту на 34–51 %, застійної серцевої недостатності — на 42–83 %, смерті від серцево-судинних причин — на 22–24 %. Також їх призначення в низьких дозах здатне запобігти розвитку ішемічної хвороби серця (ІХС) і знизити загальну смертність [9].

Тіазидоподібні діуретики запобігають розвитку повторного порушення мозкового кровообігу. У рандомізованих дослідженнях із вторинної профілактики порушень мозкового кровообігу показано, що ризик розвитку повторного інсульту у хворих на АГ вірогідно знижується на 66 % при застосуванні тіазидоподібних діуретиків [12].

З огляду на ці дані Європейське товариство кардіологів [7] і Американська асоціація кардіологів [8] заслужено відносять тіазидоподібні діуретики до препаратів першої лінії в лікуванні АГ [5, 6], рекомендуючи їх призначення як при неускладненій артеріальній гіпертензії як стартову монотерапію, так і при ускладненій АГ у комбінації з іншими антигіпертензивними препаратами — інгібіторами АПФ, антагоністами рецепторів альдостерону й БМК. В оновленому канадському керівництві з лікування АГ (2017) для монотерапії рекомендуються тіазиди/тіазидоподібні діуретики, при цьому перевага віддається довготривалим діуретикам [14]. У британських рекомендаціях NICE з лікування АГ відзначається, що тіазидоподібні діуретики, такі як хлорталідон або індапамід, мають переваги перед традиційними тіазидними діуретиками, такими як гідрохлортіазид [15]. У рекомендаціях

Американської асоціації кардіологів [9] підкреслюється необхідність включення тіазидоподібних діуретиків у терапію погано контрольованої і рефрактерної АГ, що обумовлено їх більш тривалою дією і сприятливим впливом на прогноз захворювання.

Серед усіх тіазидоподібних діуретиків відзначається зростаючий інтерес до хлорталідону, що має велику доказову базу, яка підтверджує його ефективність і безпеку в лікуванні АГ, а також сприятливий вплив на серцево-судинні наслідки й прогноз. Важливою перевагою хлорталідону є найбільша тривалість дії — до 72 год, а також безсумнівна фармакоекономічна вигода [13]. Сьогодні терапія хлорталідоном стала доступною і в Україні, що пов'язано з появою на фармацевтичному ринку першого вітчизняного монопрепарату, який містить молекулу хлорталідону, — препарату Таклор, таблетки по 25 мг (виробництва АТ «Київмедпрепарат», корпорація «Артеріум»).

ХЛОРТАЛІДОН: ФАРМАКОКІНЕТИЧНІ Й ФАРМАКО- ДИНАМІЧНІ ПЕРЕВАГИ. ПЛЕЙОТРОПНІ ЕФЕКТИ ПРЕПАРАТУ

Хлорталідон — тіазидоподібний діуретик з вираженою тривалою дією, що належить до похідних фталімідину [1]. Він має фармакокінетичні характеристики, що сприяють застосуванню препарату при АГ з частотою один раз в день. Початок дії хлорталідону — через 2–3 години після прийому, досягає максимуму через 4–24 години і може зберігатися протягом 2–3 днів. Період напіввиведення становить в середньому 50 год, що обумовлено великим обсягом розподілу хлорталідону у зв'язку з високим ($\geq 99\%$) рівнем зв'язування препарату з карбоангідроною еритроцитів. Як наслідок, у крові утворюється своєрідний резервуар, з якого хлорталідон поступово надходить назад у плазму, підтримуючи тим самим стабільний терапевтичний рівень препарату. Результатом такої фармакокінетики є тривалий, безперервний, м'який діуретичний ефект, що зберігається навіть при частоті прийому рідше за 1 раз на день [18].

В основі діуретичного й частково антигіпертензивного ефекту хлорталідону лежить інгібування реабсорбції натрію, хлору і еквівалентних кількостей води в дистальних канальцях нирок [16]. Унаслідок тривалого діуретичного ефекту, пов'язаного з хронічним прийомом препарату, запускається низка важливих гемодинамічних змін, що визначають антигіпертензивну дію препарату. Одним з основних механізмів контролю АТ є зниження судинного опору за рахунок прямого й непрямого судинорозширювального ефектів. Також є думка,

що пряма судинорозширювальна дія на ендотелій і гладкі м'язи судин може бути пов'язана з такими механізмами [17, 19]:

- ➔ інгібування ізоформ карбоангідрази за межами нирок, у тому числі ізоформ, що беруть участь у розвитку вазоспазму. У даний час ідентифіковано понад 16 ізоформ карбоангідрази, які широко представлені в різних тканинах людського організму і беруть активну участь у регуляції різноманітних біологічних процесів. Хлорталідон впливає на ці ферменти інакше і значно сильніше, ніж інші тіазиди;

- ➔ відкриття кальційзалежних калієвих каналів, дія яких також змінюється при зміні активності карбоангідрази;

- ➔ парадоксальне посилення опосередкованого карбоангідроною утворення оксиду азоту. Із цим ефектом, крім вазодилатації, можуть бути пов'язані кардіопротекторні переваги хлорталідону, реалізовані за допомогою модуляції шляхів оксиду азоту в органах-мішенях, включно із серцем.

Завдяки перерахованим ефектам хлорталідон справляє тривалий (до 72 год) модулюючий вплив на рівень артеріального тиску, у тому числі на рівень нічного АТ, що сприяє зниженню ризику серцево-судинних подій більшою мірою, ніж вплив тільки на денний показник.

Крім діуретичної та антигіпертензивної дії, хлорталідону властиві інші плеїотропні ефекти. Доведено, що хлорталідон знижує рівень трансформуючого фактора росту β_1 і β_3 , пов'язаного з внутрішньотканинним балансом рідини, серцевим фіброзом і ремоделюванням серця [33–36]. Він сприяє ангіогенезу, зменшує агрегацію тромбоцитів і проникність стінок судин. Ці ефекти пояснюються інгібуючим впливом препарату на шляхи карбоангідрази й експресію гена VEGF-C. Крім того, показано, що хлорталідон покращує функцію ендотелію, знижує швидкість пульсової хвилі, рівні маркерів запалення й окисного стресу, а також зменшує вираженість гіпертрофії лівого шлуночка (ГЛШ) — маркера пошкодження серця, пов'язаного з підвищеним ризиком серцево-судинної захворюваності й смерті [17, 19].

ХЛОРТАЛІДОН: ЕФЕКТИВНІСТЬ ТІАЗИДОПОДІБНОГО ДІУРЕТИКА, ДОВЕДЕНА ЧАСОМ

Виражена антигіпертензивна ефективність хлорталідону підтверджена численними рандомізованими клінічними дослідженнями, починаючи з досліджень щодо підбору доз і закінчуючи порівняльними дослідженнями з плацебо та іншими антигіпертензивними препаратами.

У дослідженні В. J. Materson et al. [20] було показано, що хлорталідон дає дозозалежний ефект щодо зниження рівня

артеріального тиску. Препарат призначався в добових дозах 12,5; 25, 50 і 75 мг і порівнювався з плацебо в 100 пацієнтів з АГ. Результати дослідження продемонстрували, що величина зниження систолічного артеріального тиску (САТ) на дозах 25, 50 і 75 мг вірогідно не відрізнялася, але була більшою, ніж у групі плацебо і на дозі 12,5 мг. У той же час більш виражене зниження концентрації калію в сироватці крові при лікуванні хлорталідонем спостерігалось на дозах 50 і 75 мг, а на дозах 12,5 і 25 мг ефект гіпокаліємії був порівнянним і не відрізнявся від плацебо.

Отже, доза 25 мг хлорталідону ефективна без збільшення ризику появи гіпокаліємії і забезпечує найкраще співвідношення ефективності й безпеки при лікуванні АГ.

У дослідженні HDFP, проведеному в 14 клінічних центрах США, з включенням 10 940 хворих з раніше нелікованою АГ віком від 30 до 69 років і вихідним рівнем діастолічного АТ (ДАТ) понад 90 мм рт.ст., було встановлено, що постійна медикаментозна фармакотерапія хлорталідонем забезпечує зменшення загальної смертності пацієнтів, які страждають від даної патології. Пацієнтів рандомізували в групу регулярного прийому антигіпертензивних препаратів (група 1) і групу звичайного лікування (група 2). Пацієнтам із групи 1 на першому етапі призначали хлорталідон у дозі 25–100 мг/добу і/або триамтерен 50–300 мг/добу або спіронолактон 25–100 мг/добу. Пацієнти з групи 2 отримували антигіпертензивну терапію на розсуд лікаря.

Усупереч вихідним уявленням про те, що постійний прийом антигіпертензивних препаратів, особливо тих, що дають діуретичний ефект, буде погано переноситися хворими, понад 80 % пацієнтів, рандомізованих до безперервної антигіпертензивної терапії, виявилися прихильними до неї, і в понад 75 % з них був досягнутий цільовий ДАТ [22]. Більше того, було встановлено, що постійна антигіпертензивна терапія з використанням хлорталідону дозволяє домогтися значного зниження загальної смертності порівняно з тими, хто отримував антигіпертензивну терапію епізодично [23, 24]. Так, п'ятирічна смертність зменшилася на 17 % в основній групі порівняно з контрольною — 6,4 і 7,7 % відповідно [24]. Прогностичні переваги постійної антигіпертензивної терапії пояснювалися в першу чергу зниженням артеріального тиску: різниця в зниженні ДАТ становила 6,3 мм рт.ст. у перший рік спостереження і 4,9 мм рт.ст. на п'ятий рік спостереження [24]. Отже, програма HDFP виявила безсумнівні переваги регулярної антигіпертензивної терапії на основі хлорталідону.

У подвійному сліпому рандомізованому плацебо-контрольованому дослідженні TOMHS за участю 902 хворих з АГ і ДАТ менше за 100 мм рт.ст. порівнювалися ефективність і безпека 5 антигіпертензивних препаратів — амлодипіну в дозі 5–10 мг/добу (n = 131), хлорталідону в дозі 15 мг/добу (n = 136), ацебутололу в дозі 400 мг/добу (n = 132), доксазозину в дозі 1 мг/добу (n = 134), еналаприлу в дозі 5 мг/добу (n = 135) або плацебо (n = 234) [25]. Через 4,4 року спостереження було виявлено більш виражене зниження САТ у групі хлорталідону. Також виявлено, що хлорталідон знижує масу міокарда лівого шлуночка більш значуще порівняно з іншими антигіпертензивними препаратами [25].

Великим дослідженням, що довело переваги хлорталідону, стало рандомізоване контрольоване подвійне сліпе дослідження ALLHAT, присвячене вивченню впливу різних типів антигіпертензивного лікування на захворюваність і смертність пацієнтів з АГ [21]. У дослідженні взяли участь понад 42 000 пацієнтів з АГ і серцево-судинними захворюваннями або

факторами ризику їх розвитку. Ефективність хлорталідону порівнювали з амлодипіном, лізиноприлом і доксазозинем. Період спостереження становив 4,8 року.

Результати дослідження показали, що хлорталідон у дозі 12,5–25 мг/добу не поступається інгібітору АПФ лізиноприлу й антагоністу кальцію амлодипіну щодо впливу на комбіновану первинну кінцеву точку — серцево-судинну смерть і нефатальний інфаркт міокарда. При оцінці вторинних кінцевих точок хлорталідон перевершив інгібітор АПФ і антагоніст кальцію: було зареєстровано зниження ризику розвитку хронічної серцевої недостатності на 19 і 38 % відповідно, зниження ризику розвитку інсульту на 15 % порівняно з лізиноприлом і серцево-судинних ускладнень — на 10 %.

Отже, хлорталідон має величезну доказову базу, що свідчить про високу антигіпертензивну ефективність препарату, а також про його здатність запобігати несприятливим серцево-судинним подіям. Це визначається сприятливими фармакокінетичними властивостями препарату, що забезпечує тривалість його дії до 72 годин, що, у свою чергу, запобігає підвищенню артеріального тиску в нічний час доби.

ВИБІР ТІАЗИДНОГО/ТІАЗИДОПОДІБНОГО ДІУРЕТИКА: ХЛОРТАЛІДОН ПОРІВНЯНО З ГІДРОХЛОРТІАЗИДОМ

Більшість посібників розглядають тіазидні й тіазидоподібні діуретики як антигіпертензивне лікування першої лінії при монотерапії та у складі комбінованої терапії [7, 8, 14, 15]. У більшості з них вказані два діуретики, рекомендовані для лікування АГ, — гідрохлортиазид і хлорталідон. Який же з них кращий?

На сьогодні число досліджень, які підтверджують корисність початкової терапії АГ саме ГХТ, дуже обмежене, тоді як хлорталідон — рекомендований тіазидоподібний діуретик, що вивчався в клінічних дослідженнях і продемонстрував сприятливий вплив на серцево-судинні наслідки й прогноз. Обидва препарати належать до групи сульфонамідних тіазидних/тіазидоподібних діуретиків, однак через структурні особливості іншої частини молекули хлорталідон і ГХТ по-різному впливають на пригнічення ізоферменту карбоангідрازی, що визначає відмінності у впливі препаратів на механізми розвитку серцево-судинних захворювань, у тому числі на регуляцію рівня артеріального тиску [27].

Слід зазначити, що також є відмінності у фармакокінетичних характеристиках цих препаратів. У хлорталідону тривалий період напіввиведення — в середньому 50 год, у ГХТ — близько 6 год. Це пояснюється концентрацією хлорталідону в еритроцитах з подальшим його уповільненим вивільненням з еритроцитарного пулу, що не властиво ГХТ [18].

Огляди більшого числа досліджень показують, що щоденній дозі хлорталідону 25 мг еквівалентна доза ГХТ 50 мг [18]. М. Ernst et al. у рандомізованому клінічному дослідженні оцінювали ефективність цих доз за впливом на 24-годинний АТ [28]. Через 8 тижнів, за даними амбулаторного моніторингу, зниження середньодобового рівня САТ було більшим при прийомі 25 мг хлорталідону (–12,4 мм рт.ст.) проти 50 мг ГХТ (–7,4 мм рт.ст.), тобто різниця становила 5 мм рт.ст. Рівні САТ у нічний час також краще знижувалися при прийомі 25 мг хлорталідону (–13,5 мм рт.ст.) проти 50 мг ГХТ (–6,4 мм рт.ст.), тобто різниця була –7,1 мм рт.ст. Це підтверджує позицію, що хлорталідон викликає більш виражене й тривале зниження рівнів АТ, ніж ГХТ у низьких дозах, які найчастіше рекомендуються до клінічного застосування.

Для отримання більших доказів щодо еквівалентності різних доз тіазидних/тіазидоподібних діуретиків (ГХТ, хлорталідону, бендрофлуметіазиду) в пацієнтів з АГ Peterzan et al. був виконаний метааналіз, що включає 26 досліджень (n = 4683) [29]. Результати аналізу дозволили зробити висновок, що ГХТ є менш потужним препаратом, ніж хлорталідон, що підтверджувалося менш ефективним зниженням САТ при використанні порівнянних доз препаратів: розрахункова доза, яка б знизилася САТ на 10 мм рт.ст., становила 1,4; 8,6 і 26,4 мг для бендрофлуметіазиду, хлорталідону і ГХТ відповідно.

Антигіпертензивна ефективність хлорталідону, ГХТ та індапаміду порівнювалася в кохранівському огляді 2014 року, у який були включені 11 282 пацієнти з вихідним АТ не менше за 158/99 мм рт.ст. Низькі дози препаратів знижували САТ таким чином: хлорталідон (12,5 мг) — на 10,1 мм рт.ст., ГХТ (12,5 мг) — на 6,3 мм рт.ст., індапамід (1,25 мг) — на 7,4 мм рт.ст. Подвоєння доз привело до збільшення антигіпертензивного ефекту. Найпотужнішим гіпотензивним препаратом виявився хлорталідон. У дозі 25 мг він знижував САТ на 13,6 мм рт.ст., ГХТ (25 мг) — на 8,0 мм рт.ст., індапамід (2,5 мг) — на 11,9 мм рт.ст. [37].

Додаткові переконливі докази переваги антигіпертензивних можливостей хлорталідону були отримані в дослідженні Bakris et al., у якому 609 учасників з АГ 2-ї стадії були рандомізовані на прийом азилсартану медоксомілу й хлорталідону або комбінації азилсартану медоксомілу і ГХТ [30]. Усі пацієнти починали лікування з монотерапії азилсартану медоксомілом у дозі 40 мг, через 2 тижні в схему терапії додавали 12,5 мг/добу ГХТ або хлорталідону — цей період тривав протягом 4 тижнів, потім доза діуретика поступово збільшувалася до 25 мг протягом ще 4 тижнів, якщо пацієнтам не вдавалося досягти цільового АТ. Через 6 тижнів лікування зниження офісного САТ становило –35,1 проти –29,5 мм рт.ст., а зниження середнього добового САД — –25,7 і –19,9 мм рт.ст. для хлорталідону і ГХТ відповідно. Ці відмінності між хлорталідонем і ГХТ залишалися значущими і через 10 тижнів, незважаючи на збільшення дози кожного діуретика до 25 мг.

Крім того, було проведено низку рандомізованих клінічних досліджень із прямим порівнянням ефектів хлорталідону і ГХТ на серцево-судинні наслідки. Одним з таких досліджень є MRFIT [27], що являє собою ретроспективний когортний аналіз із середньою тривалістю контрольованого спостереження 6 років. У ньому взяли участь 12 866 чоловіків з високим ризиком розвитку серцево-судинних подій віком від 35 до 57 років [27]. Під час дослідження було встановлено, що лікування хлорталідонем асоціювалося з меншою частотою несприятливих серцево-судинних подій, більш низькими рівнями САТ, глюкози, калію, загального холестерину і холестерину ліпопротеїнів низької щільності порівняно з ГХТ. Важливо відзначити, що користь хлорталідону щодо впливу на серцево-судинні наслідки була врахована під час дослідження й привела до зміни протоколу з рекомендацією призначати хлорталідон як препарат вибору. До кінця дослідження смертність від ІХС у клініках, які перейшли на призначення хлорталідону замість ГХТ, знизилася на 28 %. Це свідчить про те, що хлорталідон може бути кращим варіантом лікування пацієнтів з АГ і високим ризиком серцево-судинних подій.

Ще один ретроспективний когортний аналіз результатів дослідження MRFIT порівняв вплив хлорталідону і ГХТ на електрокардіографічну динаміку гіпертрофії лівого шлуночка. Відмінності за ГЛШ між групами пацієнтів, які отримували активне лікування й стандартну терапію, були більш виражені в клініках, у яких переважалоючим препаратом був

хлорталідон, порівняно з клініками, де в основному використовували ГХТ [27]. На рівні окремих учасників індекс Соколова — Лайона і маса міокарда лівого шлуночка значно знизилася в пацієнтів, які отримували хлорталідон, порівняно з ГХТ через 48 і 84 місяці спостереження. Ці результати свідчать про те, що хлорталідон перевершує ГХТ у запобіганні несприятливим серцево-судинним подіям, і механізм реалізації цієї переваги може бути пов'язаний з впливом хлорталідону на ГЛШ. Результати зазначеного аналізу, пов'язані з впливом хлорталідону на динаміку ГЛШ при АГ, підтверджуються даними з уже згаданих досліджень HDFP і SHEP [27].

Систематичний огляд даних 9 рандомізованих досліджень, у яких одна група приймала ГХТ або хлорталідон, проведений Roush et al., показав, що хлорталідон знижує ризик серцевої недостатності на 23 %, а ризик усіх серцево-судинних ускладнень — на 21 %. З урахуванням поправки на вихідні рівні офісного САТ зниження ризику серцево-судинних подій становило 18 % [31].

Корисну додаткову інформацію про вплив різних тіазидних і тіазидоподібних діуретиків на прогноз хворих з АГ надали результати метааналізу Chen et al., що включив 19 рандомізованих контрольованих досліджень (112 113 пацієнтів: 56 802 — у групі діуретиків, 55 311 — у групі контролю) [32]. Під час дослідження було виявлено, що прийом хлорталідону проти групи контролю був пов'язаний зі зниженням ризику розвитку серцево-судинних ускладнень на 14 % і хронічної серцевої недостатності (ХСН) — на 38 %. При порівнянні хлорталідону з ГХТ відзначалася позитивна динаміка на користь першого, що виражалася в додатковому зниженні ризику серцево-судинних ускладнень на 22 %, ХСН — на 43 % і мозкового інсульту — на 18 %.

Отже, автори метааналізу виявили в хлорталідону більш виражений захисний ефект проти серцево-судинних і цереброваскулярних ускладнень. Отримані дані підтримують уявлення про додатковий вплив хлорталідону, що підсилює кардіопротекторну дію антигіпертензивного ефекту (у тому числі щодо серцевої недостатності), відсутню в тіазидних діуретиків, таких як ГХТ. Це, у свою чергу, узгоджується з рекомендаціями з керівництва NICE з лікування АГ, згідно з якими особам з АГ і серцевою недостатністю або підвищеним ризиком серцевої недостатності слід використовувати тіазидоподібні діуретики для початкової терапії АГ [15].

ХЛОРТАЛІДОН — РЕКОМЕНДОВАНИЙ АНТИГІПЕРТЕНЗИВНИЙ ПРЕПАРАТ ПРИ РЕЗИСТЕНТНІЙ АРТЕРІАЛЬНІЙ ГІПЕРТЕНЗІЇ

АГ вважається резистентною, коли не вдається досягти зниження офісних показників САТ або ДАТ до < 140 і/або < 90 мм рт.ст. відповідно на тлі застосування рекомендованої тактики лікування, при цьому неадекватно контрольований АТ підтверджено за допомогою добового або домашнього моніторингу АТ у пацієнтів з підтвердженою прихильністю до проведеної терапії. Згідно з рекомендаціями Європейського товариства кардіологів/Європейського товариства з артеріальної гіпертензії [8,] тактика лікування повинна включати адекватні заходи щодо модифікації способу життя й застосування оптимальних або максимально переносимих доз трьох або більше препаратів, які перш за все повинні включати тіазидні/тіазидоподібні діуретики тривалої дії (хлорталідон), зазвичай іАПФ або БРА і БКК.

У рекомендаціях Американської асоціації кардіологів [9] з лікування резистентної АГ перевага надається хлорталідону,

що пояснюється його сприятливим впливом на прогноз АГ і більш високою ефективністю порівняно з гідрохлортіазидом.

ВИСНОВКИ

➔ АГ — значно поширене захворювання серцево-судинної системи, що вимагає тривалої, довічної фармакотерапії. Препаратами першого ряду в лікуванні АГ є тiazидоподібні діуретики, що обумовлено їх вираженою антигіпертензивною ефективністю, а також здатністю знижувати несприятливі серцево-судинні події. Застосування тiazидоподібних діуретиків рекомендується Європейським товариством кардіологів, Американською асоціацією кардіологів і британськими рекомендаціями NICE як при неускладненій артеріальній гіпертензії як стартова монотерапія, так і при ускладненій АГ у комбінації з іншими антигіпертензивними препаратами — інгібіторами АПФ, антагоністами рецепторів альдостерону і БКК.

➔ Серед усіх тiazидоподібних діуретиків відзначається зростаючий інтерес до хлорталідону. Хлорталідон справляє тривалий (до 72 годин) модулюючий вплив на рівень артеріального тиску, у тому числі на рівень нічного АТ, що сприяє зниженню ризику серцево-судинних подій більшою мірою, ніж вплив тільки на денний показник. Крім діуретичної та антигіпертензивної дії, хлорталідон має плейотропну активність, що виявляється в зниженні маси міокарда лівого шлуночка, пригніченні агрегації тромбоцитів, зменшенні альбумінурії, стимулюванні ангиогенезу, покращанні функції ендотелію та оксидативного статусу.

➔ Численними рандомізованими дослідженнями підтверджується ефективність застосування хлорталідону для лікування АГ. Також продемонстровані можливості хлорталідону знижувати ризики мозкового інсульту, інфаркту міокарда, хронічної серцевої недостатності, загальної смерті й смерті від серцево-судинних ускладнень.

➔ Хлорталідон перевершує ГХТ не тільки за впливом на рівень АТ, але й за можливістю контролювати серцево-судинні ризики, що може пояснюватися потужним антигіпертензивним і сприятливими плейотропними ефектами хлорталідону.

➔ У рекомендаціях Американської асоціації кардіологів з лікування резистентної АГ перевага надається хлорталідону, що пояснюється його сприятливим впливом на прогноз АГ і більш високою ефективністю порівняно з гідрохлортіазидом. ■

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Преображенский Д.В., Сидоренко Б.А., Шатунова И.М., Стеценко Т.М., Скавронская Т.В. Тiazидные и тiazидоподобные диуретики как краеугольный камень современной антигипертензивной терапии. *Российский кардиологический журнал*. 2004. № 4.
2. Vasan R.S., Beiser A., Seshadri S. et al. Residual lifetime risk for developing hypertension in middle-aged women and men: the Framingham Heart Study. *JAMA*. 2002. 287. 1003-10.
3. Law M.R., Wald N.J., Morris J.K., Jordan R.E. Value of low dose combination treatment with blood pressure lowering drugs: analysis of 354 randomised trials. *BMJ*. 2003. 326. 1427-3412.
4. Остроумова О.Д., Копченко И.И. Выбор антигипертензивного препарата для лечения артериальной гипертензии. *Ремедиум*. 23.10.2014.
5. Tamargo J., Segura J., Ruilope L.M. Diuretics in the treatment of hypertension. Part I: thiazide and thiazide-like diuretics. *Expert Opin. Pharmacother*. 2014. 15(4). 527-47.
6. Williams B., Mancia G., Spiering W. et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur. Heart J*. 2018. 39(33). 3021-3104.
7. Arterial hypertension in adults. *Clinical guidelines 2020. Russian Journal of Cardiology*. 2020. 25(3). 3786.
8. Whelton P.K., Carey R.M., Aonow W.S. et al., 2017. ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Hypertension*. 2018. 71(6). e13-115.
9. Psaty B., Smith N.L., Siscovick D.S. et al. Health outcomes associated with anti-hypertensive therapies used as first-line agents. *An systematic review and meta-analysis. JAMA*. 1997. 277. 739-745.
10. SHEP Cooperative Research Study Group. Prevention of stroke by antihypertensive drug treatment in older persons with isolated systolic hypertension. *JAMA*. 1991. 265. 3255-64.
11. Grossman E., Verdecchia P., Shmiss A. et al. Diuretic treatment of hypertension. *Diabet. Care*. 2011. Vol. 34 (Suppl. 2). P. 313-319.
12. Chalmers J., MacMahon S., Anderson C. et al. *Clinical's manual on blood pressure and stroke prevention*. London. 1997.
13. Остроумова О.Д., Фомина В.М. Диуретики в снижении сердечно-сосудистого риска у больных с артериальной гипертензией — фокус на хлорталидон. *РМЖ*. 2015. № 15. С. 877-881.
14. Радченко А.Д. Диуретики в лечении артериальной гипертензии: так ли они пло-

хи и все ли они одинаковы? Часть 1. *Новости медицины и фармации*. 2016. 10(584).

15. NICE. Hypertension. *Clinical Guidance 127*. guidance.nice.org.uk/CG127. Accessed May 3, 2013.

16. Инструкция по применению препарата хлорталидон. <http://www.rusmedserv.com/lekarstva/komponent/chlortalidone.html>.

17. Эффективная антигипертензивная терапия: в центре внимания хлорталидон. *Medicine Review (кардиология)*. 2017. № 2(45).

18. Carter B.L., Ernst M.E., Cohen J.D. Hydrochlorothiazide versus chlorthalidone: evidence supporting their interchangeability. *Hypertension*. 2004. 43. 4-9.

19. Roush G.C., Buddharaju V., Ernst M.E., Holford T.R. Chlorthalidone: mechanisms of action and effect on cardiovascular events. *Curr. Hypertens. Rep*. 2013. 15(5). 514-21.

20. Materson B.J., Oster J.R., Michael U.F. et al. Dose response to chlorthalidone in patients with mild hypertension, efficacy of a lower dose. *Clin. Pharmacol. Ther*. 1978. 24. 192-8.

21. ALLHAT Collaborative Research Group. Major cardiovascular events in hypertensive patients randomized to doxazosin vs chlorthalidone: the antihypertensive and lipid-lowering treatment to prevent heart attack trial (ALLHAT). *ALLHAT Collaborative Research Group. JAMA*. 2000. 283(15). 1967-75.

22. Aylor J. The hypertension detection and follow-up program: a progress report. *Circ. Res*. 1977. Vol. 4(5). P. 106-109.

23. Hypertension Detection and Follow-up Program Cooperative Group Five-year findings of the hypertension detection and follow-up program. II. Mortality by race-sex and age. *Hypertension Detection and Follow-up Program Cooperative Group. JAMA*. 1979. Vol. 242 (23). P. 2572-2577.

24. Hypertension Detection and Follow-up Program Cooperative Group. Five-year findings of the hypertension detection and follow-up program. I. Reduction in mortality of persons with high blood pressure, including mild hypertension. *JAMA*. 1979. Vol. 242(23). P. 2562-2571.

25. Neaton J.D., Grimm R.H. Jr, Prineas R.J. et al. Treatment of mild hypertension study: Final results: Treatment of Mild Hypertension Study Research Group. *JAMA*. 1993. Vol. 270. P. 713-724.

26. Ernst M.E., Neaton J.D., Grim R.H. et al. For the MRFIT Research Group. Long-term effects of chlorthalidone vs hydrochlorothiazide on electrocardiographic left ventricular hypertrophy in the multiple risk factor interventional trial. *Hypertension*. 2011. Vol. 57. P. 689-694.

27. Kurtz T.W. Chlorthalidone: don't call it "thiazide-like" anymore. *Hypertension*. 2010. 56. 335-7.

28. Ernst M., Carter B., Goerd C. Comparative antihypertensive effects of hydrochlorothiazide and chlorthalidone on ambulatory and office blood pressure. *Hypertension*. 2006. 47. 352-8.

29. Peterzan M.A., Hardy R., Chaturvedi N., Hughes A.D. Metaanalysis of dose-response relationships for hydrochlorothiazide, chlorthalidone, and bendroflumethiazide on blood pressure, serum potassium, and urate. *Hypertension*. 2012. 59. 1104-9.

30. Bakris G., Sica D., White W.B. et al. Antihypertensive efficacy of hydrochlorothiazide vs chlorthalidone combined with azilsartan medoxomil. *Am. J. Med*. 2012. Vol. 125. P. 1229e1-1229.e10.

31. Roush G.C., Holford T.R., Guddati A.K. Chlorthalidone compared with hydrochlorothiazide in reducing cardiovascular events: systematic review and network meta-analyses. *Hypertension*. 2012. 59. 1110-7.

32. Chen P., Changai S., Zhao F., Wang D.W. Cardioprotective effect of thiazide-like diuretics: A meta-analysis. *Am. J. Hypertens*. 2015.

33. Savage P.J., Pressel S.L., Curb J.D. et al. Influence of longterm, low-dose, diuretic-based, antihypertensive therapy on glucose, lipid, uric acid, and potassium levels in older men and women with isolated systolic hypertension: The Systolic Hypertension in the Elderly Program. *SHEP Cooperative Research Group. Arch. Intern. Med*. 1998. 158. 741-51.

34. Ernst M.E., Neaton J.D., Grimm R.H. Jr. et al. Multiple Risk Factor Intervention Trial Research Group. Long-term effects of chlorthalidone versus hydrochlorothiazide on electrocardiographic left ventricular hypertrophy in the Multiple Risk Factor Intervention Trial. *Hypertension*. 2011. 58(6). 1001-7.

35. Woodman R., Brown C., Lockette W. Chlorthalidone decreases platelet aggregation and vascular permeability and promotes angiogenesis. *Hypertension*. 2010. 56(3). 463-70.

36. Roush G.C., Buddharaju V., Ernst M.E. Is chlorthalidone better than hydrochlorothiazide in reducing cardiovascular events in hypertensives? *Curr. Opin. Cardiol*. 2013. 28(4). 426-32.

37. Musini V.M., Nazer M., Bassett K., Wright J.M. Blood pressure lowering efficacy of monotherapy with thiazide diuretics for primary hypertension. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2014. 5. CD003824.

Підготувала Тетяна Чистик ■

НОВИНИ

НОВИНИ

НОВИНИ

НОВИНИ

НОВИНИ

КЛІНІЧНІ ХАРАКТЕРИСТИКИ ТА РЕЗУЛЬТАТИ ПРИ КОРОНАВІРУСНІЙ ХВОРОБІ 2019 РОКУ У ПАЦІЄНТІВ ІЗ АРТЕРІАЛЬНОЮ ГІПЕРТЕНЗІЄЮ ТА БЕЗ НЕЇ

Нова коронавірусна хвороба (COVID-19) за короткий час поширилася по всьому світу. Інформація про відмінності перебігу COVID-19 у пацієнтів із артеріальною гіпертензією та без неї обмежена. Для вивчення відмінностей між характеристиками та результатами у пацієнтів з COVID-19 з артеріальною гіпертензією та без неї були проаналізовані дані медичних записів і серцевих біомаркерів у 414 осіб. Загалом у 149 пацієнтів в анамнезі була артеріальна гіпертензія, тоді як 265 осіб не мали артеріальної гіпертензії, а групи були порівняними за даними клінічних характеристик і лабора-

торних результатів, а також ризиком комбінованих наслідків, включаючи госпіталізацію до відділення інтенсивної терапії, штучну вентиляцію легень або смерть.

РЕЗУЛЬТАТИ

При надходженні у 22,1 % пацієнтів у групі з артеріальною гіпертензією спостерігалось підвищення високочутливого тропоніну I (hs-TNI > 26 пг/мл), рівень якого був вищим порівняно з групою без артеріальної гіпертензії (6,4 %). Середній рівень NT-proBNP у пацієнтів з артеріальною гіпертензією (141,9 пг/мл) виявився вищим, ніж у пацієнтів без гіпер-

тензії (77,3 пг/мл). Рівень внутрішньолікарняної смерті виявився вищим у пацієнтів із артеріальною гіпертензією (ЧСС 2,57, 95% ДІ 1,46 — ~ 4,51). Однак вплив артеріальної гіпертензії на прогноз виявився незначущим після внесення поправок на вік і стать. Результати багатфакторної регресії Кокса підтвердили, що рівень NT-proBNP у найвищому тертілі (понад 75 % у пацієнтів з артеріальною гіпертензією) є незалежним фактором ризику внутрішньолікарняної смерті в усіх пацієнтів з COVID-19. Загалом артеріальна гіпертензія сама по собі не мала значущого впливу на прогноз у пацієн-

тів із COVID-19. У пацієнтів із COVID-19 з артеріальною гіпертензією та без неї рівень NT-proBNP може бути кращим предиктором прогнозу, ніж високочутливий тропонін I.

Yao Q., Ni J., Hu T.T., Cai Z.L., Zhao J.H., Xie Q.W., Liu C., Wu Q.Q. *Clinical characteristics and outcomes in coronavirus disease 2019 (COVID-19) patients with and without hypertension: a retrospective study. Rev. Cardiovasc. Med.* 2020 Dec 30. 21(4). 615-625. doi: 10.31083/j.rcm.2020.04.113. PMID: 33388007 ■

COVID-19: ЦИТОКІНОВИЙ ШТОРМ Й АНТИЦИТОКІНОВА ТЕРАПІЯ

БОНДАР М.В., ПИЛИПЕНКО М.М., ЛОСКУТОВ О.А.

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

ВСТУП

Переважає більшість пацієнтів з COVID-19 мають гарний прогноз, але зустрічаються пацієнти з тяжким клінічним перебігом і навіть такі, у яких це захворювання закінчується смертю (летальність від 1 до 10 %) [1].

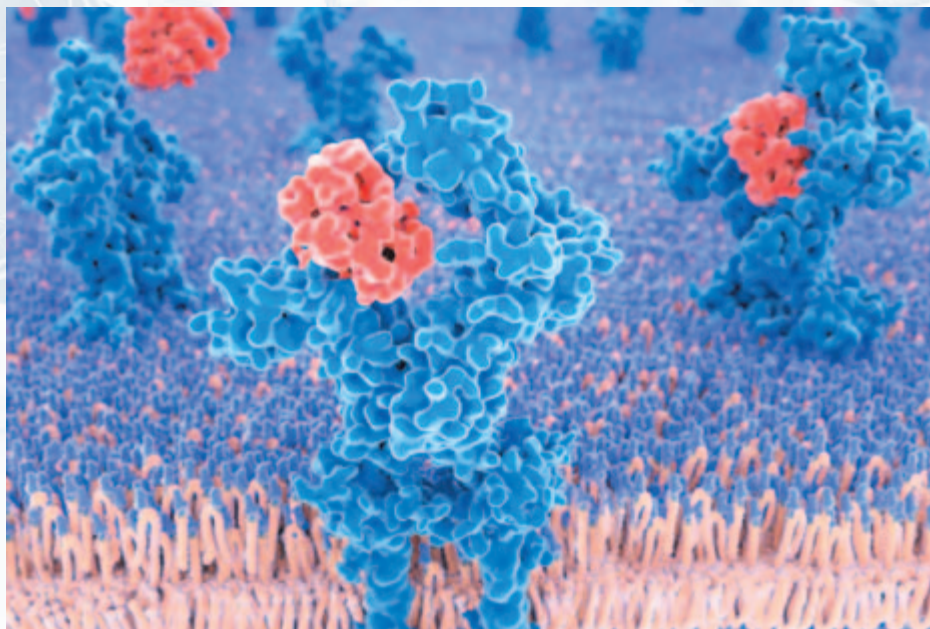
Більшість таких пацієнтів на початку захворювання не мають тяжких його проявів. Деякі із цих пацієнтів мали помірне підвищення температури, кашель і біль у м'язах. Стан цих пацієнтів погіршувався раптово під час розвитку захворювання або під час одужання. Швидко розвивались гострий респіраторний дистрес-синдром (ГРДС) і синдром поліорганної дисфункції (СПОД), які були причиною смерті найближчим часом [2].

Однією із причин ГРДС і СПОД у разі COVID-19 серед багатьох інших вважається надмірна продукція прозапальних цитокінів, так званий цитокіновий шторм. Це було встановлено клінічними дослідженнями. Тому ефективне пригнічення надмірної продукції прозапальних цитокінів вважається ефективним шляхом для попередження смертельно небезпечного ушкодження пацієнтів з COVID-19 і спасіння їх життя [3].

МЕХАНІЗМ РОЗВИТКУ І РОЛЬ ЦИТОКІНОВОГО ШТОРМУ В ПАТОГЕНЕЗІ COVID-19

Відомо, що цитокіни відіграють важливу роль в імунopatології вірусних інфекцій. Швидка і скоординована імунна відповідь є першою лінією оборони проти вірусної інфекції. Однак неадекватна надмірна імунна відповідь може бути причиною імунозумовленого пошкодження організму/органів людини [4].

За сучасними науковими уявленнями, інтервенція будь-якого патогенного чинника в організм, в тому числі і вірусної інфекції, супроводжується розвитком в організмі хворого системної запальної відповіді (СЗВ), дія якої спрямована на усунення наслідків впливу етіологічного чинника, що пошкоджує, на усунення патофізіологічних і патобіохімічних порушень, які виникли, на відновлення функцій органів, які постраждали, на одужання організму загалом. У разі адекватної СЗВ з часом настає одужання, а у разі неадекватного її перебігу з гіперпродукцією медіаторів запалення, з порушенням балансу між прозапальними і протизапальними медіаторами ця реакція організму може призвести до розвитку СПОД. СЗВ — це загальнобіологічна неспецифічна імунитологічна реакція організму людини у відповідь на дію ендогенного або екзогенного чинників, що пошкоджують. Клінічно і лабораторно неможливо відрізнити СЗВ, зумовлену системною інфекцією, онкопроцесом та іншими чинниками. Основними ланками СЗВ вважаються активовані клітини неспецифічного імунного захисту (нейтрофіли, гранулоцити, моноцити, макрофаги), ендотеліальні клітини, тромбоцити, лімфоцити, цитокіни, білки гострої фази запалення, система комплементу, молекули адгезії, продукти обміну арахідонової кислоти, монооксид азоту та інші. СЗВ організму розпочинається з активації ендотеліоцитів, тромбоцитів, клітин неспецифічного імунного захисту.



Клітини неспецифічного імунного захисту продукують прозапальні та протизапальні медіатори. До прозапальних медіаторів належать: фактор некрозу пухлини альфа (ФНП- α), інтерлейкін (IL)-1, -2, -6, -8, -15, компоненти комплекменту С3а, С5а, еластаза нейтрофілів, вільні кисневі радикали, фактор активації тромбоцитів, кініні, інтерферони, монооксид азоту (NO), гістамін, простагландини, лейкотрієни, адгезивні молекули, рецепторний білок макрофагів і моноцитів CD14, ренін, ангіотензин, ендотелін-1, фактори згортання крові, інгібітор-1 активатора плазміногену, вазоактивні нейропептиди, ядерний фактор транскрипції каппа В (NF- κ B), фосфоліпаза А2, тирозинкіназа та інші. До протизапальних медіаторів відносяться: інтерлейкін-1ra, -4, -10, -13, ФНП- β та інші. Концепція СЗВ проминула період односторонніх висновків і схем. На сьогодні виявлено понад 200 медіаторів запалення, ключовими з яких вважаються IL-6 і ФНП- α . З усіх цитокінів група інтерлейкінів має вирішальний вплив на метаболізм під час СЗВ, а основну регуляторну роль відіграє IL-6.

Інтерферони — це група низькомолекулярних глікопротеїнів, які продукуються макрофагами (Inf- α), фібробlastами (Inf- β), В-лімфоцитами і активованими Т-хелперами (Inf- γ) у разі вірусної інфекції, а також після контакту з мітогенами і сенсibiliзованими лімфоцитами після зв'язування їх зі специфічним вірусним антигеном — CD3. Активність Inf- γ в 10–300 разів вища за активність Inf- α та Inf- β . Інтерферони індують утворення в клітині інгібіторного білка, який гальмує трансляцію вірусної тРНК і розмноження вірусу в інших здорових клітинах. У випадку розвитку вірусного захворювання інтерферони, які утворюються, перешкоджають ураженню клітин вірусами інших типів (феномен інтерференції) [5].

В експерименті на культурі клітин було показано, що на ранніх стадіях розвитку COVID-19 спостерігається затримка продукції цитокінів епітеліальними клітинами дихальних шляхів, дендритними клітинами і макрофагами, що клінічно проявляється невираженими проявами вірусного запалення/інфекції на ранніх стадіях захворювання [6, 7].

Пізніше ці клітини секретують низькі рівні антивірусних факторів (інтерферонів) і високі рівні прозапальних цитокінів, таких як IL-1- β , IL-6, ФНП- α , і хемокинів — CCL-2, CCL-3, CCL-5 (активують хемотаксис макрофагів — вихід із судинного русла в тканини) [8, 9].

У разі COVID-19 вірусом інфікуються епітеліальні клітини дихальних шляхів, Т-хелпери-1, мононуклеарні макрофаги периферичної крові і дендритні клітини. Ці клітини інфікуються і починають продукувати прозапальні цитокіни і хемокини.

У разі COVID-19 інфекції плазмодендритні клітини (активовані В-лімфоцити), а не мононуклеарні макрофаги і дендритні клітини стимулюють продукцію високих рівнів інтерферонів. Продукція інтерферону- γ або інтерферону- α і - β є ключовим імунним захистом проти вірусної інфекції. На ранніх стадіях вірусної інфекції ключовою молекулою противірусного захисту є інтерферон- γ [10–13].

Потім різке підвищення цитокінів і хемокинів залучає в запальний процес багато запальних клітин, таких як нейтрофіли і моноцити, що призводить до надмірної інфільтрації цими клітинами легеневої тканини з розвитком легеневого ушкодження. Було також встановлено, що надмірна неконтрольована гіперпродукція прозапальних цитокінів і хемокинів відіграє значну роль в патогенезі SARS (тяжкого гострого респіраторного синдрому) і MERS (близькосхідного респіраторного синдрому). В експериментальних дослідженнях було встановлено, що надмірна прозапальна відповідь зумовлювала більше смертельних випадків у старих приматів, ніж концентрація вірусів в тканинах [14].

В експериментах було показано, що коронавірус з часом гальмує продукцію інтерферону- α і - β і залучає в запальний процес альвеолярні макрофаги (спеціалізовані моноцити, що мігрували в легені із периферичного кровотоку), які масивно інфільтрують легеневу тканину. Ці мононуклеарні макрофаги продукують прозапальні цитокіни — ФНП- α , IL-6, IL-1- β та індукують NO-синтазу, що обтяжує перебіг захворювання. У тяжких хворих з COVID-19 плазматичний рівень цитокінів і хемокинів був більш висо-

ким. Підвищення плазматичного рівня цитокінів і хемокинів з високим числом нейтрофілів і моноцитів в легеневій тканині і периферичній крові свідчить про те, що ці клітини відіграють суттєву роль у формуванні легеневої патології. Подібний феномен спостерігався при SARS-інфекції [15–17].

Крім цього, мононуклеарні макрофаги розпочинають продукувати хемоаттрактанти (хемокини), які розташовуються на поверхні цих моноцитів. Зниження концентрації цих мононуклеарних макрофагів і нейтралізація ФНП- α супроводжувались попередженням смертельних випадків серед піддослідних мишей з SARS- і COV-інфекцією. Крім цього, інтерферон- α і - β і продукти розпаду прозапальних цитокінів стимулюють апоптоз Т-лімфоцитів-хелперів, що перешкоджає звільненню організму від вірусів. У свою чергу, розмноження вірусів і збереження прозапальної відповіді стимулюють апоптоз альвеолярного епітелію й ендотеліальних клітин судин легень. Інтерферон- α , - β і - γ індукують інфільтрацію легень альвеолярними макрофагами, що може бути причиною апоптозу альвеолярних епітеліоцитів. Апоптоз альвеолярного епітелію та ендотеліоцитів судин альвеоло-капілярних мембран призводить до переміщення води в інтерстицій альвеоло-капілярної мембрани з розвитком її набряку і критичної гіпоксії всього організму. Таким чином, медіатори запалення відіграють ключову роль в патогенезі ГРДС, який виникає у разі SARS, MERS і COVID-19 і призводить до смерті пацієнтів. На сьогодні встановлено, що прозапальні цитокіни IL-6, IL-8, IL-1- β , гранулоцитарно-макрофагальний колоніестимулюючий фактор, реактивні кисневі радикали, а також хемокини, такі як CCL-2, CCL-5, γ -інтерферон-індукований протеїн-10 і CCL-3, відповідають за розвиток ГРДС. Прозапальний цитокіновий шторм викликає імунopatологічні зміни в легенях. У пацієнтів з COVID-19 були виявлені високий рівень IL-1- β , інтерферону- γ , γ -інтерферон-індукованого протеїну-10, моноцитарного хемоаттрактантного протеїну-1. Ці прозапальні цитокіни можуть активувати Т-лімфоцити-хелпери 1-го типу. Крім цього, ці клітини активуються також в результаті специфічного клітинного імунітету (після поглинання ними вірусного антигену). На відміну від SARS пацієнти з COVID-19 ще мають високий рівень Т-лімфоцитів-хелперів 2-го типу, які секретують протизапальні цитокіни IL-4 та IL-10. Плазматична концентрація IL-2R і IL-6 у пацієнтів з COVID-19 на пряму корелює з тяжкістю перебігу захворювання [18–20].

У пацієнтів, які перебували у відділеннях інтенсивної терапії (ВІТ), реєструвалися високі рівні гранулоцитарно-макрофагального колоніестимулюючого фактора, γ -інтерферон-індукованого протеїну-10, моноцитарного хемоаттрактантного протеїну-1, макрофагального прозапального протеїну-1 і ФНП- α . Встановлено, що цитокіновий шторм на пряму корелює з тяжкістю захворювання, прогресуванням ГРДС, поліорганною недостатністю, підвищенням печінкових і ниркових проб (може спостерігатись у пацієнтів без дихальної недостатності), високою смертністю. Таким чином, нова коронавірусна інфекція є причиною прозапального цитокінового шторму, який призводить до розвитку ГРДС і СПОД і є важливим фактором тяжкого перебігу COVID-19 і навіть смерті хворих. Тяжка

коронавірусна пневмонія у 67 % випадків супроводжується розвитком ГРДС, а в 71 % потребувала проведення штучної вентиляції легень (ШВЛ). Патологічні зміни при ГРДС проявляються ушкодженням легеневої та інтерстиційної тканини за рахунок інфільтрації неспецифічними запальними клітинами. Локальний надлишок цитокінів вважається фактором, який визначає патологічні зміни і клінічні прояви ГРДС [21, 22].

Таким чином, SARS і COVID-19 у деяких інфікованих пацієнтів індукує розвиток надлишкової і тривалої цитокінової і хемокінової відповіді, що отримало назву цитокінового шторму. Цитокіновий шторм є причиною розвитку ГРДС і СПОД, що призводить до порушення фізіологічних функцій і смерті. Ключовим моментом для успішного лікування пацієнтів з COVID-19 і зниження летальності може бути тимчасове застосування препаратів для контролю цитокінового шторму на ранніх стадіях захворювання за рахунок застосування імуномодуляторів і антагоністів цитокінів, що зменшують інфільтрацію легень альвеолярними (мононуклеарними) макрофагами.

Отже, запобігання виникненню й усунення гіперпродукції прозапальних цитокінів вважається основою патогенетичного лікування хворих з тяжким перебігом COVID-19.

ЛІКУВАЛЬНІ СТРАТЕГІЇ, СПРЯМОВАНІ НА ЗМЕНШЕННЯ ЦИТОКІНОВОГО ШТОРМУ: ПЕРСПЕКТИВИ Й ОБМЕЖЕННЯ

Застосування інтерферону- λ не дало покращення результатів порівняно з плацебо.

Кортикостероїдна терапія широко застосовувалась у 2003 році у хворих з коронавірусним SARS. Дослідники нерідко спостерігали, що відбувалося швидке покращення стану: знижувалась температура, зменшувалась інфільтрація легеневої тканини, покращувалась оксигенація, була тенденція до зниження летальності і ліжко-дня. Вторинне інфікування спостерігалось рідко [23]. Однак в подальшому дослідження показали, що застосування глюкокортикоїдної терапії у хворих з SARS-CoV-інфекцією давали вже не такі позитивні результати. Раннє лікування глюкокортикоїдами підвищувало плазматичну концентрацію вірусів у пацієнтів, які не знаходились у ВІТ, і, як результат, спостерігали погіршення перебігу захворювання [24].

Лікування глюкокортикоїдами пацієнтів з COVID-19 знову поставило перед клініцистами конкретні питання: час призначення, дози (особливо важливо для тяжких пацієнтів), імуносупресивна дія, підвищення концентрації вірусів в крові. Тому глюкокортикоїди головним чином використовуються у пацієнтів з цитокіновим штормом. Раннє застосування глюкокортикоїдів може знижувати частоту розвитку ГРДС і СПОД. Серед глюкокортикоїдів найбільша доказова база щодо ефективності при COVID-19 у дексаметазону [25].

Досліджений вплив застосування кортикостероїдів порівняно з плацебо на 28-добову летальність. На основі проведеного аналізу 7 рандомізованих клінічних досліджень, які включали 1703 вкрай тяжких хворих COVID-19 із 12 країн, із яких група плацебо становила 1025 хворих, а 678 хворих були розподілені на 3 дослідні групи, відповідно до різновиду глюкокортикоїдного препарату: дексаметазону, гідрокортизону, метилпреднізолону. Режими призначення глюкокортикоїдних препаратів у деяких випадках суттєво відрізнялися між собою. Так, дексаметазон застосовували за такими схемами:

➔ 20 мг на добу в/в протягом 5 днів, потім 10 мг на добу протягом 5 днів (DEXA — COVID-19, CoDex);

➔ 6 мг/день перорально або в/в (Recovery).

Гідрокортизон застосовували:

➔ 200 мг/добу в/в у вигляді безперервної інфузії протягом 8–14 днів (4–7 днів), потім 100 мг/добу протягом 2–4 днів, 50 мг протягом 2–3 днів (CAPE COVID);

➔ 200 мг/добу в/в у вигляді безперервної інфузії або 50 мг в/в болюсно протягом більше 7 днів (COVID Steroid);

➔ 50 мг 4 рази на добу в/в протягом 7 днів (REMAP-CAP).

Метилпреднізолон застосовували по 40 мг кожні 12 год протягом 5 днів та більше (Steroid-SARI).

У разі застосування дексаметазону із 1282 пацієнтів померло 527 — летальність 41,1 %, у разі застосування гідрокортизону із 374 пацієнтів померло 94 — летальність 25,1 %, у разі застосування метилпреднізолону із 47 пацієнтів (одне дослідження) померло 26 — летальність 55,3 %. Був зроблений висновок, що застосування глюкокортикоїдів супроводжується зниженням 28-денної летальності порівняно з групою плацебо.

Серйозні побічні ефекти зареєстровані у 64 із 354 пацієнтів, які отримували кортикостероїди, і у 80 із 342 пацієнтів групи плацебо, відповідно 18,1 і 23,4 %. У разі застосування метилпреднізолону серед ускладнень спостерігали вторинні бактеріальні інфекції, баротравму, тяжку гіперглікемію, гастроінтестинальну кровотечу, яка потребувала гемотрансфузії, сповільнення одужання. У випадках застосування гідрокортизону реєстрували повторні епізоди септичного шоку, інвазії грибкової інфекції, клінічно значимі інтестинальні кровотечі, анафілаксію. У разі застосування дексаметазону були зафіксовані побічні ефекти: серцеві аритмії, вторинні інфекції, необхідність у використанні інсуліну, тромбоемболія легеневої артерії.

У Великій Британії в дослідженні REACT у 6425 пацієнтів з COVID-19 застосовували дексаметазон у дозі 6 мг/добу. Спостерігали зниження летальності у пацієнтів за середньою тяжкістю перебігу в середньому на 2,8 % (22,9 проти 25,7 % у групі плацебо). Найбільше зниження летальності зафіксовано у пацієнтів, які перебували на інвазивній ШВЛ, — 29,3 проти 41,4 % у групі плацебо [26].

В іншому дослідженні було продемонстровано, що застосування дексаметазону статистично вірогідно знижує тривалість ШВЛ [27].

У пацієнтів в критичному стані з COVID-19 і ГРДС застосування низьких доз гідрокортизону порівняно з плацебо не супроводжувалось суттєвим зниженням летальності і тривалості респіраторної підтримки. Пацієнти отримували гідрокортизон в дозі 200 мг/добу у вигляді безперервної в/в інфузії протягом 7 днів, потім по 100 мг/добу протягом 4 днів і 50 мг/день протягом 3 днів, усього 14 днів. Якщо на 4-ту добу спостерігали покращення респіраторних показників і загального стану, то проводили скорочений курс глюкокортикоїдної терапії — 200 мг/добу протягом 4 днів, потім 100 мг/добу протягом 2 днів і 50 мг/добу протягом 2 днів, усього 8 днів [28].

Лікування фіксованими дозами гідрокортизону — 200 мг/добу в/в у вигляді подовженої інфузії або по 50 мг \times 4 рази/добу протягом 7 днів — покращує стан хворих на 21-й день [29–31].

Високі дози глюкокортикоїдів можуть подовжувати коронавірусну інфекцію за рахунок імуносупресії.

Таким чином, проблема застосування глюкокортикоїдів у разі COVID-19 залишається остаточно не вирішеною. На нашу думку, глюкокортикоїди повинні застосовуватись на самих ранніх етапах розвитку COVID-19 з метою попередження розвитку цитокінового шторму,

а на пізніх етапах на перший план виступає попередження й лікування коагулопатії і судинних тромбозів.

Антагоніст ІЛ-6. Найбільш дослідженим є лікувальний препарат Tocilizumab, і деякі автори рекомендують в дозі 400 мг в/в крапельно, попередньо розчинений в 100 мл фізіологічного розчину натрію хлориду. Препарат вводять протягом 1 години, а повторну дозу — через 12 год [32, 33].

Chloroquine (хлорохін) — може інгібувати продукцію і вивільнення ФНП- α і ІЛ-6, а також пригнічувати цитокіновий шторм. На початку пандемії хлорохін досить широко застосовували для лікування коронавірусної пневмонії (найчастіше в дозі 500 мг 2 рази на добу протягом 7 днів). Проте результати наступних досліджень показали відсутність лікувального ефекту від застосування гідроксихлорохіну у госпітальних пацієнтів з середнім і тяжким перебігом COVID-19 [34].

Було також встановлено, що високі дози гідроксихлорохіну не можуть бути рекомендовані пацієнтам з COVID-19, які перебувають в критичному стані, тому що дози гідроксихлорохіну — 600 мг \times 2 рази/добу протягом 10 днів (високі дози) і 450 мг \times 2 рази/добу першу добу і потім 450 мг \times 1 раз/добу протягом 4 днів (низькі дози) — виявились потенційно токсичними. Особливо небезпечними є випадки, коли цей препарат застосовується разом із азитроміцином та оселтамівіром. Автори вказують, що ці висновки не можуть бути поширені на пацієнтів з нетяжким перебігом COVID-19 [35].

У разі короткого терміну застосування гідроксихлорохіну він може подовжувати інтервал QT та викликати аритмію. Це особливо важливо для пацієнтів похилого віку з патологією серця і високим ризиком COVID-19, тому що в цій групі нерідко спостерігали летальні випадки. У пацієнтів, які отримували гідроксихлорохін, спостерігали лихоманку і респіраторні симптоми: тахіпное, тахікардію, гіпоксію, артеріальну гіпотензію. У одному з досліджень було продемонстровано, що на 13-й день померло 6 із 40 хворих, які отримували низькі дози, і 7 із 37 хворих, які отримували високі дози хлорохіну. У 2 пацієнтів групи високих доз препарату виникли шлуночкові тахікардії. Також померло 5 пацієнтів (60 %) групи високих доз, які мали патологію серця. Був зроблений висновок, що високі дози хлорохіну і гідроксихлорохіну, особливо в комбінації з азитроміцином і, можливо, оселтамівіром, супроводжуються підвищенням летальності у пацієнтів з COVID-19 [36].

Лікування гідроксихлорохіном порівняно з плацебо не викликає клінічного покращення стану хворих на 14-й день захворювання COVID-19. Тому не рекомендують застосовувати гідроксихлорохін для лікування госпіталізованих дорослих хворих на COVID-19 [37].

Ulinastatin — це препарат, що є природною протизапальною речовиною людського організму — неспецифічний мультимодальний інгібітор серинових протеаз, інгібує трипсин, плазмін, еластазу нейтрофілів, хімотрипсин та стабілізує лізосомальні ферменти і клітинні мембрани. Розглядається як потенціальна альтернатива глюкокортикоїдам. Ulinastatin значно знижує вираженість системної запальної реакції, захищає ендотелій судин шляхом пригнічення продукції прозапальних медіаторів. Його іноді використовують в клінічній практиці для лікування панкреатиту, гострої судинної недостатності, асептичного некрозу голівки стегнової кістки. Ulinastatin пригнічує продукцію ФНП- α , ІЛ-6, інтерферону- γ і підвищує продукцію протизапального цитокіну ІЛ-10, але не пригнічує іму-

нітет. Для попередження й лікування цитокінового шторму рекомендується використання високих доз вітаміну С і Ulinastatin в дозі від 600 тис. до 1 млн ОД за добу. З метою протекції ендотелію і попередження тромбування мікросудин показано застосування нефракціонованого гепарину. За умови концентрації продуктів деградації фібриногену вище 10 мкг/мл або D-димеру вище 5 мкг/мл нефракціонований гепарин призначається в дозах від 3 до 15 МО/кг/год [38]. За даними декількох досліджень, використання Ulinastatin виявилось ефективним для лікування ГРДС у разі COVID-19 [39]. Використання Ulinastatin у високих дозах виявилось безпечним і надавало позитивний ефект під час лікування хворих з COVID-19 [40].

По відношенню до в/в **імуноглобуліну** зроблений висновок про необхідність подальших досліджень ефективності для лікування COVID-19.

У формуванні цитокінового шторму у разі COVID-19 беруть участь ІЛ-1, ІЛ-1- β , ІЛ-18, ІЛ-33. Для лікування цитокінового шторму при сепсисі використовується **антагоніст ІЛ-1- β Anakinra**. Вважається, що для обґрунтування доцільності використання цього препарату для лікування COV-інфекції необхідно продовжити експериментальні і клінічні дослідження.

Доказів ефективності та безпечності використання **блокаторів ФНП- α** для лікування COVID-19 недостатньо, і ці препарати не рекомендують для рутинного використання.

Інтерферони пригнічують реплікацію вірусів, але водночас вони можуть ще й загострювати захворювання за рахунок мобілізації із судинного русла й активації мононуклеарних макрофагів, а також інших імунокомпетентних клітин. У результаті їх застосування може посилюватися інфільтрація легеневої тканини альвеолярними макрофагами. Слід зазначити, що на пізніх стадіях COVID-19 іноді рекомендують застосування **інгібіторів інтерферонів**.

Таким чином, проблема попередження виникнення і лікування цитокінового шторму у разі COV-інфекції залишається далеко не вирішеною. Той факт, що цитокіновий шторм розвивається не в усіх хворих з COVID-19, може вказувати на те, що цей компонент патогенезу може бути генетично детермінованим. Ключовим прозапальним фактором вважають ядерний фактор транскрипції каппа В — NF- κ B, який експресується в активованих В-клітинах (плазмощитах) і стимулює продукцію прозапальних цитокінів, таких як ФНП- α , ІЛ-1- β , ІЛ-6, що призводить до поширення запалення на інші клітини і, таким чином, сприяє загостренню процесу запалення. Існують медикаментозні препарати, що пригнічують NF- κ B і, таким чином, здійснюють протизапальну дію.

У зв'язку з цим нашу увагу привернули препарати куркуми (куркумін, теракурмін, теракурмін форте), які широко використовуються для зменшення запалення у випадках панкреатиту, цукрового діабету, остеоартриту, гіперметаболического синдрому, ожиріння та інших захворювань у вигляді харчових добавок. У другій половині 2020 року була опублікована перша стаття, присвячена результатам застосування куркуміну при COVID-19 у вигляді емульсії для місцевого застосування для попередження інфікування слизових оболонок коронавірусом. Харчова добавка куркумін в комбінації з вітаміном С і цинком здійснювала імуномодулюючу і захисну дію проти COVID-19 у багатьох пацієнтів, госпіталізованих з приводу коронавірусної інфекції в багатьох містах Індії. У цій статті куркумін розглядається як потенційно інгібіторний агент, що блокує взаємодію протеїну S коронаві-



рису з рецепторами ангіотензинконвертуючого гормону-2 — місця інфікування клітин людини, і змінює/модулює прозапальний ефект, який виникає в результаті активації ангіотензин-2-рецепторів 1-го типу, і, таким чином, редукує прояви респіраторного дистрес-синдрому у разі COVID-19 [41].

Механізм протизапальної дії куркуміну був визначений у багатьох експериментальних і клінічних дослідженнях. Так, було встановлено, що куркумін інгібує ліпополісахарид-індуковану експресію ІЛ-6 і ФНП- α в альвеолярних макрофагах. Більше того, інгібіторний ефект куркуміну був продемонстрований на такі прозапальні фактори, як ФНП- α , циклооксигеназа-2, ІЛ-6, у Нер G2-клітинах [42].

Куркумін редукує плазматичний рівень прозапальних цитокінів ІЛ-1- β , ІЛ-6, ФНП- α у шурів з аденін-індукованими хронічними захворюваннями нирок [43].

Було також встановлено, що харчова добавка куркумін знижує плазматичну концентрацію ФНП- α , ІЛ-6, моноцитарного хемотаксичного протеїну-1 при експериментальному цукровому діабеті [44].

Дослідження на людях підтвердили протизапальні властивості куркуміну. Лікування куркуміном значно покращувало ендотеліальну функцію, знижувало оксидативний стрес і концентрацію маркерів запалення ІЛ-6, ФНП- α , ендотеліну-1 у пацієнтів з цукровим діабетом II типу. У деяких дослідженнях було продемонстровано, що терапевтичний ефект куркуміну зумовлений протизапальною, антиоксидантною, імуномодулюючою дією, протівірсною, протибактеріальною, протигрибковою, а також протираковою дією. Деякі автори вказують на те, що цей препарат має потенціал проти інших злоякісних захворювань.

На сьогодні куркумін успішно використовують в програмах лікування різних захворювань, а саме:

- онкологічних — раку шкіри, підшлункової залози, молочної залози, колоректального раку, раку шийки матки, нирки, лейкемії;
- хронічних захворювань — серцевої недостатності, гіпертрофії серця, атеросклерозу, захворювань нирок, інфаркту міокарда, цукрового діабету, захворювань печінки, метаболічного синдрому; а також для покращення метаболізму ацетальдегіду, гепатопротекції;
- нейродегенеративних — хвороби Альцгеймера, хвороби Паркінсона, епілепсії;
- запальних захворювань — запалення кишечника, виразкової хвороби шлунка, алергії, артриту, ревматизму, виразкового коліту, панкреатиту;
- інших захворювань — остеопорозу, депресії, м'язової слабкості, псоріазу;
- вірусних захворювань — HIV, малярії.

Такий широкий спектр захворювань, при яких проявляє позитивний лікувальний ефект куркумін, зумовлений тим, що всі вищеперераховані захворювання супроводжуються розвитком в організмі хворих системної запальної відповіді з гіперпродукцією прозапальних цитокінів. Оскільки куркумін блокує ядерний фактор транскрипції каппа В (NF- κ B), він пригнічує продукцію прозапальних цитокінів ФНП- α , ІЛ-6, ІЛ-1- β , циклооксигенази-2, P β E2, його застосування супроводжується протизапальним ефектом.

Препарат куркумін, який має підвищену біодоступність, був синтезований в Японії під назвою «теракурмін». Управління з контролю якості харчових продуктів і лікувальних препаратів США (FDA) затвердило напрямки нових досліджень ефективності теракурміну в

США — це легке порушення когнітивних функцій, прогресуючі злоякісні захворювання, шизофренія.

Новий препарат теракурмін плюс з супервисокою біодоступністю був розроблений японською компанією THERAVELLES для Європи відповідно до вимог європейських регламентів [45].

Враховуючи вищевикладене, виглядає теоретично обґрунтованим і доцільним проведення клінічних досліджень ефективності препаратів куркуміну для попередження і лікування цитокінового шторму у випадках COVID-19.

ВИСНОВКИ

1. Цитокіновий шторм відіграє провідну роль в патогенезі тяжкого перебігу COVID-19, зокрема в ушкодженні легень.
2. Активізація ядерного фактора транскрипції каппа В (NF- κ B) та його експресія в активованих плазмочитах є ключовим фактором, що стимулює гіперпродукцію прозапальних цитокінів.
3. Застосування кортикостероїдів є найбільш перспективною та дієвою стратегією пригнічення надмірного виділення прозапальних цитокінів, воно ефективно саме при тяжкому перебігу COVID-19.
4. Ulinastatin може розглядатися як потенціально альтернатива глюкокортикоїдам.
5. Серед найбільш обнадійливих препаратів, що проходять завершальні фази передреєстраційних досліджень, можна виділити куркумін, інгібітор ядерного фактора транскрипції В імунокомпетентних клітин.

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

ІНСТРУКЦІЯ ДЛЯ МЕДИЧНОГО ЗАСТОСУВАННЯ ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ САГРАДА® (SAGRADA)

Діюча речовина: прасугрель; 1 таблетка містить прасугрелю 10 мг.

Фармакотерапевтична група. Антитромботичні препарати. Інгібітори агрегації тромбоцитів, за винятком гепарину. Прасугрель.

Код АТХ В01АС22.

Клінічні характеристики. Показання. Прасугрель в поєднанні з ацетилсаліциловою кислотою (АСК) показаний для запобігання атеротромботичним подіям у дорослих пацієнтів з гострим коронарним синдромом (тобто нестабільна стенокардія (НС), інфаркт міокарда без підйому сегмента ST (ІМ БП ST) або інфаркт міокарда з підйомом сегмента ST (ІМ ЗП ST), яким проводиться первинне або відстрочене черезшкірне коронарне втручання (ЧКВ). **Протипоказання.** Підвищена чутливість до діючої речовини або будь-якої з допоміжних речовин. Активна кровотеча. Інсульт або транзиторна ішемічна атака (ТІА) в анамнезі. Тяжка печінкова недостатність (клас С за Чайлд — П'ю). **Побічні реакції.** Кровотечі, анемія, тромбоцитопенія, гіперчутливість, включаючи ангіоневротичний набряк, висипання, екхімоз, гематурія та ін. **Заявник.** ТОВ «АРТЕРІУМ ЛТД». **Місцезнаходження заявника.** Україна, 01032, м. Київ, вул. Саксаганського, 139. **Виробник.** Лабораторіос Лесві, С.Л. **Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності.** Авда, де Барселона, 69, Сант Жоан Деспі, Барселона, 08970, Іспанія.

*Мається на увазі перший зареєстрований українським заявником прасугрель на ринку України.

Інформацію наведено в скороченому вигляді, повна інформація викладена в інструкції для медичного застосування лікарського засобу. Інформація виключно для медичних та фармацевтичних працівників. Для ви-

користання в професійній діяльності. Розповсюджується на спеціалізованих конференціях, семінарах, симпозиумах з медичної тематики. Дата останнього перегляду інформаційного матеріалу: 01.06.2021 р.

Р.П. UA/18352/01/01 від 30.09.2020 до 30.09.2025.

Література: 1. Prasugrel versus Clopidogrel in Patients with Acute Coronary Syndromes (TRITON-TIMI 38). The New England journal of medicine. 2007 November 15. Vol. 357. № 20 / Прасугрел проти клопидогрелю у пацієнтів із гострими коронарними синдромами (TRITON-TIMI 38). The New England journal of medicine. 2007 November 15. Vol. 357. № 20. 2. Ticagrelor or Prasugrel in Patients with Acute Coronary Syndromes. N. Engl. J. Med. 2019. Vol. 381. P. 1524-34. DOI: 10.1056/NEJMoa1908973 / Тикагрелор або прасугрел у пацієнтів із гострими коронарними синдромами. N. Engl. J. Med. 2019. Vol. 381. P. 1524-34. DOI: 10.1056/NEJMoa1908973. 3. Saini S.D., Schoenfeld P., Kaulback K., Dubinsky M.C. Effect of Medication Dosing Frequency on Adherence in Chronic Diseases. Am. J. Manag. Care. 2009 Jun 1. Vol. 15(6). P. e22-33 / Saini S.D., Schoenfeld P., Kaulback K., Dubinsky M.C. Вплив частоти дозування ліків на прихильність/комплаєнс при хронічних захворюваннях. Am. J. Manag. Care. 2009 Jun 1. Vol. 15(6). P. e22-33. 4. Larrieu-Ardilouze E., Guerin P., Christiaens L.-Ph. 0010: Adherence to antiplatelet after acute coronary syndrome. Archives of Cardiovascular Diseases Supplements. 2015. Vol. 7(2). P. 208 / Larrieu-Ardilouze E., Guerin P., Christiaens L.-Ph. 0010: Прихильність до антитромботичної терапії після гострого коронарного синдрому. Archives of Cardiovascular Diseases Supplements. 2015. Vol. 7(2). P. 208. ■

ЮНІСЕФ ДОСТАВИВ В УКРАЇНУ ЩЕ 705 600 ДОЗ ВАКЦИНИ AZSTRAZENECA ВІД COVID-19 В МЕЖАХ COVAX

3 червня в Україну прибула нова партія вакцини AstraZeneca від COVID-19. 705 600 доз доставив дитячий фонд ООН (ЮНІСЕФ) у рамках глобальної ініціативи COVAX.

Цю партію мають використати для вакцинації другою дозою осіб, які отримали перше щеплення вакцинами CoviShield/AstraZeneca та AstraZeneca-SKBio, зокрема медиків та інших працівників закладів охорони здоров'я, учасників Операції об'єднаних сил на Сході України, соціальних працівників, священнослужителів, співробітників МВС, СБУ, осіб віком понад 65 років. Також друге щеплення отримають особи, які вакцинувались залишковими дозами, громадські діячі.

«Усі, кого щепили першою дозою вакцини AstraZeneca, гарантовано отримають другу дозу цієї вакцини. Ми вдячні міжнародним партнерам за підтримку та співпрацю. Разом ми зможемо захистити якомога більше українців від коронавірусної хвороби», — зазначив міністр охорони здоров'я України Віктор Ляшко.

Це вже четверта поставка вакцин від COVID-19 в Україну в межах COVAX.

«Ми раді, що дедалі більше людей в Україні отримують захист від такої смертельно небезпечної інфекції, як COVID-19. Ми також вітаємо відкриття великих центрів вакцинації від COVID-19 у Києві, Львові й Одесі та сподіваємося, що це дасть змогу людям отримати щеплення швидко і безпечно. Вакцинація допомагає зберегти життя, уникнути госпіталізації та потреби у кисневій підтримці, а також на-

ближає час, коли ми всі зможемо повернутися до звичного життя. Щойно у вас з'явиться можливість отримати щеплення від COVID-19, будь ласка, скористайтеся нею», — сказала Лотта Сильвандер, голова представництва ЮНІСЕФ в Україні.

Разом з урядами США, ЄС, Великої Британії, Агентством США з міжнародного розвитку (USAID), Світовим банком та іншими донорами ЮНІСЕФ працює над тим, щоб якомога більше людей в Україні отримали захист від COVID-19. Поставки вакцин різних виробників в рамках COVAX продовжуються, і очікується, що до кінця 2021 року дозволять охопити щепленнями до 20 % населення України — 8 мільйонів осіб.

Від імені COVAX ЮНІСЕФ закуповує і постачає лише ті вакцини від COVID-19, що відповідають критеріям безпеки та ефективності ВООЗ. У рамках COVAX Україна отримує ці вакцини безоплатно.

Раніше в рамках COVAX Україна отримала 590 850 доз вакцини Pfizer-BioNTech та 367 200 доз вакцини AstraZeneca.

Ініціатива COVAX спрямована на забезпечення справедливого та рівноправного доступу до вакцин від COVID-19 для кожної країни світу. Роботу COVAX координують Глобальний альянс з вакцин та імунізації (GAVI), ВООЗ та Коаліція з питань інновацій для готовності до епідемій (CEPI), а ЮНІСЕФ взаємодіє з виробниками та партнерами щодо закупівель та логістики вакцин від COVID-19.

www.unicef.org ■



ВООЗ СХВАЛИЛА ВАКЦИНУ CORONAVAC ВІД SINOVAS ДЛЯ ЕКСТРЕНОГО ЗАСТОСУВАННЯ

1 червня 2021 року Всесвітня організація охорони здоров'я (ВООЗ) схвалила вакцину CoronaVac виробництва Sinovac Biotech для екстреного застосування.

Організація повідомила про це в прес-релізі, в якому підтвердила, що ця вакцина відповідає міжнародним стандартам безпеки, ефективності та якості.

ВООЗ рекомендує застосовувати дві дози CoronaVac з інтервалом від двох до чотирьох тижнів для дорослих віком від 18 років.

«Результати тестування ефективності вакцини показали, що вона запобігла симптоматичному захворюванню у 51 % вакцинованих та запобігла тяжкому перебігу COVID-19 та госпіталізації у 100 % досліджуваних», — йдеться в прес-релізі.

Для включення лікарських препаратів до списку ВООЗ для використання в надзвичайних ситуаціях вони проходять перевірку на відповідність стандартам якості, безпеки й ефективності. Внесення вакцини в цей список також є необхідною умовою постачання вакцин у межах ін-

струмента COVAX з виготовлення та справедливого розподілу протикоронавірусних вакцин у світі.

CoronaVac — це інактивована вакцина, яка містить у своєму складі неактивний, «вбитий» вірус. Організм реагує на нього та виробляє імунітет.

Sinovac Biotech — це китайська біофармацевтична фірма, яка розробляє вакцини проти ентеровірусу, універсального пандемічного грипу, японського енцефаліту та сказу у людей.

Вакцина CoronaVac випускається в однодозних флаконах. Температура зберігання вакцини +2 ... +8 °С, препарат не вимагає особливих умов холододового ланцюга.

В Україні щеплення вакциною CoronaVac розпочалося 14 квітня 2021 року. Країна законотрувала 1,9 млн доз цієї вакцини, з яких 1,7 млн вже отримала.

Дізнайтеся більше про вакцинацію від COVID-19 на сайті vaccination.covid19.gov.ua та за телефоном контакт-центру 0 800 60-20-19. ■

В УКРАЇНІ ЗАРЕЄСТРУВАЛИ ВАКЦИНУ ASTRAZENESA, ВИРОБЛЕНУ В ЄС

31 травня 2021 року Міністерство охорони здоров'я України зареєструвало вакцину проти COVID-19 AstraZeneca для екстреного медичного застосування. Це вакцина, розроблена Оксфордським університетом та британсько-шведською компанією AstraZeneca, яка виробляється в Італії і має торговельну назву AstraZeneca.

Вакцину AstraZeneca для екстреного застосування вже схвалила Всесвітня організація охорони здоров'я, також дозвіл на її використання дали Велика Британія, Європейський Союз (ЄС), Індія та Канада.

В Україні діє закон, який спрощує процедуру реєстрації вакцин від COVID-19 та скорочує її до п'яти днів.

Вже до кінця тижня в межах глобальної ініціативи COVAX до України прибуде 705 600 доз вакцини AstraZeneca. Вона буде призначена для проведення вакцинації другою дозою тих, в кого вже пройшов інтервал 12 тижнів після першого щеплення, зокрема, медиків і працівників закладів охорони здоров'я, учасників Операції об'єднаних сил на Сході України, соціальних працівників, священнослужителів, співробітників МВС, СБУ, людей віком 65+.

Також другу дозу вакцини гарантовано отримують люди, які вакцинувались залишковими дозами, або громадські діячі.

Нагадаємо, що в Україні вже щеплять вакциною AstraZeneca/Covishield, виготовленою індійським Інститутом сироватки крові, та вакциною AstraZeneca-SKBio, яка виробляється в Республіці Корея (SK Bioscience Co. Ltd). Усі вакцини AstraZeneca проти COVID-19 незалежно від країни виробництва є ідентичними за складом та технологіями виготовлення, не розглядаються як різні вакцини та є взаємозамінними.



Україна отримала інформацію від COVAX про постачання від 2,2 до 3,7 млн доз вакцин Oxford/AstraZeneca у I–II кварталі 2021 року, з яких понад 367 тис. доз вакцини південнокорейського виробництва прибули у травні. Крім того, що вакцину закуповують за державні кошти напряму у виробників. Перші 500 тис. доз вакцини AstraZeneca/Covishield доставили з Індії в лютому 2021 року.

ДОВІДКОВО

Вакцина Oxford/AstraZeneca — це вакцина на платформі вірусного вектора без здатності до реплікації. Для повної імунізації потрібні дві дози вакцини з інтервалом у 12 тижнів (рекомендації Національної технічної групи експертів з питань імунопрофілактики). Може зберігатися до шести місяців при температурі від +2 до +8 °С.

COVAX — це глобальна ініціатива, яка має на меті пришвидшити розробку та виробництво вакцин від COVID-19 і забезпечити рівний доступ до них усіх країн, незалежно від рівня доходу. COVAX постачає в країни тільки ті вакцини, які ВООЗ включила до реєстру засобів для використання в надзвичайних ситуаціях. Через глобальну ініціативу COVAX Україна може безоплатно або за зниженою ціною отримати вакцини для 8 млн людей. ■

БІОБЕЗПЕКА СТАНЕ ОДИМ ІЗ ГОЛОВНИХ НАПРЯМІВ ПІДГОТОВКИ ФАХІВЦІВ У ПРЕЗИДЕНТСЬКОМУ УНІВЕРСИТЕТІ

Сучасні загрози біологічного характеру, хронічні неінфекційні захворювання, старіння населення вимагають технологічних рішень, де медицина йде поруч з інженерією, а студенти стають конструкторами, дослідниками та винахідниками. Саме тому в новому університеті президента буде створений напрям підготовки фахівців із біобезпеки. Про це заявив міністр охорони здоров'я Віктор Ляшко на Всеукраїнському форумі «Україна 30. Освіта і наука».

«Так, наші плани амбітні, але вони реальні. Подібні науково-практичні центри успішно працюють у багатьох розвинених країнах світу, де університетські клініки стають професійною мрією для багатьох фахівців, а дослідницькі лабораторії стоять на захисті національної безпеки», — зазначив під час виступу на форумі Віктор Ляшко.

Щодо медичних спеціальностей, то підготовка в університеті здійснюватиметься за двома ключовими напрямками: біотехнології та науки про здоров'я.



Ресурсною базою для навчання й наукових розробок стануть:

- ➔ центр біотехнологій;
- ➔ університетська клініка;
- ➔ сучасна лабораторія.

Розробка імунобіологічних препаратів, діагностичних систем — це лише частина завдань, які будуть першочергово вирішуватися в університеті президента.

«Підготовка професіоналів у сфері біотехнологій і наук про здоров'я відбуватиметься не лише в аудиторії — ми створимо простір, у якому дійсно талановиті молоді фахівці зможуть на повну розкрити свій потенціал і дати життя своїм ідеям — випробувавши їх у лабораторії, у клініці та в умовах польових досліджень», — підсумував міністр. ■

КАБМІН ПРИЗНАЧИВ ДВОХ ЗАСТУПНИКІВ МІНІСТРА ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ

2 червня Кабінет Міністрів України призначив двох заступників міністра охорони здоров'я України Віктора Ляшка — Ігоря Кузіна та Петра Ємця.

Ігор Кузін призначений заступником міністра охорони здоров'я та головним державним санітарним лікарем України. За освітою — лікар-епідеміолог, магістр із громадського здоров'я, магістр зі спеціальності «Публічне управління та адміністрування», спеціалізація «організація та управління охороною здоров'я», «епі-

деміологія». До призначення займав посаду заступника генерального директора Центру громадського здоров'я, з грудня 2019 року до лютого 2021 року виконував обов'язки генерального директора центру.

Петро Ємець призначений заступником міністра охорони здоров'я. Раніше він обіймав посаду заступника директора Департаменту з фінансово-економічних питань, бухгалтерського обліку та фінансової звітності Міністерства охорони здоров'я. ■

У ВЕРХОВНІЙ РАДІ В ПЕРШОМУ ЧИТАННІ ПОГОДИЛИ ЗАКОНОПРОЄКТ ПРО ДЕРЖЗАКУПІВЛІ ЛІКІВ ДЛЯ ТЕРАПІЇ РІДКІСНИХ ХВОРОБ

Парламент перейшов до вирішення питання закупівель ліків за договорами керованого доступу, які мають суттєво знизити закупівельні ціни та розширити доступність препаратів для державних закупівель.

Повідомляється, що нардепи проголосували за законопроект «Про внесення зміни до розділу X «Прикінцеві та перехідні положення» Закону України «Про державні закупівлі» щодо забезпечення можливості закупівель лікарських засобів за договорами керованого доступу». Це рішення парламентарі підтримали 301 голосом.

Закон регулює державні закупівлі лікарських засобів для пацієнтів, які мають орфанні хвороби. Щойно запрацює процедура договорів керованого доступу (ДКД), ДП «Медзакупівлі України» зможе здійснювати придбання препаратів для таких осіб.

Згідно із документом, передбачено, що дія закону «Про державні закупівлі»

до 31 грудня 2023 року не поширюється на випадки, якщо предметом закупівлі є оригінальні (інноваційні) ліки, які підлягають закупівлі за ДКД.

У документі зазначено оприлюднення в електронній системі закупівель даних щодо міжнародних непатентованих назв (за наявності), торгової назви, форми випуску і дозування препарату, до якої укладено ДКД, а також про заявника, уповноваженого представника заявника (за наявності), терміну дії ДКД і щорічного звіту за підсумками моніторингу ДКД.

Також передбачається, що для визначення доцільності укладення ДКД слід здійснити державну оцінку медтехнологій щодо ліків, які можуть поставляти відповідно до такого договору.

Слід зазначити, що Кабмін за погодженням з Комітетом з питань здоров'я нації, меддопомоги і медстрахування буде затверджувати перелік ліків, які будуть закуповуватися за ДКД. ■

СУЧАСНИЙ ПОГЛЯД НА ПАТОФІЗІОЛОГІЧНІ АСПЕКТИ РОЗВИТКУ ХРОНІЧНОЇ СЕРЦЕВОЇ НЕДОСТАТНОСТІ НА ТЛІ ІШЕМІЧНОЇ ХВОРОБИ СЕРЦЯ

ГОДЛЕВСЬКА О.М., БІЛЬЧЕНКО О.В., САМБУРГ Я.Ю.

Харківська медична академія післядипломної освіти, м. Харків, Україна

У керівництві Європейського товариства кардіологів (ЄТК) із серцевої недостатності 2016 року був уведений термін «серцева недостатність із проміжною фракцією викиду» (ХСНпФВ) для позначення пацієнтів з серцевою недостатністю і незначно зниженою фракцією викиду (ФВ) 40–49 %. На сьогодні встановлено, що близько 20 % пацієнтів із серцевою недостатністю потрапляють у цю категорію.

Ще до введення терміна «хронічна серцева недостатність із проміжною фракцією викиду» як окремої категорії було поставлене питання про те, чи є серцева недостатність зі зниженою фракцією викиду (ХСНзнФВ) і збереженою ФВ (ХСНзбФВ) лівого шлуночка (ЛШ) двома абсолютно різними синдромами чи тільки двома кордонами одного й того ж спектра захворювань, або ж ХСНпФВ є закономірним проявом старіння і пов'язана з віком хворих, а також супутніми захворюваннями (1). Однозначно можна відзначити, що введення категорії ХСНпФВ підсилює контраст між ХСНзнФВ і ХСНзбФВ, бо з патогенетичної точки зору між ними існують помітні відмінності (2).

Важливим і значущим відкриттям було те, що відносно ішемічної етіології ХСНпФВ більше нагадує ХСНзнФВ. У пацієнтів із ХСНпФВ, як і з ХСНзнФВ, установлений більш високий відсоток ішемічної хвороби серця (ІХС) (65 %) й ідіопатичної дилатаційної кардіоміопатії (40 %), тоді як гіпертонічна хвороба серця та пороки серця є більш поширеними причинами виникнення ХСНзбФВ (57 %). У шведському реєстрі серцевої недостатності в структурі захворюваності частка ІХС становила 60 % для ХСНзнФВ, 61 % — для ХСНпФВ і 52 % — для ХСНзбФВ [3].

У довгостроковому реєстрі серцевої недостатності ЄТК [4] ішемічна етіологія встановлена у 48,6 % пацієнтів із ХСНзнФВ, 41,8 % — із ХСНпФВ і тільки у 23,7 % пацієнтів — із ХСНзбФВ. В аналізі дослідження TIME-CHF, у якому брали участь літні пацієнти із симптомами серцевої недостатності, частка ішемічної етіології становила 58,2; 56,5 і 31,3 % відповідно для ХСНзнФВ, ХСНпФВ і ХСНзбФВ [5]. Отже, з етіологічної точки зору пацієнти з ХСНпФВ більше схожі на таких із ХСНзнФВ, ніж із ХСНзбФВ.

Ішемічна хвороба серця визнана основним патогенетичним фактором при формуванні серцевої недостатності, підвищуючим ризик виникнення серцевої недостатності у 8 разів [6]. Так, зі збільшенням віку населення і дедалі більш ефективним лікуванням гострого коронарного синдрому, що призводить до меншого пошкодження міокарда і хронічного ремоделювання, ІХС справляє значущий вплив на формування серцевої недостатності та її підтипів. Це було підтверджено недавніми результатами, які вказують на зміну типів ХСН на тлі ІХС, постінфарктного кардіосклерозу, що більше впливає на ХСНпФВ і ХСНзбФВ порівняно зі ХСНзнФВ [6]. Проте на сьогодні фактичні дані включають поодинокі та вельми суперечливі дані про механізми формування і маркери прогресування ХСНпФВ на тлі ІХС [7–11], а також є невизначеними щодо ролі встановленої ІХС у виявленні ризику нових ішемічних подій залежно від змін ФВ у хворих із ХСНпФВ порівняно з ХСНзнФВ і ХСНзбФВ [9, 12, 13].

Доведено, що ІХС є одним із провідних чинників формування та прогресування діастолічних порушень ЛШ. Більше ніж у 90 % пацієнтів з ІХС різною мірою виявляється діастолічна дисфункція [14], в основі якої можуть лежати порушення активної релак-

сації та фібротичні процеси в міокарді, що виникають внаслідок прогресуючого атеросклеротичного кардіосклерозу або перенесеного гострого інфаркту міокарда (ГІМ). У зв'язку з чим актуальним є аналіз останніх даних про механізми формування міокардіального фіброзу ішемічного генезу та його роль у патогенезі серцевої недостатності.

Фіброз є підвищеним відкладенням колагену в тканині. Порушення суворо регульованого балансу між синтезом і деградацією колагену призводить до структурних та функціональних порушень серця. Фіброз порушує координацію хвилі збудження по тканині міокарда, що в подальшому впливає на скорочення міокарда в систолу і призводить до глибокого порушення як систолічної, так і діастолічної функції ЛШ [15]. Підвищене відкладення інтерстиціального колагену в перимізіальному просторі спочатку пов'язане із зміною якості міокарда, зокрема більш жорстким лівим шлуночком та появою діастолічної дисфункції. При цьому активне фіброзне ремоделювання інтерстицію серця викликає деградацію позаклітинного матриксу (ПМ), що приводить до розвитку дилатації ЛШ і систолічної дисфункції [16].

Ламінарна архітектура міокарда визначається складною мережею білків позаклітинного матриксу, що складаються в основному з фібрилярного колагену. За морфологічними характеристиками мережа міокардіальної матриці може бути розділена на три складові: епі-, пери- і ендомізій [17]. Заснована на колагені мережа міокарда не тільки служить каркасом для клітинних компонентів, а й важлива для передачі скорочувальної функції. Приблизно 85 % загального колагену міокарда відноситься до I типу, в основному він пов'язаний із товстими волокнами, які надають міцність тканині. Колаген III типу представлений 11 % загального білка колагену в серці, зазвичай утворює тонкі волокна та підтримує еластичність матричної мережі [18]. На додаток до колагенів позаклітинний матрикс серця також містить глікозаміноглікани, глікопротеїни та протеоглікани; значні запаси прихованих факторів росту і протеаз, активація яких після пошкодження міокарда викликає фіброзну відповідь. Серцевий інтерстицій містить кілька різних типів клітин, проте основну роль у патогенезі ХСН відіграють фібробласти. Так, серцеві фібробласти укладені в ендомізіальному інтерстиціальному матриксі,

який оточує кардіоміоцити, і являють собою найбільш поширені інтерстиціальні клітини в серці. Будучи переважаючими матрикс-продукуючими клітинами в міокарді [19], фібробласти мають ключове значення у збереженні цілісності матричної мережі. Через автокринну й паракринну регуляцію секретованих факторів, а також через пряму міжклітинну взаємодію вони формують тривимірну структуру серця. Підтримка тривимірної мережі серця за рахунок синтезу й деградації позаклітинного матриксу є однією з основних функцій серцевих фіброblastів [20].

Порушення ПМ у фіброзному серці може викликати систолічну дисфункцію через кілька різних механізмів. По-перше, втрата фібрилярного колагену порушує функцію скорочення кардіоміоцитів у певній зоні міокарда, що призводить до неузгодженого скорочення пучків кардіоміоцитів [21]. По-друге, взаємодії між ендомізіальними компонентами (ламелінін і колаген) та їх рецепторами відіграють важливу роль у гомеостазі кардіоміоцитів. По-третє, фіброз призводить до ковзаючого зміщення (прослизання) кардіоміоцитів, викликаючи зменшення кількості м'язових шарів стінки шлуночка, і подальшої дилатації лівого шлуночка [22]. Незалежно від патологічних механізмів, відповідальних за розвиток фіброзної відповіді, загибель кардіоміоцитів часто є вихідною подією, відповідальною за активацію фіброгенних сигналів у міокарді, що проявляється зниженням інотропної функції міокарда.

Значний внесок у формування фіброзу серця роблять міофібробласти. Міофібробласти — це фенотипово модульовані фібробласти, що накопичуються в місцях пошкодження й поєднують ультраструктурні та фенотипові характеристики клітин гладких м'язів. У спокої серцеві фібробласти не мають активаційних міжклітинних і клітинно-матричних контактів [23] і не секретують значну кількість матриксних білків [24]. Після пошкодження міокарда, зміни в матриксному середовищі індуція та вивільнення факторів росту, цитокінів і посилення механічного стресу динамічно модулюють фенотип фіброblastів. Незалежно від етіології фіброзу трансдиференціювання міофіброblastів є відмінною рисою серцевої фіброзної відповіді. Для трансдиференціювання міофіброblastів у пошкоджену серці необхідно кілька ключових факторів.

По-перше, активація трансформуючого ростового фактора бета (TGF-β) до інтерстицію серця, що сприяє транскрипції гладком'язового α-актину (α-SMA) у фіброblastах [25]. По-друге, зміни у складі та механічних властивостях позаклітинного матриксу полегшують трансдиференціювання міофіброblastів, змінюючи відповіді на механічне напруження або модулюючи передачу сигналів факторів зростання. Індуція білків спеціалізованого матриксу (таких як фібронектин ED-A), підвищене відкладення нефібрилярних колагенів (таких як колаген VI) і включення матрицелюлярних білків у серцевий матрикс (таких як потужний активатор TGF-β тромбоспондин-1) беруть участь у диференціюванні α-SMA-позитивних міофіброblastів у пошкоджену серці. По-третє, експресія рецепторів клітинної поверхні (таких як інтегрини і синдекани) може бути важлива для трансдукції сигналів, опосередкованих фактором росту у фіброblastах серця, що ведуть до трансдиференціювання міофіброblastів. Механочутлива або індукована цитокінами активація інтегринів клітинної поверхні [26] і синдеканів [27] може посилювати передачу сигналів фактора росту, призводячи до трансдиференціювання міофіброblastів і сприяючи фіброзному ремоделюванню серця. Нарешті, механічний стрес безпосередньо стимулює синтез мРНК α-SMA у фіброblastах за допомогою передачі сигналів Rho/Rho-кінази [28], але може бути недостатнім для запуску трансдиференціювання міофіброblastів за відсутності TGF-β.

Участь ендотеліальної системи у фіброзі серця, зокрема дія ендотеліальних клітин, підтверджується частим поєднанням фіброзних і ангіогенних станів, що призводять до виникнення периваскулярного фіброзу. Ендотеліальні клітини ендокарда й ендотеліальні клітини внутрішньоміокардіальних капілярів регулюють скорочувальний стан кардіоміоцитів за допомогою автокринної та паракринної передачі сигналів за участю оксиду азоту (NO) і ендотеліну-1 (ET-1).

Ендотеліальні клітини сприяють фіброзному ремоделюванню серця за допомогою трьох різних механізмів. Перший механізм — шлях експресії профіброзних медіаторів, таких як TGF-β1, FGFs або ендотелінін-1, виділений із судинних ендотеліальних клітин [29].

Другий шлях обумовлений тим, що ендотеліальні клітини можуть спричинювати фіброз через вивільнення прозапальних цитокінів та хемокинів, сприяючи тим самим рекрутуванню макрофагів і лімфоцитів із фіброгенною дією.

Третій механізм полягає в тому, що ендотеліальні клітини можуть піддаватися переходу ендотелію в мезенхіму [30], що безпосередньо сприяє розширенню пулу фіброblastів у фіброзному серці.

Дослідження *in vitro* та *in vivo* встановили, що ET-1 є потужним фіброгенним медіатором, який діє паралельно з TGF-β й ангіотензином [31], а також є сполучною ланкою між запаленням і фіброзом [32]. Як TGF-β, так і ангіотензин здатні індукувати ET-1 у клітинах різних типів [33]. Відомо, що ET-1 додатково секретується в серці із порушенням функції [34]. ET-1 посилює проліферацію серцевих фіброblastів, стимулює синтез матричного білка, знижує активність

колагенази [35] й індукує стійкий до апоптозу фенотип фібробластів [36]. Специфічна для серця надекспресія ET-1 індукує фіброз міокарда, пов'язаний із бівентрикулярною систолічною та діастолічною дисфункцією [37].

Окиснювальний стрес залучений у патогенез фіброзу серця за рахунок прямої дії, а також через його участь в активації цитокінів і факторів росту. Окиснювальний стрес і активні форми кисню (АФК) безпосередньо регулюють кількість і якість позаклітинного матриксу шляхом модулювання експресії матричного білка й метаболізму. Посилення окиснювального стресу активує матриксні металопротеїнази (ММП) і знижує синтез фібрилярного колагену серцевими фібробластами [38].

Матричні металопротеїнази, які секретуються в основному запальними клітинами, є членами родини цинкзалежних ендопептидаз [39], які в сукупності здатні розщеплювати практично всі субстрати позаклітинного матриксу та відіграють важливу роль у патологічних процесах. Так, ММП-2 та ММП-9 розщеплюють еластин, колаген IV типу і деякі інші молекули ПМ, а ММП-2 розщеплює інтерстиціальний колаген типів I, II і III. Внутрішньоклітинна ММП-2, виявлена в кардіоміоцитах, розщеплює легкий ланцюг міозину [40] і сприяє прогресуванню серцевої діяльності. Недавні дослідження стабільності атеросклеротичних бляшок показали, що ММП-3 і ММП-9 виконують захисні функції, обмежуючи зростання бляшок і підвищуючи їх стабільність, однак ММП-12 сприяє розширенню й дестабілізації ушкоджень міокарда [41]. Підвищення активності металопротеїнази пов'язане, принаймні частково, із підвищеною транскрипцією. Установлено, що такі цитокіни, як інтерлейкін-1 β (ІЛ-1 β) і фактор некрозу пухлини альфа (TNF- α), зменшують синтез колагену й активують ММП, які руйнують колаген [42]. Особливий інтерес викликає ММП-9, що відіграє важливу роль у виникненні атеросклеротичної бляшки і прогнозі розвитку інфаркту міокарда [43]. ММП-9 є одним з потенційних біомаркерів кардіального ремоделювання, про що свідчать роботи на тваринних моделях і клінічні дослідження. У моделях тварин експресія ММП-9 значно зростає і пов'язана із запаленням, діабетичними мікросудинними ускладненнями, деградацією й синтезом позаклітинного матриксу, а також серцевою дисфункцією. ММП-9 експресується в міоцитах, фібробластах, судинних гладком'язових клітинах, ендотеліальних клітинах, нейтрофілах, макрофагах і фібробластах [44]. Численні дослідження пацієнтів зі стабільною стенокардією продемонстрували підвищені рівні ММП-9 порівняно зі здоровими індивідуумами [45, 46]. Доведено, що ММП-9 є значущим предиктором серцевих подій у пацієнтів із ХСН [44].

Проте їх роль у патогенезі ХСН та її типів залишається не вивченою. Активність ММП контролюється регуляцією експресії та протеолітичної активації проферментів і тканинними інгібіторами металопротеїнази (ТІМП). Дисбаланс активності ММП і ТІМП відіграє важливу роль у ремоделюванні шлуночків і корелює з патологічними станами в пацієнтів із ХСН. ТІМП-1 зв'язується з неактивним про-ММП-9, утворюючи комплекс, у якому ТІМП-1 зберігає здатність інгібувати активність іншої активної ММП. ММПs і ТІМПs — це ферменти, які руйнують матрицю. Вони активуються при серцевій недостатності і впливають на ремоделювання лівого шлуночка [47–49].

Установлено, що після хронічної активації нейрогормональної системи відбувається посилення вироблення і вивільнення ММП до позаклітинного матриксу лівого шлуночка [50]. Отже, симпатична нервова система може модулювати продукцію ММП у пацієнтів із ХСН. Доведена значущість циркулюючих рівнів ММП, ТІМП і комплексних нейрогормональних профілів

у пацієнтів із хронічною серцевою недостатністю. Визначена вища ймовірність виникнення серцевої недостатності в пацієнтів із високими значеннями ММП-9.

Крім прямої дії, АФК є ключовими медіаторами цитокін- і ангіотензин-II-індукованого впливу на фібробласти [51] і впливають на посилення транскрипції ММП [52].

Ангіотензин II активує АФК-чутливі кінази, які мають вирішальне значення для медіації фіброзного ремоделювання серця [53]. Додатково у фібробластах серця ангіотензин II стимулює вироблення колагену за допомогою активації синтезу АФК [54].

При цьому відбувається експресія прозапальних цитокінів, як-от: TNF- α , ІЛ-1 β та ІЛ-6, що послідовно індукуються у фіброзному серці [55]. Установлено, що циркулюючі рівні TNF- α і ІЛ-6 корелюють з маркерами синтезу й деградації колагену в пацієнтів із дилатаційною кардіоміопатією [56], що вказує на зв'язок між активацією цитокінів і ремоделюванням позаклітинного матриксу. *In vitro* прозапальні цитокіни є потужними регуляторами метаболізму колагену і значно впливають на фенотип фібробластів і експресію генів. Так, TNF- α , ІЛ-1 β і ІЛ-6 зменшують синтез колагену в ізольованих серцевих фібробластах і збільшують експресію і активність ММП [57] при одночасному зниженні синтезу інгібіторів металопротеїназ [58]. Ці дії сприяють деградації матриксу [42]. При цьому ІЛ-1 β чинить потужну антипроліферативну дію на фібробласти серця, змінюючи експресію фібробластних циклінів, циклінзалежних кіназ та їх інгібіторів, а також посилює активність фібробластної сфінгозинкінази [59]. На додаток до свого прямого впливу на фібробласти серця прозапальні цитокіни викликають експресію та вивільнення широкого спектра медіаторів, які можуть модулювати фіброзний процес.

Значні дані вказують на нейрогормональні шляхи в патогенезі серцевого фіброзу. Активація ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (РААС) відіграє ключову роль у патогенезі фіброзу незалежно від етіології. Макрофаги та фібробласти, проникаючи в пошкоджене серце, продукують ренін і ангіотензинперетворюючий фермент (АПФ), молекули, необхідні для генерації ангіотензину (АТ-II) [60].

Ефекти АТ-II обумовлюють активацію фібробластів і тим самим детермінують розвиток та прогресування серцевої недостатності. АТ-II синтезується переважно під впливом ангіотензинперетворюючого ферменту з біологічно неактивного попередника — АТ-I. АПФ і АТ-II створюють типовий союз регулювання РААС. Діючи одночасно як тканинний фактор росту і як вазоконстриктор, АТ-II детермінує розвиток АТ-II-індукованого фіброзу. Реалізація стимулювання фіброзоутворення АТ-II здійснюється декількома шляхами: провокування вазоконстрикції у вогнищі ішемії, де він посилює перебіг клітинного апоптозу, що чинить пряму дію на кардіоміоцити (КМЦ); а також стимулюючи активацію TGF- β , АТ-II включає посилення проліферації фібробластів. Безпосередня дія АТ-II реалізується через АТ1-рецептори, що викликають вазоконстрикцію, збільшення реабсорбції натрію, води та погіршення оксидативного стресу. АТ1-рецептори провокують ендотеліальну дисфункцію та ініціюють синтез прозапальних цитокінів, тим самим формуючи базу для клітинної і тканинної гіпертрофії.

Місцево вивільнюваний ангіотензин II служить потужним стимулятором для серцевих фібробластів як при безпосередньому впливі, так і при впливі TGF- β . Дослідження *in vitro* показали, що ангіотензин II стимулює проліферацію серцевих фібробластів і підвищує їх колаген-синтетичну активність за допомогою залежних від АТ1-рецептора взаємодій [61].

Навпаки, передача сигналів рецептора АТ-II може інгібувати дії, опосередковані АТ1-рецептором, пригнічувати проліфера-

цію фібробластів і синтез матриксу [62] і, таким чином, служити негативним регулятором профіброзних відповідей, опосередкованих ангіотензином II. *In vivo* значущі дані підтверджують профіброзні дії передачі сигналів АТ1-рецепторами. Блокада АТ1-рецепторів значно знижує інтерстиціальний фіброз у моделях інфаркту міокарда [63] і фіброзу [63]. Помітні позитивні ефекти інгібування АПФ і блокади АТ1-рецепторів у пацієнтів із хронічною серцевою недостатністю або гострим інфарктом міокарда можуть бути пов'язані, щонайменше частково, з пригніченням ангіотензиніндукованої фіброгенної дії.

Існує так званий альтернативний шлях синтезу АТ-II. У результаті блокади РААС і АПФ збільшується активність кімази, а саме сериноївої протеази, що є компонентом внутрішньоклітинної РААС. Серинова протеаза утримує ступінь підвищеного АТ-II, синтез ендотеліну-1, а також про-ММП-9 та про-ММП-3, які потенціюють розвиток запалення і подальше ремоделювання міокарда. АТ-II і ET-1 діють спільно і одночасно беруть участь в утворенні міокардіального фіброзу.

Вважається доведеним, що АТ-II не тільки стимулює клітинне зростання за рахунок синтезу протеїну в КМЦ, а й за допомогою активації секреції альдостерону (Ал) у тканинах серця впливає на темпи розвитку інтерстиціального фіброзу.

Альдостерон — мінералокортикоїдний гормон, що секретується наднирковими залозами. Цікаво, що підвищений окиснювальний стрес і запалення судин є першими ефектами альдостерону в судинах. Альдостерон активує пошкодження мікроциркуляторного русла, опосередковує розвиток запальної реакції, а також прямо впливає на електролітний склад ендотеліальних клітин і на функцію ендотеліальних прогеніторних клітин і подальше формування навколосудинного інтерстиціального некрозу.

Слід зазначити, що Ал служить медіатором міокардіального і периваскулярного фіброзу за рахунок посилення синтезу колагену I типу, шляхом прямого впливу на рецептори в цитозолі судинних фібробластів, які стимулюють експресію матричної РНК синтезу колагену I типу. При цьому доведено, що Ал сприяє фіброгенезу в органах-мішенях, включаючи міокард і нирки, впливаючи на систему фібринолізу через вплив на інгібітори й активатори плазміногену [64].

Додатково альдостерон впливає через геномні та негеномні шляхи на мінералокортикоїдні рецептори. Існує тісний зв'язок між альдостероновим і ангіотензин-II-шляхами, а також зв'язок із системою ендотеліну-1. Установлено високий кореляційний зв'язок між плазмовим рівнем альдостерону і серцево-судинним ризиком. Доведено, що Ал і ангіотензин II чинять синергічну дію на проліферацію та міграцію фібробластів, при цьому альдостерон збільшує експресію рецепторів ангіотензину [65]. Навпаки, ангіотензин II стимулює синтез альдостерону наднирковими залозами.

Останнім часом дедалі більше доказів підкреслюють важливість альдостерону в серцево-судинних ускладненнях, пов'язаних із метаболічним синдромом, таких як артеріальне ремоделювання та ендотеліальна дисфункція. Хронічна активація системи ренін — ангіотензин — альдостерон відіграє важливу роль в ініціації та прогресуванні ХСН. Ця хронічна активація призводить до підвищення рівня альдостерону, що, у свою чергу, стимулює накопичення колагену і призводить до проліферації позаклітинного матриксу, дисфункції ендотелію [66–68] і активації факторів росту.

Можливо, найбільш добре вивчений і охарактеризований фіброгенний фактор росту — TGF- β [69]. TGF- β помітно і послідовно активується на експериментальних моделях фіброзу серця й у фіброзних серцях людини [70]. Вплив TGF- β на фібро-

ласти серця може забезпечити клітинну біологічну основу для TGF- β -індукованого фіброзу серця [71]. Одночасно стимуляція TGF- β індукує трансдиференціювання міофібробластів [72] і посилює синтез білка позаклітинного матриксу. Більше того, зберігаючи матрикс ефекти TGF- β обумовлені індукцією експресії інгібіторів протеаз, як-от: інгібітора активатора плазміногену I і тканинних інгібіторів металопротеїназ.

Слід зазначити, що особливо значущим відкриттям, яке змінило уявлення про механізми розвитку ремоделювання міокарда при ХСН, було виявлення участі активації колагенолітичних ферментів (матриксних металопротеїназ). Установлено, що руйнування позаклітинного матриксу викликає дилатацію й витончення стінки ЛШ внаслідок інтрамурального перегрупування пучків КМЦ і/або окремих клітин всередині стінки ЛШ, а також призводить до роз'єднаності скорочень камер і сегментів міокарда (диссинхронії) і зниження насосної функції серця.

З точки зору загальної патології стан після ГІМ визначається як загибель міокардіальних клітин (коагуляційний некроз), пов'язана із пролонгованою ішемією. В умовах зниження або припинення доставки кисню відбувається швидке руйнування і фрагментація серцевого ПМ. Установлено, що через десять хвилин після оклюзії коронарної артерії відзначається активація ММП у серцевому інтерстиції. Результатом активації протеаз є деградація білків матриці і зниження вмісту колагену в міокарді. Прозапальні цитокіни, як-от: фактор некрозу пухлини альфа і ІЛ-1 — значно стимулюють експресію й активацію колагеназ у серцевих капілярних ендотеліоцитах і фібробластах: ММП-2, ММП-8, ММП-9.

Порушення функції ендотелію судин, що маніфестують при ГІМ, супроводжується регіонарними розладами гемодинаміки, тягнуть за собою порушення синтезу й вивільнення оксиду азоту. Останній, включаючись до ланцюга негативних реакцій, стимулює утворення активних форм кисню, які індукують, у свою чергу, збільшення синтезу адгезивних молекул, різного роду факторів зростання, підвищення агрегації тромбоцитів і тромбоутворення. АФК, справляючи цитотоксичний ефект, беруть участь у руйнуванні колагену і клітин ПМ, у тому числі і макрофагів, активізуючи процеси апоптозу. Руйнуванню також піддаються глікозаміноглікани, що призводить до генерації низькомолекулярних фрагментів із прозапальними властивостями.

Хронічне гіпоксичне ішемічне ушкодження міокарда супроводжується некрозом кардіоміоцитів, на місці яких розвивається репаративний фіброз, при цьому колагенові волокна, що з'явилися, заповнюють місце кардіоміоцитів. У прикордонній зоні між рубцем, який сформовано за рахунок репаративного фіброзу, і зоною гібернованого міокарда, меншою мірою в інтактному міокарді, розвивається реактивний фіброз (периваскулярний та інтерстиціальний). Його утворення побічно обумовлене перевантаженням тиску і перерозтяганням волокон кардіоміоцитів. Міофібробласти експресують скорочувальні білки, подібні до актину гладких м'язів, що забезпечують механічний натяг у ремодельованому матриксі, тим самим зменшуючи зону рубця. У будь-якому випадку розвиток фіброзу в ПМ є невід'ємною частиною ремоделювання міокарда і вимагає продовження досліджень, спрямованих на розв'язання проблеми участі всіх механізмів у патогенезі ХСН на тлі ІХС залежно від її типів.

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

Список літератури знаходиться в редакції ■

ВПЛИВ АВТОІМУННОГО ТИРЕОЇДИТУ НА ОРГАНИ Й СИСТЕМИ ОРГАНІЗМУ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

ШІДЛОВСЬКИЙ В.О.¹, ШІДЛОВСЬКИЙ О.В.¹, КРАВЦІВ В.В.²

¹ Тернопільський національний медичний університет імені І.Я. Горбачевського, м. Тернопіль, Україна

² Комунальне некомерційне підприємство Львівської обласної ради «Львівський обласний клінічний лікувально-діагностичний кардіологічний центр», м. Львів, Україна

У літературі питання впливу автоімунного тиреоїдиту (АІТ) і його закономірного наслідку — гіпотиреозу на структуру і функцію систем організму розглядаються з позиції взаємодії впливу АІТ як на їх структуру і функцію, так і патології органів і систем організму на щитоподібну залозу (ЩЗ), зокрема на розвиток її автоімунної патології. Загалом гіпотиреоз має негативний вплив на всі органи й системи організму за рахунок зниження рівня метаболічних функцій. Біохімічна характеристика гіпотиреозу полягає в накопиченні в м'язовій тканині організму глюкозамінгліканів, переважно глюкуронової кислоти. Цей процес спричиняє розвиток інтерстиціального набряку переважно у м'язовій тканині, в тому числі й у м'язовому шарі порожнистих органів травного тракту (1). Клінічна симптоматика таких уражень залежить від тяжкості захворювання та від глибини розладів обмінних процесів і має значні індивідуальні відмінності (2).

Виникнення та прогресування АІТ зумовлене збоjami в функціонуванні імунної системи. Завдяки універсальності й неспецифічності цих розладів імунної системи АІТ збільшує ризик розвитку інших автоімунних захворювань, а нерідко й поєднується з ними. Серед них виділяють такі захворювання, як хвороба Аддісона, хвороба Грейвса, передчасна функціональна недостатність яєчників чи яєчок, цукровий діабет (ЦД) 1-го типу, червоний вовчак, перніціозна анемія, ревматоїдний артрит, тромбоцитопенічна пурпура, вігіліго [3].

Зниження гормональної функції ЩЗ — гіпотиреоз — є одним з основних і небезпечних для організму ускладнень АІТ. Один із провідних негативних впливів гіпотиреозу на організм — високий ризик серцево-судинних захворювань (ССЗ) [4, 5].

АВТОІМУННИЙ ТИРЕОЇДИТ І СЕРЦЕВО-СУДИННА СИСТЕМА

Ключові моменти патогенетичного впливу гіпотиреозу на розвиток ССЗ: зменшення серцевого викиду, збільшення системного судинного опору, збільшення артеріального тиску (АТ) та розвиток атеросклерозу. Завдяки цим механізмам розвиваються порушення розслаблення серцевого м'яза, зниження частоти серцевих скорочень та зменшення ударного об'єму, які спричиняють розвиток серцевої недостатності.

Субклінічний гіпотиреоз асоціюється з ішемічною хворобою серця та збільшенням серцево-судинної смертності. У випадках клінічно вираженого гіпотиреозу приблизно у четвертій частині пацієнтів відзначається діастолічна гіпертензія [6]. У таких випадках показники АТ та підвищений рівень тиреотропного гормону (ТТГ) в сироватці крові сильно корелюють навіть у межах референтного діапазону [7]. Своєчасно розпочате лікування субклінічного і клінічно вираженого гіпотиреозу має сприятливий вплив на серцеву дисфункцію, особливо у молодих людей [8]. Проте лікування гіпотиреозу левотироксином, за даними J.V. Ruge et al. (2015), не спричиняє зниження АТ [9].

Низький рівень гормонів ЩЗ призводить до підвищення показників ліпідного профілю крові, рівня гомоцистеїну [10]. Гіпотиреоз є відомим станом як фактор ризику розвитку артеріальної гіпертензії. Чи є субклінічний гіпотиреоз також подібним ризиком, питання не з'ясоване.

У багатьох дослідженнях встановлено, що субклінічний гіпотиреоз може спричинити зміни в серцево-судинному статусі, подібні до тих, що спостерігаються при явному гіпотиреозі, тим самим вказуючи на те, що серцеві наслідки прогресують від субклінічного до явного гіпотиреозу [11].

Дослідження показали, що найчастішою патологією при субклінічному гіпотиреозі є дисфункція лівого шлуночка [12, 13]. Вона проявляється порушеннями діастолічної релаксації серцевого м'яза й має негативне прогностичне значення. Встановлено, що розлади діастолічної релаксації серцевого м'яза спричиняють розвиток діастолічної гіпертензії і тим самим збільшують захворюваність та смертність серед загальної популяції [4, 14].

Високий ступінь залежності між субклінічним гіпотиреозом і підвищеним рівнем ТТГ та смертністю від усіх причин у загальній популяції США встановили Kosuke Inoue et al. (2020), що вказує на важливість проблеми субклінічного і клінічно вираженого гіпотиреозу [15].

На протипагу результатам вищезазначених досліджень, Sashi Niranjan Nair et al. (2018) встановили, що субклінічний гіпотиреоз, особливо з рівнем ТТГ менше 10 мМО/мл, суттєво не впливає на розвиток серцево-судинних ускладнень АІТ. Разом з цим вони встановили негативний вплив субклінічного гіпотиреозу на ліпідний обмін і розвиток атеросклерозу [16].

Трийодтиронін (Т₃) є головним регулятором експресії генів у м'язах міокарда. При серцевій недостатності перетворення тироксину (Т₄) на Т₃ знижується, що призводить до низького, порівняно з нормою, рівня активного гормону Т₃ в тканинах. Внаслідок цих процесів суттєво погіршується скоротлива функція міокарда [8, 17]. Низький рівень вільного Т₃ також асоціюється із збільшенням смертності у пацієнтів із ССЗ [18].

У багатьох повідомленнях вказується на те, що при субклінічному гіпотиреозі визначаються підвищення рівня гомоцистеїну в плазмі крові, одного з маркерів атеросклеротичного процесу, гіперкоагуляція, зменшення доступності оксиду азоту, а також високий рівень С-реактивного білка [19, 20]. При клінічно вираженому гіпотиреозі в розвитку атеросклеротичного процесу беруть участь, окрім вищезазначених, інші фактори, такі як змінена функція ендотелію, товщина каротидної інтими, підвищений рівень сечової кислоти і фосфатів [21].

Захворювання перикарда є доволі серйозним наслідком гіпотиреозу [22]. Гіпотиреоз — відома причина випоту в перикарді (із частотою від 3 до 37%), у тяжких випадках може спричинити тампонаду серця. У більшості випадків випіт в перикарді є безсимптомним внаслідок доволі повільного накопичення рідини. Як правило, діагноз перикардального випоту встановлюють тоді, коли він розвивається на тлі високого показника рівня ТТГ в крові та при виключенні інших його причин.

АВТОІМУННИЙ ТИРЕОЇДИТ І ФЕРТИЛЬНІСТЬ

В 1990 році в науковій літературі вперше була відзначена значна кореляція між високими рівнями антитіл до тиреоїдної пероксидази (АТ-ТПО) на тлі АІТ і збільшенням частоти викиднів [23].

За даними Американської тиреоїдної асоціації, у 10–20% вагітних жінок у першому триместрі вагітності на фоні еутиреозу визначається підвищений рівень АТ-ТПО, притаманний для АІТ. Функція ЩЗ на ранніх стадіях вагітності залишається нормальною, і жінки можуть почувати себе добре. Значний відсоток цих жінок у третьому триместрі вагітності має рівень ТТГ вище рекомендованого і контрольного діапазону, що є загрозою життю плода [24].

У роботі 2011 року проведений систематичний огляд 31 дослідження за участю 12 126 жінок. Оцінювали зв'язок між рівнем АТ-ТПО і частотою викиднів. У 28 з 31 дослідження встановлено, що підвищений рівень АТ-ТПО збільшує ризик викидня на 290% [25]. Навіть за відсутності явної дисфункції ЩЗ матері АІТ асоціюється з підвищеним ризиком несприятливих наслідків вагітності (викидні, передчасні пологи) та неврологічними порушеннями плода [26].

Викидень належить до одного з найпоширеніших ускладнень вагітності. Він спостерігається у кожній п'ятій вагітній жінки [27]. Попередні дослідження виявили сильний зв'язок між наявністю АТ-ТПО та частотою викиднів. Нелікований і неконтрольований гіпотиреоз збільшує ймовірність викидня, передчасних пологів, мертвородження та гестозу. Нелікований гіпотиреоз під час вагітності також може впливати на ріст дитини та розвиток мозку. Замісна терапія гормонами ЩЗ є безпечною та ефективною у запобіганні цим проблемам [28, 29].

Kris Poppe et al. та інші дослідники дійшли висновку, що АІТ негативно впливає на результати вагітності незалежно від того, чи відбулося зачаття природним шляхом або екстракорпоральним заплідненням (ЕКЗ) [30–32]. Поширеність АІТ значно більша серед безплідних жінок, особливо коли причиною безпліддя є ендометріоз або синдром полікістозних яєчників. Встановлено, що АІТ не перешкоджає нормальній імплантації ембріонів. Натомість ризик раннього викидня суттєво підвищується за наявності АІТ, навіть якщо до вагітності був стан еутиреозу. Крім того, контрольована гіперстимуляція яєчників, яка використовується як підготовка до ЕКЗ, може суттєво погіршити функцію ЩЗ, що підвищує рівень циркулюючого естрогену. Систематичний скринінг порушень функції ЩЗ у жінок з безпліддям вважається недоцільним. Проте він може бути важливим для виявлення АІТ перед застосуванням методів ЕКЗ та подальшого контролю цих параметрів у пацієнтів після контрольованої гіперстимуляції яєчників та під час вагітності [33].

Синдром полікістозних яєчників (СПКЯ) — одна з найпоширеніших ендокринопатій [34]. Його патогенез ще остаточно не з'ясований. Тісний зв'язок між функцією яєчників, функцією ЩЗ та резистентністю до інсуліну був виявлений у клінічних дослідженнях [35]. Частота АІТ втричі вища у жінок із СПКЯ, ніж серед загальної жіночої популяції [36].

P. Monteleone et al. вперше встановили, що в усіх жінок з проблемами запліднення АТ-ТПО наявні у фолікулярній рідині. Їх рівень корелював з рівнем АТ-ТПО у сироватці крові. При цьому ТТГ визначався в межах еутиреозу й у жодної жінки не було зафіксовано змін його показників поза межами референтних значень. Автори вважають, що наявність АТ-ТПО в рідині фолікулів яєчників у жінок, хворих на АІТ, може відігравати вирішальну роль у жіночому безплідді [37].

У 2019 році опубліковані результати досліджень, проведених на 940 жінках віком від 16 до 41 року, у яких у минулому був викидень або ж вони страждали від безпліддя, на тлі терапії левотироксином [27]. Усі обстежені хворіли на АІТ, мали підвищений рівень АТ-ТПО. Для збільшення шансів запліднення і народження дитини їм ще до настання та під час вагітності проводилось лікування левотироксином. Це дослідження не підтвердило раніше опубліковані дані про те, що лікування левотироксином може бути корисним для жінок із АІТ [30]. Оскільки це дослідження було масштабним та якісним, автори, на протипагу результатам інших досліджень, вважають, що лікування левотироксином безпліддя та невиношування вагітності не підвищує шансів народження дитини. Цю думку підтримують й інші автори [38, 39] або ж стримано ставляться до таких рекомендацій і пропонують продовжити дослідження для отримання більш впевнених результатів [40, 41].

АВТОІМУННИЙ ТИРЕОЇДИТ І РЕВМАТОЇДНІ СУГЛЮБОВІ УСКЛАДНЕННЯ

АІТ і гіпотиреоз асоціюються з такими ревматичними проявами, як остеоартрит, запальні форми артриту, а

також з іншими захворюваннями сполучної тканини, що можуть спричинити артрит.

Неспецифічні ревматичні ознаки та симптоми вперше були описані Бекер та співавт. у 60-х роках ХХ ст. у контексті клінічних доказів їх поєднань з захворюваннями ЩЗ. До сьогодні про них постійно повідомляється в літературі, більше того, в публікаціях останніх років їх виділили в окремий напрям розробки і вивчення проблеми АІТ [42–44].

Спочатку зверталась увага на ревматоїдні прояви АІТ, які пов'язані з гіпотиреоїдним станом, але в більш пізніх дослідженнях показано, що АІТ може бути причетним до ревматичних захворювань за відсутності явного або субклінічного гіпотиреозу [45–47]. Зокрема, у ретроспективному дослідженні С.Е. Tagoe (2015) описав появу неспецифічних ревматичних ознак, включаючи як суглобові (поліартралгії та міалгії), так і несуглобові (фіброміалгії та втома) прояви у хворих на еутиреоїдний АІТ [48]. Останніми роками підвищений інтерес до фіброміалгій як клінічних проявів АІТ, особливостей їх симптоматики і діагностики, поєднань з іншими автоімунними захворюваннями [49–51].

Вважається, що АІТ становить лише один аспект більш широкого збою у функціонуванні імунної системи, при якому ревматичні захворювання розвиваються і прогресують протягом тривалого часу [48, 53]. Слід відзначити, що асоціація між АІТ та неспецифічними ревматичними ураженнями зростає з віком і найчастіше трапляється у жінок [43].

Кількість пацієнтів, які страждають від двох або більше асоційованих нетиреоїдних автоімунних захворювань, значно вища у дорослих, ніж у дітей та підлітків. Відносний ризик розвитку нетиреоїдних автоімунних захворювань збільшується з віком. Дорослі мають більше ніж подвійний ризик їх розвитку порівняно з дітьми та підлітками [45].

Слід вказати на високу поширеність нетиреоїдних автоімунних захворювань у пацієнтів з АІТ. У дітей це переважно ЦД 1-го типу. У дорослих з неспецифічних нетиреоїдних автоімунних захворювань переважають ураження суглобів, фіброміалгії.

Хашимотоподібна енцефалопатія

У літературі користуються такою назвою цього незрозумілого клінічно і не вивченого патогенетично рідкісного захворювання, частота якого, за оцінками, становить близько 2 на 100 000 населення. Середній вік появи симптомів перебуває в межах від 45 до 55 років. Хашимотоподібна енцефалопатія частіше спостерігається в жінок, ніж у чоловіків (співвідношення ~ 5 : 1), з АІТ і високим рівнем АТ-ТПО [54].

Такі хворі часто скаржаться на когнітивні порушення (порушення думок, розумової діяльності, концентрації уваги, пам'яті), а також на афектні розлади (емоції, настрої), почуття, соціальна поведінка). Симптоми варіюють від легких порушень до виражених розладів (депресія, тривожність, панічний розлад, псевдодеменція) [55, 56].

М.М. Yalcin et al. (2017) вивчали залежність якості життя, зокрема фізичного функціонування, загального стану здоров'я та психічного здоров'я від рівня АТ-ТПО в сироватці крові. При цьому виявили негативну кореляцію між рівнем АТ-ТПО та психічним здоров'ям, а також емоційними показниками. Вони вважають, що наявність високих показників АТ-ТПО може призвести до деяких змін у мозку, які сприяють погіршенню

психологічного самопочуття порівняно з хворими на зоб без АІТ [57]. Припускають також, що наявність АТ-ТПО та тиреоглобуліну може посилити депресію та тривогу [58].

Патогенетичні механізми розвитку захворювання не вивчені. В жодному випадку у хворих з хашимотоподібною енцефалопатією в лікворі не виявлені АТ-ТПО, при тому що їх рівень в плазмі крові був високим [59]. У літературі стосовно патогенезу цього захворювання є думка, згідно з якою АІТ та енцефалопатія являють собою неспецифічні, але окремі події агресивної імунної системи і збоїв у її функціонуванні без очевидної і не встановленої причинності [60].

Для діагностики енцефалопатії Хашимото повинні бути присутніми 3 суттєві ознаки: зміна когнітивних функцій, розумової діяльності та пам'яті; відсутність за результатами дослідження спинномозкової рідини даних про бактеріальну або вірусну інфекцію; висока концентрація (або титр) в сироватці АТ-ТПО чи антитіл до тиреоглобуліну [54]. Підтвердженням правильності діагнозу хашимотоподібною енцефалопатією є покращення психічного статусу і розумової діяльності після лікування стероїдами [61]. Через це хашимотоподібну енцефалопатію також називають енцефалопатією, що реагує на стероїди [62].

АВТОІМУННИЙ ТИРЕОЇДИТ І ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ

АІТ не має безпосереднього впливу на розвиток і клінічний перебіг ЦД. Основним діючим фактором поєднання цих двох захворювань є гіпотиреоз як наслідок АІТ. Частота поєднання ЦД і АІТ доволі висока. Близько 30 % людей, хворих на ЦД 1-го типу, та 12,5 % хворих на ЦД 2-го типу мають АІТ. Таке поєднання не сприятливе для перебігу ЦД. У випадках поєднання АІТ і ЦД 2-го типу вдвічі збільшується ризик прогресування ЦД. У таких хворих пришвидшується розвиток нефропатії та центрального ожиріння, частіше відзначається стан декомпенсації ЦД [63]. Гіпотиреоз суттєво сповільнює метаболізм вуглеводів і впливає на рівень глюкози в крові. У таких випадках цукрознижуючі препарати, включаючи й інсулін, мають більший період активності після вживання. При цьому рівень глюкози в крові нижчий, ніж зазвичай. Іноді спостерігається гіпоглікемія, у зв'язку з чим виникає доцільність зменшення дози інсуліну або пероральних цукрознижуючих препаратів [64]. Пацієнти з гіпотиреозом страждають від ненормального збільшення маси тіла і мають проблеми із схудненням до тих пір, поки рівень гормону не стабілізується [4]. Проте у більшій частині хворих навіть після досягнення еутиреоїдного стану зменшення маси тіла не настає [65].

Шлунково-кишковий тракт

Зв'язок між функцією ЩЗ та травною системою є давно встановленим фактом [66]. ТЗ вважається одним із найважливіших регуляторів розвитку та диференціації епітеліальних клітин слизової оболонки кишечника [67]. Клінічно зміна в крові концентрації гормонів ЩЗ проявляється шлунково-кишковими симптомами, про що свідчать часті шлунково-кишкові дисфункції, зафіксовані у випадках як гіпо-, так і гіперфункції залози [68]. Цей ефект зумовлений змінами кишкової моторної функції, що виражається в різній швидкості поширення скорочення в мускулатурі кишечника та набряками м'язового шару внаслідок місцевої інфільтрації глікозаміногліканами [69].

АВТОІМУННИЙ ТИРЕОЇДИТ, СТРАВОХІД І ШЛУНОК

Хронічні запальні процеси в шлунку, тонкій і товстій кишці, підшлунковій залозі, печінці і жовчовивідних протоках через порушення процесів гідролізу і всмоктування відображаються на структурі та функції ЩЗ.

Гіпотиреоз спричиняє зниження моторики стравоходу та шлунка, тонкої і товстої кишки, яке характеризується зменшенням швидкості й амплітуди перистальтики, тонуусу кардіального сфінктера, евакуації з шлунка [70]. Наслідком цих розладів є дисфагія та рефлюкс-езофагіт [71].

Автоімунна патологія шлунка і ЩЗ ще в 60-х роках минулого століття об'єднана терміном «тиреогастральний синдром», який визначає зв'язок між автоімунними захворюваннями ЩЗ та хронічним автоімунним гастритом (ХАГ), уперше він був описаний на початку 1960-х років [72]. Згодом ця асоціація була включена до полігландулярного автоімунного синдрому типу IIIb, при якому АІТ є основним розладом. АІТ — найпоширеніше автоімунне захворювання, що пов'язане із розладами шлунка у 10–40 % пацієнтів, тоді як близько 40 % пацієнтів з автоімунним гастритом також мають АІТ. Описані подібності патогенних механізмів цих двох розладів, які включають складну взаємодію між генетичними, ембріологічними, імунологічними та екологічними факторами [73–75]. Для ХАГ характерним є часткове або повне зникнення парієтальних клітин, що спричиняє зменшення продукції соляної кислоти і внутрішнього фактора Касла. Клінічним результатом цього пошкодження шлунка є гіпохлоридрично-залежна залізодефіцитна анемія, яка супроводжується перніціозною анемією. Також спостерігається мальабсорбція левотироксину [76].

ЩЗ та шлунок попри різну локалізацію та функції мають подібні морфологічні та функціональні характеристики, ймовірно, завдяки їх загальному ембріологічному походженню [77]. ЩЗ і шлунок розвиваються з однієї і тієї ж частини раннього ембріона — примітивного кишечника, що й поєднує їх властивості. Клітини ЩЗ і шлунка мають спільні функції, а саме транспортування йоду, яке забезпечує продукцію гормонів залози і сприяє розмноженню клітин у шлунку [78]. Також ці органи поєднує фермент пероксидаза: у клітинах ЩЗ — тиреоїдна пероксидаза, у шлунку — шлункова, яка забезпечує клітини антиоксидантними властивостями [79].

Крім того, клітини слизової оболонки шлунка та фолікулярні клітини ЩЗ здатні транспортувати йод через клітинні мембрани [80]. Цей процес опосередковується Na^+/I^- симпортером і включає подібні ферменти з ефективною пероксидазною активністю [8]. Йод, окрім важливого значення для синтезу гормонів ЩЗ, також регулює проліферацію клітин слизової оболонки шлунка. У присутності шлункової пероксидази йод діє як донор електронів і бере участь у виведенні вільних кисневих радикалів, що вказує на його антиоксидантну дію [82]. Ці ефекти можуть пояснити регулюючу роль йоду в проліферації клітин слизової оболонки та його захисну роль проти канцерогенезу шлунка [77, 82]. Ця думка була підтверджена повідомленням про зв'язок між дефіцитом йоду, зобом та підвищеним ризиком розвитку раку шлунка [83].

Хронічний автоімунний атрофічний гастрит становить близько 5 % усього спектра хронічного гастриту. Його необхідно диференціювати від гастриту, який розвивається на ґрунті хронічної інфекції

Helicobacter pylori (Hp) [84, 85]. Встановлено, що Hp у ЩЗ викликає дифузні запальні зміни з лімфоцитарною інфільтрацією, що призводить до руйнування клітин фолікулярного епітелію залози з розвитком фіброзу [86]. Подібним чином розвивається й автоімунний гастрит, наслідком якого є зменшення кількості або ж зникнення шлункових залоз, які можуть замінюватись кишковим або пілоричним епітелієм (метаплазія) [87]. Одним із наслідків Hp є прогресивне зменшення функції ЩЗ аж до маніфестного гіпотиреозу зі швидкістю прогресування 2–4 % на рік [86, 88]. Для атрофії слизової оболонки шлунка на ґрунті гастриту характерним є прогресивне зменшення кількості парієтальних клітин, що призводить до зниження синтезу або відсутності продукції соляної кислоти. Наслідком таких змін є залізодефіцитна анемія та підвищений ризик розвитку нейроендокринних пухлин і аденокарциноми шлунка [85, 87].

АВТОІМУННИЙ ТИРЕОЇДИТ І КИШЕЧНИК

Вплив гіпотиреозу на кишечник є багатофакторним з можливими змінами гормональних рецепторів, нервово-м'язовими розладами та міопатією, спричиненими інфільтрацією кишкової стінки глікозаміногліканами. Зменшення перистальтики при гіпотиреозі — основний патофізіологічний процес, наслідком якого є запори. До 15 % пацієнтів, хворих на АІТ, мають менше трьох випорожнень на тиждень [89]. Більше того, дефіцит гормонів ЩЗ може впливати на транспорт трансепітеліального потоку з подальшим впливом на перистальтику кишечника. Всмоктування продуктів гідролізу вживої їжі зменшується. Діарея в гіпотиреоїдному стані головним чином є результатом посиленого росту бактерій, який розвивається на ґрунті сповільненої перистальтики [90]. У виняткових випадках гіпотиреоз може бути причиною шлунково-кишкових кровотеч, рефрактерних до звичайних методів лікування [91].

Дисбактеріоз та бактеріальні кишкові інфекції знижують рівень гормонів ЩЗ, притупляють ділянки рецепторів гормонів, збільшують кількість неактивного T_3 та сприяють автоімунним розладам ЩЗ [92]. Крім того, виявлений зв'язок між *Yersinia enterocolitica* та АІТ. Рівень антитіл до цієї бактерії порівняно із загальною популяцією в 14 разів вища у людей із АІТ [93]. Роль і значення ХП у патогенезі розвитку АІТ відома (див. розділ патогенезу АІТ).

АВТОІМУННИЙ ТИРЕОЇДИТ І ПЕЧІНКА ТА ЖОВЧНІ ШЛЯХИ

Гіпотиреоз може призвести до того, що жовчний міхур стає гіпотонічним і переповненим. Такий міхур збільшує ризик розвитку жовчокам'яної хвороби. Каміні в жовчному міхурі та протоках у хворих з АІТ і гіпотиреозом спостерігаються майже в 7 раз частіше порівняно із загальною популяцією. Це може бути пов'язано з тріадою: гіперхолестеринемія, гіпотонія жовчного міхура та зменшення виведення білірубину [94].

Гіпотонічний жовчний міхур знижує детоксикаційну функцію печінки. Погана детоксикація печінки не лише перешкоджає перетворенню T_4 на T_3 , але також перешкоджає виведенню надлишку естрогену [93]. Як наслідок, надлишок естрогену призводить до синтезу надмірної кількості тиреоїд-зв'язуючих білків. Занадто велика кількість зв'язаних з білками тиреоїдних гормонів ЩЗ перешкоджає потраплянню їх в клітини організму і сприяє прогресуванню гіпотиреозу.

Майже у 50 % пацієнтів із гіпотиреозом функції печінки незначно порушені. Зниження печінкового метаболізму при гіпотиреозі відображається зменшенням споживання кисню та спричиняє значне зниження глюконеогенезу і синтезу сечовини [95–97].

АВТОІМУННИЙ ТИРЕОЇДИТ І ПІДШЛУНКОВА ЗАЛОЗА

Епідеміологічні дослідження виявили зв'язок між автоімуунними захворюваннями, зокрема АІТ та патологією підшлункової залози. Нещодавні дослідження показали, що тиреоїдні гормони відіграють важливу роль у розвитку патології підшлункової залози та її острівців як при ЦД, так і при раку підшлункової залози [98]. Дисфункція гормонів ЩЗ різною мірою впливає на підшлункову залозу. Гіпотиреоз поєднується зі зниженою функцією підшлункової залози при ЦД [99]. Встановлений тісний зв'язок між АІТ та автоімуунним панкреатитом. Є дані про те, що дисфункція ЩЗ, зокрема гіпотиреоз на фоні АІТ, може збільшити ризик розвитку раку підшлункової залози. Нещодавні дослідження показали, що поширеність гіпотиреозу у пацієнтів з раком підшлункової залози становила 14,1 % [100].

АВТОІМУННИЙ ТИРЕОЇДИТ І СУПУТНІ ЗАХВОРУВАННЯ ШЛУНКОВО-КИШКОВОГО ТРАКТУ

Порівняно із загальною популяцією пацієнти з АІТ майже в 5 разів мають підвищений ризик розвитку целиакії [101, 102]. Поширеність антитіл до ЩЗ надзвичайно висока у пацієнтів із перніціозною анемією (57 %), а поширеність перніціозної анемії серед пацієнтів із гіпотиреозом становить 12 % [103]. У від 5 до 20 % випадків гіпотиреоз поєднується з біліарним цирозом [104].

АВТОІМУННИЙ ТИРЕОЇДИТ І НИРКИ

Патофізіологічні ефекти гіпотиреозу розвиваються в нирках і пов'язані переважно з впливом на нирковий кровотік і функцію нефрона [105]. Спочатку гіпотиреоз зменшує периферичний судинний опір і АТ, а згодом активує систему «ренін — ангіотензин — альдостерон». Наслідком активації цієї системи є збільшення реабсорбції натрію в каналцях і підвищення діастолічного АТ та перенавантаження лівих відділів серця. Внаслідок зменшення рівня активних тиреоїдних гормонів (Т3 та Т4) знижується експресія гена реніну і зменшується видільнення реніну [106]. Інші наслідки дефіциту гормонів ЩЗ включають нижчу секрецію натрійуретичного фактора передсердь та еритропоетину. Внаслідок цих процесів розвивається подальше зменшення об'єму циркулюючої крові [107]. При цьому швидкість клубочкової фільтрації може зменшитися до 40 %, з подальшим підвищенням рівня креатиніну в сироватці крові. Встановлено, що у разі неадекватної компенсації гіпотиреозу і поглиблення його тяжкості фільтраційна здатність нирок погіршується [105]. Отже, зв'язок між АІТ, гіпотиреозом та функціональною здатністю нирок насправді існує, проте багато питань цього зв'язку не встановлені і потребують подальшого вирішення.

АВТОІМУННИЙ ТИРЕОЇДИТ І ДИХАЛЬНА СИСТЕМА

Стосовно взаємозв'язку між АІТ, гіпотиреозом та дихальною системою є подорожньої роботи, у яких розглядається ця проблема. Так, Elif Tanrıverdi et al. (2013) вивчали зв'язок між інтерстиціальними хворобами легенів та автоімуунними за-

хворюваннями ЩЗ. Вони встановили, що поширеність АІТ є значно вищою у пацієнтів з інтерстиціальними хворобами легенів [108].

Е.Н. Schlenker et al. (2012) вивчали вплив гіпотиреозу на дихальну систему та контроль дихання на людях і моделях на тваринах [109]. Автори встановили, що гіпотиреоз впливає на багато аспектів дихальної системи. Підтверджують результати раніше проведених досліджень, що замісна терапія гормонами ЩЗ (Т₄ або комбіновані Т₃ і Т₄) може покращити або навіть нормалізувати функцію дихальної системи [110]. У висновку автори роблять наголос на тому, що в кожному випадку хронічної інтерстиціальної хвороби легенів необхідне дослідження гормональної функції ЩЗ.

Вивчення впливу гіпотиреозу на газообмінну функцію легенів проводили за показниками проб з фізичним навантаженням на двох групах хворих: з гіпотиреозом легкого та середнього ступенів тяжкості і практично здорових осіб [111]. Обидві групи були порівнянні за віком, статтю та індексом маси тіла. Хоча спірометрія була в межах норми в обох групах, вимушена життєва ємність та форсований потік видиху були значно знижені в групі гіпотиреозу. Що стосується параметрів тестування фізичних навантажень, то максимальний відсоток споживання кисню, хвилинна вентиляція, дихальний об'єм та насиченість кисню були значно знижені при гіпотиреозі. ТТГ суттєво негативно корелював із об'ємом форсованого видиху, тоді як він суттєво позитивно корелював з вільним Т4. Автори встановили, що навіть за наявності незміненої легеневої тканини за даними рентгенографії грудної клітки, газів артеріальної

крові та спірометрії у пацієнтів з гіпотиреозом параметри газообміну при тестуванні навантаженням можуть бути значно зменшені.

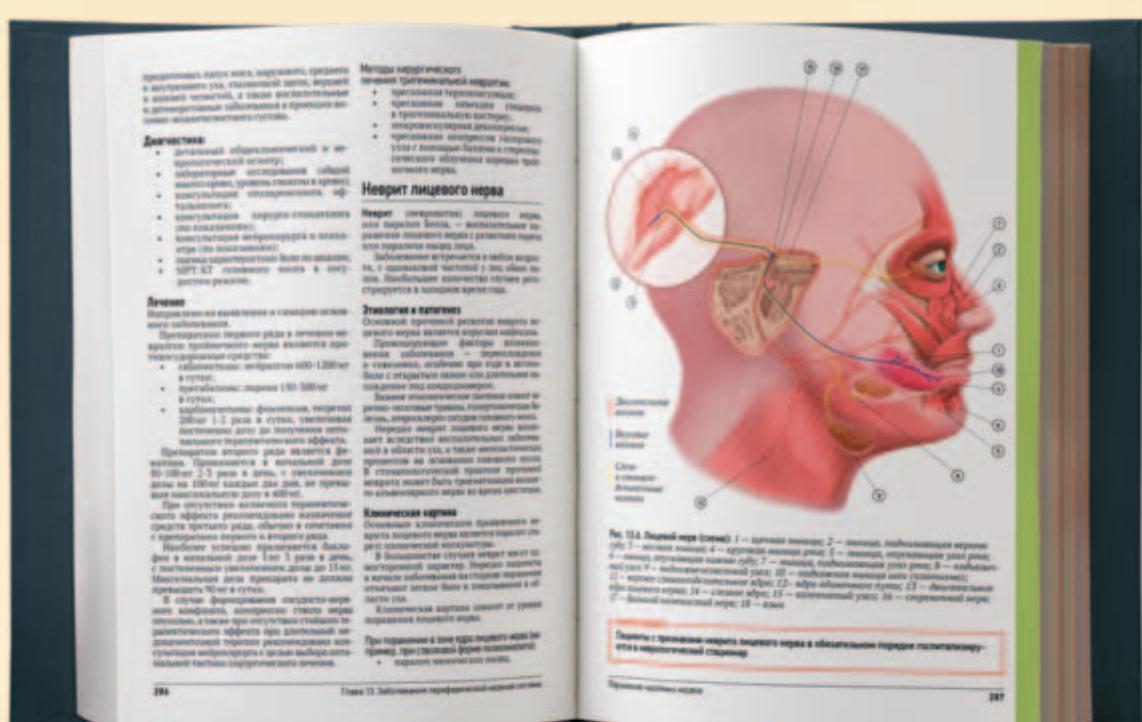
В одній роботі повідомляється про 18 випадків пневмонії, яка була спричинена хворобою Хашимото [112]. Є повідомлення про те, що АІТ може поєднуватися з криптогенною пневмонією. АІТ та криптогенна пневмонія асоціюються з вірусною інфекцією та автоімуунитетом, що створює певні фактори ризику перебігу і лікування пневмонії. Тому пацієнти з тиреоїдитом Хашимото, хворі на криптогенну пневмонію, можуть мати тяжкий перебіг і потребуватимуть тривалого перебування в стаціонарі [113].

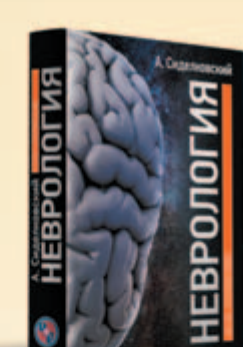
ВИСНОВКИ

Наведені дані літератури створюють цілісну уяву про автоімуунний тиреоїдит і його поєднання з автоімуунними захворюваннями органів і систем організму. Це дає підстави вважати, що автоімуунний тиреоїдит — не локальна автоімуунна хвороба виключно щитоподібної залози, а є одним із проявів загальної автоімуунної хвороби організму як у вигляді монозахворювання, так і в поєднанні з автоімуунним ураженням інших органів і систем. Наведені дані вказують на те, що визначення автоімуунного тиреоїдиту як автономного автоімуунного захворювання щитоподібної залози не є правильним з патогенетичної точки зору.

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

Список літератури знаходиться в редакції ■





Із питань придбання книги «Неврологія: атлас-довідник» звертайтеся за тел.:

(067) 675 71 04, (044) 223 27 42, (099) 095 24 94, (067) 325 10 26

У ПРОДАЖУ!
WWW.BOOKVAMER.COM.UA

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.

**ОПУБЛИКОВАНИ
РЕЗУЛЬТАТИ
ИССЛЕДОВАНИЯ
RECOVERY
О ПРИМЕНЕНИИ
ПЛАЗМЫ
ПЕРЕБОЛЕВШИХ
У ГОСПИТАЛИЗИРОВАННЫХ С COVID-19**

Внесколько ретроспективных исследований 2020 года была описана польза от применения плазмы переболевших у госпитализированных с тяжелым COVID-19. Затем было несколько рандомизированных клинических исследований (РКИ), в которых эти находки не подтвердились. А потом и в большом исследовании RECOVERY, посвященном изучению методов лечения COVID-19, разницы в летальности при применении плазмы не обнаружили, и по решению независимого наблюдательного комитета эту часть RECOVERY завершили досрочно.

14 мая в журнале «The Lancet» была опубликована статья с результатами исследования RECOVERY о применении плазмы переболевших у пациентов, госпитализированных с COVID-19. Это было рандомизированное контролируемое открытое исследование. Пациентов рандомизировали 1 : 1 в группу стандартной терапии или в группу стандартной терапии плюс плазма переболевших с высокими титрами (2 дозы). Первичный исход — 28-дневная летальность. Всего в исследовании было 11 558 пациентов, средний возраст — 63,5 года, женщин — 36 %. 92 % больных получали кортикостероиды. Вся плазма была с высокими титрами антител.

Большинство пациентов были включены в исследование вскоре после поступления в больницу. Результаты по летальности были сходными во всех подгруппах, включая пациентов без определяемых антител на момент рандомизации.

Кроме того, применение плазмы не влияло на долю пациентов, выписанных в течение 28 дней (66 % в группе плазмы и 66 % в группе стандартной терапии, OR 0,99, p = 0,57).

Вреда от плазмы в какой-либо подгруппе пациентов тоже не обнаружили.

Плазма не улучшала выживаемость и другие исходы. Результаты были сходны во всех возрастных, половых, этнических подгруппах, при всей длительности симптомов, уровне респираторной поддержки и использовании кортикостероидов и согласовывались с предыдущими РКИ.

38 % пациентов были серонегативными, и, хотя риск смерти у них выше, чем у сероположительных, улучшения выживаемости в этой подгруппе не обнаружили. Однако было небольшое снижение относительного риска достижения исхода в виде инвазивной ИВЛ или смерти в популяции пациентов без антител (до 0,90). Эти результаты не исключают возможность небольшого улучшения вероятности успешной выписки к 28-му дню или в плане прогрессирования до ИВЛ или смерти у серонегативных пациентов, получивших плазму. Но интерпретировать их нужно с осторожностью, пишут авторы.

Кроме того, ранее предполагалось, что терапия плазмой может быть эффективна на ранних стадиях заболевания, когда доминирует репликация вируса.

Авторы не выявили преимуществ при стратификации по времени от начала заболевания. Примечательно, что не обнаружили улучшения выживаемости в подгруппе пациентов, получивших плазму через 4 дня и менее от начала заболевания. Однако исследование касалось только госпитализированных, а потому неизвестно, есть ли преимущества на ранних стадиях и до прогрессирования тяжести заболевания, отмечают исследователи.

Возможно, могут быть преимущества у отдельных популяций пациентов (например, с нарушением гуморального иммунитета, что не представлено активно в исследовании), отмечают авторы статьи-комментария, опубликованной также 14 мая в журнале «The Lancet». Кроме того, чтобы определить, есть ли преимущества у амбулаторных пациентов, необходимы РКИ, отмечают авторы обеих статей.

www.thelancet.com

**УРОВЕНЬ ВИТАМИНА D И АНТИТЕЛА К SARS-COV-2:
ЕСТЬ ЛИ ВЗАИМОСВЯЗЬ?**

Тема возможной взаимосвязи витамина D и COVID-19 не утрачивает актуальность, и исследования на эту тему продолжаются. Во множестве предыдущих обсервационных исследований ограничения включали разное время измерения уровня витамина D относительно заболевания COVID-19, разные пороговые значения уровня витамина D и малый размер выборок в большинстве работ, отмечается в статье-комментарии к новому исследованию о взаимосвязи уровня витамина D с положительным результатом анализа на IgG к SARS-CoV-2 среди взрослых трудоспособного возраста, опубликованной в журнале «JAMA Network Open».

Авторы решили выяснить, есть ли независимая взаимосвязь между низкими уровнями витамина D и риском сероположительного результата в качестве индикатора перенесенной инфекции. Они осуществили когортное исследование служащих и супругов, которых тестировали на IgG

к SARS-CoV-2 в рамках скрининговой программы с августа по ноябрь 2020 года. Низким считали уровень меньше 20 нг/мл или менее 30 нг/мл.

В исследовании принимали участие 18 148 пациентов с результатами анализов на IgG к SARS-CoV-2, у них проверяли уровень витамина D до пандемии и во время нее. Средний возраст — 47 лет, 67,1 % — женщины. 5,0 % (900 человек) были сероположительными. У 4,5 тысячи человек (24,8 %) уровень витамина D был менее 20 нг/мл, а у 10 875 (59,9 %) — менее 30 нг/мл до пандемии.

По результатам исследования, у сероположительных участников уровень витамина D до, и во время пандемии был ниже, чем у серонегативных, что согласуется с предыдущими работами. Уровень витамина D менее 20 нг/мл ни до пандемии, ни во время нее не был связан с положительным результатом анализа на IgG. И для уровня витамина D менее 30 нг/мл до или во время пан-

демии при скорректированном анализе взаимосвязи также не получилось.

Среди главных достоинств исследования авторы называют большое число участников, в том числе и бессимптомно перенесших измерение уровня витамина D незадолго до пандемии, учитывалась также этническая принадлежность.

Среди ограничений исследователи отмечают следующее: анализ на антитела далеко не совершен в оценке риска инфекции, но при дополнительном чувствительном анализе получилось, что взаимосвязи все равно не было; возможно наличие неучтенных искажающих факторов.

Таким образом, хотя у сероположительных участников уровень витамина D был ниже, чем у серонегативных, низкие уровни витамина D не были независимо связаны с риском положительного результата анализа на IgG к SARS-CoV-2.

www.jamanetwork.com

Цереброкурин® Максимально повне відновлення



АТО



Мієлін

- 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***.



* Звеницькая Т.К. и др. Применение цереброкурина в комплексном лечении асфиксии у новорожденных. Медицина неотложных состояний. № 5. 2007.
 ** For Belenichev, Sokolov Elena (11. 2011) Nitrous Stress and Neurological Disorders in Experimental Alcohol Intoxication and Their Pharmacological Correction by Neuropeptides. Invent Rapid. Molecular Pharmacology. Vol. 2011, Issue 4.
 *** В.И.Черный и соавт. Перспективы нейротрофической церебропротекции в остром периоде тяжелой черепно-мозговой травмы и мозгового инсульта. Международный неврологический журнал. № 4. 2010.

Склад: 1 мл розчину містить 2 мг Цереброкурина: активних нейротрофіків, спрямованих на мозку збиронів валіної рогації короби. Лікарська форма. Розчин для ін'єкцій. Фармакокатегорія: група. Показання: ушкодження та некрози мозку. Код АТХ N05B X. Фармакологічні властивості. Патологічний модулятор Цереброкурин® впливає на вичерпувальну діяльність шлочно-кишкового тракту та блокує функції нервових кліток, підвищує активність синаптичного апарату нейрона. Цереброкурин® сприяє збільшенню діаметра мітохондрій, збільшенню їх площі в одній клітині та відновленню мітохондріального об'єкту на нейронах мозку, мозочку руйнування яких відбувається при глюкозному ураженні нейрона. Препарат чинить некролітичний вплив на біоелектричну активність мозку. Цереброкурин® покращує адекватність та венозний церебральний кровообіг. Нейротрофік, гліколітична, гепатопротекторна, анаболічна для сприяє реституції порушених функцій центральної нервової системи, зусиллям ін функціональним, так і органічним ураженням головного мозку, нормалізації вмісту-анестетичних функцій, розширенню ділянок адаптаційних реакцій: від сприяє фізичній, емоційній та соціальної роботи клітки та нервових та поглинає заповнення. При спадковому дегенеративному і генетично зумовленому захворюванні Цереброкурин® чинить стабілізуючий нейропротекторний ефект. Показання. Захворювання, які характеризуються порушенням функцій центральної нервової системи, зокрема різні форми нейроциркуляторної дистонії, хронічні ішемічні дисциркуляторні та постравматичні энцефалопатії, запізнені висхідні порушення мозкового кровообігу, після перенесених нейрохірургічних реконструктивних операцій на магістральних судинах голови, при хворобі Альцгеймера, синдромі Бенксвандера, при синдромі хронічної втоми та вказаною слабкості судинного генезу, деменції змішаних форм, інтелектуальних динамічних порушеннях, психоорганічному синдромі з інтелектуальною недостатністю; наслідках інсульту; хворобі Дюна, синдромі Рітта та Мартіна-Белла. У літній практиці — при загальному уповільненні розвитку та мовлення, вродженій алалії та дислексії, наслідках інсульту з афазією, церебральному паралічу з психофізичною затримкою (неглибокого ступеня), алімпічному (дисорієнтаційному) синдромі — у підлітковому вірші та при його наслідках без частих епілептичних нападів, наслідках інсульту або черепно-мозкової травми з розладами інтелектуальних функцій та слухово-зоровими, мовними паралічами. У неонатальному періоді — при пошкодженні та тяжкій асфіксії, наслідках тяжкої хронічної гіпоксії. В офтальмологічній практиці — сильна мікроциркуляторна дистонія (суха та волога форми), висока ускладнена кортексальність, стані після відокремлення сітківки, часткова атрофія зорового нерва, постравматична макулярна дистрофія, центральна серозна коріоретинопатія, нейрогенеративна діабетична ретинопатія без вазодилататорної макулярної ділянки, глаукома з компенсованим внутрішньочинним тиском. Препаративна. Підвищує індивідуальну чутливість до компонента препарату, вмістність, період подання гурду. Спосіб застосування та дози. Внутрішній вжив. Дорослим по 2 мл щодня, мінімальний курс лікування — 10 ін'єкцій. Хворим з тяжкими органічними ураженнями головного мозку, макулярною хворобою Альцгеймера курс може бути збільшений до 40 ін'єкцій, повторні курси розпочинаються через 2-3 тижні до 10 ін'єкцій. У літній практиці застосовувати з перших днів життя до 6-місячного віку — по 0,5 мл через день, на курс лікування — 3-5 ін'єкцій; віком від 6 місяців до 1 року — по 0,5 мл через день, на курс лікування 10 ін'єкцій; віком від 1-3 років — по 1-2 мл через день, курс — 10 ін'єкцій; віком від 3 років — 2 мл через день, 10-20 ін'єкцій. Дітям попереду курсу (2-4) через 1-3 місяці. Новонародженим та дітям перші 5 ін'єкцій внутрішньочинно, потім 1 мл внутрішньочинно, 1 мл внутрішньочинно. Ін'єкції здійснювати щодня, без перерв. Мінімальний курс лікування — 10 ін'єкцій. Категорія відпуску: За рецептом.

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

www.cerebrocurin.com.ua




СИСТЕМНИЙ ПІДХІД ПРИ ОЦІНЦІ ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я



ЛІТВАК А.І., к.м.н., доцент

Одеський регіональний інститут державного управління Національної академії державного управління при Президентові України, м. Одеса, Україна

Обраний нами підхід до використання системного аналізу базується на законі функціонування систем, який сформулював на початку ХХ століття О.О. Богданов як закон найменших, або закон «слабкої ланки». Його аргументи були викладені таким чином: «Якщо система складається з окремих частин вищої і нижчої організованості, то її відношення до оточуючого середовища визначається нижчою організованістю. Наприклад, міцність залізного ланцюга визначається найбільш слабкою ланкою, швидкість ескадри — найменш швидкохідним із судів, врожайність — тим із умов родючості, яке є у відносно найменшій кількості, тощо. Згідно цим законом можливість розвитку господарського цілого залежить від найбільш відстаючої його частини» [3]. С.С. Минько, спираючись на закон «слабкої ланки», використав системний підхід з вирахуванням коефіцієнта осциляції [7]. А.І. Літвак використав цей підхід для оцінки стану стоматологічної служби в державі [6]. Н.А. Лужецька використала цю методику у своїй дисертації для визначення стану наркологічної служби. Важливо, що коефіцієнт осциляції дозволяє оперувати саме інтегральними поняттями щодо оцінки ефективності функціонування багатокомпонентних систем [12]. Саме визначення слабкої ланки системи охорони здоров'я і ступеня її відставання від найкращих, передових елементів досліджуваної системи за різними напрямками діяльності дозволяє нам судити про нерівність доступу населення до медичної допомоги та її закладів, на чому наголошує ВООЗ [4]. Необхідність урахування слабких ланок системи і підтягування їх до рівня передових, досягнення потрібної відповідності між різними складовими цілої системи сьогодні є загально визнаним принципом в теорії і практиці управління.

МЕТОДИКА

Нами проведений аналіз варіаційних рядів, які в сукупності склалися з 28 показників смертності немовлят у певні роки (2000, 2005, 2010, 2015, 2016, 2018) за вісімнадцять років — з 2000 по 2018 рік — в усіх областях країни. На підставі аналізу варіаційного ряду нами розраховані варіаційний розмах і коефіцієнт осциляції, використаний метод групування і порівняння. Інформаційною базою дослідження стали дані офіційної статистики — Державної служби статистики України. Після аналізу зведених даних за регіонами за рік ми обирали показники двох областей в Україні, які мають найбільші (найкращі) та найменші (найгірші) показники щодо досліджуваних критеріїв. Нами також враховувався середній показник для всієї країни за даним критерієм за рік. Для подальшої статистичної обробки даних ми користувалися методами статистич-

ного аналізу з застосуванням параметрів розмаху (різниця між найбільшим і найменшим показником варіаційного ряду) та коефіцієнту осциляції, що відображає коливання крайніх показників відносно середніх даних у відсотках. Для оцінки коливань коефіцієнту осциляції нами була обрана шкала оцінок, що застосовується при акредитації медичних закладів і є офіційно визнаною шкалою в системі охорони здоров'я країни [8]. Слово «шкала» походить від латинського і перекладається як «сходи». Це послідовність чисел, що використовуються для виміру і кількісної оцінки будь-яких величин. Оцінка результативності системи охорони здоров'я при виконанні її завдань може бути такою: коливання коефіцієнта осциляції на 10 % — «відмінно», коливання коефіцієнта осциляції на 20 % — «добре», коливання коефіцієнта осциляції на 30 % — «задовільно», і коливання коефіцієнта осциляції більш як на 40 % пов'язано з незадовільною оцінкою.

Комплексна оцінка діяльності, явища чи об'єкту — це багатоаспектна і різностороння оцінка з використанням системи багатьох показників, що характеризують різні сторони явища, об'єкта або діяльності. **Інтегральна оцінка** діяльності, явища чи об'єкту — це зведення чисельних показників, різних за своїм способом розрахунку, та різних характеристик і одиниць виміру до єдиного числа, що об'єднує всі залучені в аналіз показники. Це дозволяє отримати більш глибоку багатокритеріальну оцінку об'єкта, що вивчається. Є декілька методичних прийомів аналітичної діяльності, які можна використати з такою метою, розрахувавши коефіцієнт осциляції для варіаційного ряду чи використавши індексний метод щодо нормативу (плану, середнього показника) або найкращого члена варіаційного ряду.

Смертність немовлят є всесвітньо визнаною характеристикою стану медичної допомоги і соціального добробуту у країні, тому ми обрали цей показник для оцінки національної системи охорони здоров'я. Смертність новонароджених — це число випадків смерті дітей віком до одного року на 1000 дітей, які народилися живими. Коефіцієнт дитячої смертності є одним із базових в оцінці загального рівня соціально-демографічного розвитку і досить точно характеризує соціальне положення населення, стан національних систем охорони здоров'я та відношення до людського життя в цілому на території тієї або іншої країни [9]. За спостереженнями науковців, смертність у віці до 1 року, з одного боку, різко перевищує смертність в іншому віці, крім найстарших осіб. З іншого боку, величина дитячої смертності служить показником рівня соціально-економічного розвитку країни. Рівень смертності немовлят вважається чутливим індикатором змін соціально-економічного та санітарного характеру у країні, він також залежить від рівня медичного забезпечення і своєчасного надання медичної допомоги.

Коефіцієнт смертності новонароджених застосовується як засіб аналізу для побудови порівняльних рейтингів, що відбивають якість життя населення в різних країнах, а також використовується для розрахунку Індексу людського розвитку (Human Development Index) у рамках спеціальної серії доповідей ООН про розвиток людини. За статистичними даними, у 2018 році у списку 193 країн світу з урахуванням показників смертності немовлят Україна опинилась на 61-му місці [9]. Характеристика показника коефіцієнта смертності новонароджених найбільшим чином залежить від правильної поведінки медичного персоналу і організації медичної допомоги населенню. Новонароджені діти перебувають у найбільш вразливому періоді свого життя, і правильна організація медичної допомоги та догляду за новонародженим дозволяє зменшити негативні ризики і запобігти незадовільному розвитку стану

дитини, забезпечити їй здорове майбутнє. Спеціалісти стверджують, що на погіршення ситуації щодо дитячої смертності насамперед впливає нестача медичного обладнання. Відслідковування й аналіз цього показника дозволяє розробити заходи і конкретні дії, що будуть спрямовані на запобігання хворобам дітей і їх смерті, дозволить оцінити ефективність прийнятих раніше рішень і заходів, охарактеризувати діяльність органів виконавчої влади різних рівнів у даному напрямку.

Аналіз показника смертності новонароджених в Україні протягом вісімнадцятирічного періоду показав, що він зменшився у 1,7 раза — з 11,9 ‰ у 2000 році до 7,0 ‰ у 2018 році, що можна оцінювати позитивно і що є свідченням наполегливої цілеспрямованої роботи медичних працівників і системи охорони здоров'я в цілому (табл. 1). Разом із тим слід зазначити, що середній показник смертності новонароджених серед членів ЄС у 2015 році становив 4,92 випадку на 1000 новонароджених¹, що набагато менше, ніж у нашій країні, і нам багато чого треба зробити, щоб наблизитись до Європи.

В нашому спостереженні найкращий (найменший) показник варіаційного ряду смертності немовлят для окремих регіонів за аналізований період також продемонстрував ще більшу динаміку зменшення — у 1,8 раза, з 7,9 до 4,5 ‰, що є позитивною характеристикою, більш наближеною до значень цього показника в Європі. Крім того, всередині варіаційного ряду за аналізований період у різні роки спостереження відбувалася зміна областей, що були найкращими і провідними у країні за цим показником: Полтавська, Київська, Сумська області. Це є переконливим свідченням постійного змагання областей між собою в удосконаленні систем надання медичної допомоги новонародженим. Разом із тим частіше за інших кращою за цим показником була Київська область, що є свідченням високого рівня якості і доступності

постійного змагання областей між собою в удосконаленні систем надання медичної допомоги новонародженим. Разом із тим частіше за інших кращою за цим показником була Київська область, що є свідченням високого рівня якості і доступності

¹ Младенческая смертность. https://gateway.euro.who.int/ru/indicators/h2020_20-infant-mortality/

Таблиця 1. Коефіцієнти смертності дітей до 1 року²

Україна		Області	Показник	Розмах, Ко, %
Роки	Показник			
2000	11,9	Запорізька	14,8	6,9
		Полтавська	7,9	58
2005	10,0	Івано-Франківська	12,9	5,4
		Київська	7,5	54,0
2010	9,1	Донецька	12,0	5,9
		Полтавська	6,1	64,8
2015	7,9	Закарпатська	10,5	5,1
		Київська	5,4	64,6
2016	7,4	Закарпатська	10,4	5,3
		Київська	5,1	71,6
2018	7,0	Закарпатська	10,4	5,5
		Сумська	4,5	84,3

медичної допомоги на території області, уваги владних структур до потреб системи охорони здоров'я, медичних працівників і населення.

Найгірший показник варіаційного ряду також зазнав позитивних змін за вісімнадцятирічний період: він зменшився у 1,4 раза — з 14,8 до 10,4 %. Постійно відбувалися зміни назви території і показника області, що займала в окремі роки останнє місце у варіаційному ряду: Запорізька, Івано-Франківська, Донецька і Закарпатська. Разом із тим Закарпатська область частіше за інші потрапляла на останнє місце, і це свідчить про необхідність допомоги і уваги до організації медичної допомоги в цій області з боку місцевих органів управління і центральної влади. Адже гірший показник більше як вдвічі перевищував найкращий показник серед українських регіонів, що підкреслює нерівність можливостей в отриманні медичної допомоги населення різних регіонів.

Постійна зміна крайніх показників смертності немовлят у варіаційному ряду як кращих (найменший показник), так і гірших (найбільший показник) регіонів є свідченням того, що система є живою і постійно перебуває у внутрішньому русі, постійно змінюючи як кращі області, між якими існує негласне змагання, так і області з найвищими показниками смертності немовлят в країні, що намагаються вийти з числа найгірших і роблять все, щоб не лишатися останніми порівняно з іншими та отримати кращі результати своєї діяльності. Одночасно відбувається зовнішній рух системи — зміна системи щодо зовнішнього середовища, про що можна судити за зменшенням показника розмаху варіаційного ряду між найбільшим і найменшим показниками смертності немовлят у 1,25 раза — з 6,9 у 2000 році до 5,5 у 2018 році. Разом із

тим, оскільки зміни усіх опорних точок системи відбувалися непропорційно, коефіцієнт осциляції за цей вісімнадцятирічний період збільшився з 58 до 84,3 %, демонструючи негативне зростання за обраною нами на початку шкалою. Оцінка значення коефіцієнту осциляції є незадовільною відповідно до прийнятої в нашому дослідженні шкали в усі роки розрахунку показника, а в останні роки з'явилася тенденція до зростання цього показника, що ще більше погіршило його оцінку. Значення коефіцієнту осциляції варіаційних рядів показника смертності немовлят у різні роки як найважливішого медичного і соціального показника системи охорони здоров'я може свідчити про зростання проблеми нерівних можливостей населення різних територій у питаннях надання медичної допомоги при пологів та неонатальній допомозі.

² Статистичний щорічник України за 2016 рік. Державна служба статистики України. Київ, 2017. С. 42.

Таким чином, на підставі проведеного аналізу можна зробити такі висновки:

- система охорони здоров'я є живою системою, яка перебуває в постійному русі як всередині, щодо відношення елементів системи один до одного, так і у зовнішньому середовищі, розширюючись чи зменшуючись у просторі, прогресивно розвиваючись і удосконалюючись, змінюючи якість медичної допомоги у бік поліпшення;
- постійна зміна показників смертності немовлят і назв різних регіонів з найкращим і найгіршим значенням показників варіаційного ряду, що характеризує систему охорони здоров'я, підтверджує динамічний характер системи, яка постійно змінюється й удосконалюється;
- позитивне зменшення показників смертності немовлят протягом вісімнадцятирічного спостереження відбувається щорічно на всіх регіональних територіях країни, в усіх обласних підсистемах охорони здоров'я;
- разом із тим процес прогресивного розвитку системи охорони здоров'я має нерівномірний характер і сприяє зростанню нерівності серед жителів при отриманні медичної допомоги. Такий стан системи потребує додаткових зусиль і рішень як місцевої, так і центральної влади, щоб зробити цей процес більш рівномірним і зменшити нерівність жителів при отриманні медичної допомоги в різних регіонах;
- запропонований нами підхід до використання і оцінки коефіцієнту осциляції варіаційного ряду показників системи охорони здоров'я є інформативним і дієвим засобом системного аналізу та відповідає вимогам комплексного й інтегрального аналізу сучасної системи охорони здоров'я.

Список літератури знаходиться в редакції ■

НОВИНИ НОВИНИ НОВИНИ НОВИНИ НОВИНИ

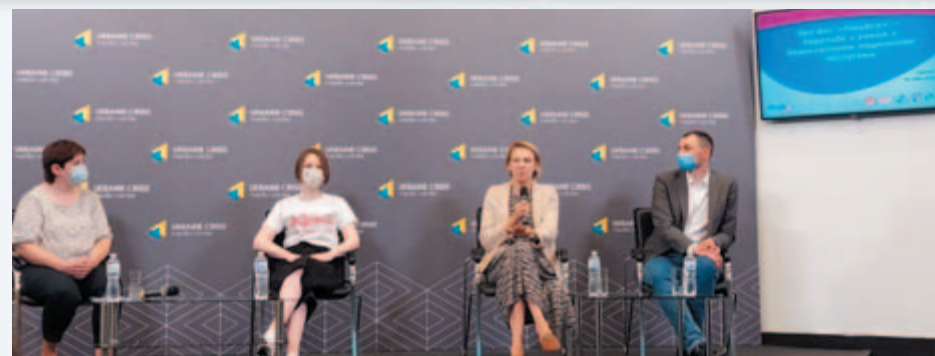
БЕЗКОШТОВНЕ ЛІКУВАННЯ РАКУ МОЖЛИВЕ: РОЗПОЧАВ РОБОТУ ЧАТ-БОТ «ЛІКУЙСЯ» ДЛЯ ОНКОХВОРИХ

Пацієнтські організації запустили чат-бот «Лікуйся», який зорієнтує щодо безкоштовних медичних послуг усіх, хто зіткнувся з діагнозом «рак молочної залози».

У прес-центрі Українського кризового медіа-центру презентували в Telegram чат-бот «Лікуйся», мета якого — надати пацієнтам з онкологічними захворюваннями в доступній формі необхідну інформацію щодо лікування в межах Програми медичних гарантій. Реалізували проекти ГО «Ліки Контроль» та ГО «Афіна. Жінки проти раку» за підтримки USAID/UK aid проекту «Прозорість та підзвітність у державному управлінні та послугах/TAPAS» і за сприяння Міністерства цифрової трансформації України.

«Наша організація «Ліки Контроль» вже не один рік працює над покращенням доступу до якісних, безпечних та ефективних лікарських засобів. Проте зараз ми бачимо потребу також в донесенні інформації щодо безкоштовних послуг та лікарських засобів в боротьбі з раком, який щороку забирає десятки тисяч життів в Україні. Для якісного втілення чат-бота ми проаналізували великий масив даних: реєстри закладів охорони здоров'я, договори НСЗУ з онколікарнями тощо. Проте наша головна ціль — донести до хворих з діагнозом «рак», що не потрібно складати руки, оскільки є реальні та доступні можливості лікування онкології», — розповіла голова ГО «Ліки Контроль» Наталія Гуран.

Чат-бот «Лікуйся» — це інструмент в месенджері Telegram, який допоможе



На фото: Наталія Гуран, Вікторія Романюк, Катерина Онліюгу, Дмитро Черниш

кожному, хто зіткнувся з діагнозом «рак молочної залози», зорієнтуватися, в якому медичному закладі, які медичні послуги і в якому обсязі можна отримати безкоштовно. Користувач чат-бота обирає послугу, після чого отримує покрокову інструкцію з необхідною інформацією.

«Багато пацієнтів не знають, які саме послуги в онкоцентрах є безкоштовними, і через це існують стереотипи, що лікування онкології дуже дороге. Тому велика частка пацієнтів відмовляється від нього. Цей чат-бот допоможе людям розібратися, які послуги вони можуть отримати безкоштовно, і допоможе їм почати лікування. Чат-бот максимально легкий у використанні і доступний для усіх смартфонів та комп'ютерів. Звертаюся до пацієнтів та їх рідних: заходьте та перевіряйте необхідну інформацію!» — закликала Вікторія Романюк, співзасновниця ГО «Афіна. Жінки проти раку».

Також чат-бот «Лікуйся» допоможе відстояти право на безкоштовну медичну до-

помогу, запобігатиме проявам корупції в медзакладах, зокрема унеможливить нелегальну оплату послуг або лікарських засобів, які вказані в переліку НСЗУ як безкоштовні.

«Коли людина дізнається про складний діагноз, вона почувається розгубленою. Чат-бот «Лікуйся» дозволяє пацієнту зорієнтуватися в системі охорони здоров'я. Лікування пацієнтів з онкологією — в особливому фокусі уваги Національної служби здоров'я України. Трансформація системи охорони здоров'я покликана знизити катастрофічні витрати на лікування, які несуть пацієнти зі своєї кишені. Тому у Програмі медичних гарантій на 2021 р. передбачена рання діагностика раку та лікування онкозахворювань — хіміотерапевтичне та радіологічне. Впроваджений новий пакет лікування та супроводу пацієнтів з гематологічними та онкогематологічними захворюваннями. Але людині у складній ситуації може бути важко швидко зорієнтуватися,

в яку лікарню звертатися і на яку безкоштовну медичну допомогу розраховувати. Прокласти маршрут до одужання дозволить новий сервіс для пацієнтів — чат-бот «Лікуйся». Платформами для його створення стали, в тому числі, і відкриті дані НСЗУ», — заявив директор Департаменту розвитку електронної системи охорони здоров'я НСЗУ Дмитро Черниш.

Чат-бот «Лікуйся» не лише допоможе пацієнтам розпочати лікування онкологічних захворювань, але також зробить суттєвий внесок в посилення прозорості українського уряду перед населенням.

«Наша місія — просувати політику прозорості та відкритості даних для населення. Проект «Лікуйся» є одним із заходів, що робить інформацію у сфері медичних послуг та закупівель доступною для людей. І це надзвичайно важливо, особливо в боротьбі з раком. Адже від цієї інформації залежать тисячі людських життів», — сказала Катерина Онліюгу, керівниця напряму відкритого USAID/UK aid проекту «Прозорість та підзвітність у державному управлінні та послугах/TAPAS».

Ознайомитися з чат-ботом можна за посиланням: https://t.me/likuysia_bot

Довідково: безкоштовні медичні послуги, про які розповідає чат-бот, доступні в межах Програми медичних гарантій. Програма медичних гарантій визначає перелік та обсяг медичних послуг і лікарських засобів, повну оплату надання яких пацієнтам гарантує держава коштом платників податків. ■

МЕДИЦИНСКІЕ ШКОЛЫ 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

Медицинские школы Древней Греции оставили неизгладимый след в истории мировой медицины, а многими их принципами мы пользуемся и по сей день [1–3]. Однако примечательным является то, что на протяжении многих столетий своего существования мы не видим никакого сколько-нибудь существенного прогресса в развитии этих школ [13, 16]. Напротив, со времени смерти Гиппократов [8, 12] наблюдается их четкий прогрессирующий упадок, понять и объяснить который возможно только в контексте тех учений, которые лежали в основе каждой из них, что и стало предметом нашего обзорного исследования.

В Древней Греции с появления первых ее цивилизаций, критской и микенской, и до эпохи эллинизма никогда не было специальных общественных школ, в которых бы готовили врачей. И поэтому будущих врачей вначале готовили дома, а занятия медициной передавались по наследству от отца к сыну [4, с. 32].

Затем, вследствие, с одной стороны, возросшего спроса на врачебную деятельность, а с другой — недостатка родственников, в эти семейные школы стали принимать не только членов той или иной врачебной семьи, но и посторонних лиц, что привело к созданию медицинских школ. Каждая из этих школ базировала свои принципы на учении того или иного философа или философов, что не было случайным, так как медицина тогда была лишь частью философии или, точнее, выражением той или иной философской системы.

При этом следует также подчеркнуть, что разделение на отдельные науки в Греции также отсутствовало, и все они объединялись общим понятием «философия».

И поэтому в основе всей древнегреческой медицины, ее школ лежали различные философские учения, объясняющие происхождение болезней и пути их исцеления.

Принятое в советское время разделение древнегреческих медицинских школ на материалистические и идеалистические несостоятельно [9, 14], так как материалистов в марксистском понимании в Древней Греции практически не было. И, тем более, в основе медицинских школ материалистические воззрения не лежали никогда. Также сам термин «нехрамовая медицина», который часто применяется в отношении древнегреческих медицинских школ, весьма относителен, так как религиозные воззрения были господствующими в каждой из них.

КРОТОНСКАЯ МЕДИЦИНСКАЯ ШКОЛА

Основателем кротонской медицинской школы был знаменитый греческий философ Пифагор. Он родился на острове Самос, и, по некоторым сведениям, его учителем был знаменитый Фалес. В молодости Пифагор очень много путешествует по Палестине, Халдее, Египту и Индии, где знакомится с религией и философскими воззрениями этих народов, а также их медицинской практикой. В 529 г. до н.э. он прибывает в Италию и поселяется в городе Кротоне, где основывает свою школу, более напоминавшую по структуре тайный орден.

Целью, которую ставил Пифагор, было улучшение формы правления и образования граждан путем их гармоничного развития. Последнее достигалось в первую очередь проповедованием умеренности во всем — как в еде, питье, так и в интимных



Центр Лаодикии. Турция.
Фото А.А. Опарина



Сирийская улица в Лаодикии. Турция.
Фото А.А. Опарина

отношениях. Так, в частности, для приучения своих учеников к воздержанию Пифагор ставил перед самыми голодными из них самые вкусные блюда и затем приказывал сразу же их убрать. Для обуздания интимных желаний он рекомендовал гимнастические упражнения. Женщины, которые также допускались в число его слушателей, должны были отказаться от каких бы то ни было украшений. В учении Пифагора наравне с философией сочетались религия и оккультизм. Так, его ученики не только регулярно совершали жертвоприношения и пели священные гимны, но и активно занимались предсказаниями будущего по снам, полету птиц и даже вызывали, как рассказывали, души умерших [10, с. 231].

В основе учения Пифагора лежало учение о числах, из которых, по его мнению, состоял как человек, так и весь мир. Каждому из чисел Пифагор приписывал особое значение. Единица выражала активное мужское начало, два — нечто несовершенное, три — нечто определенное, четыре — эмблему души, пять — физическое бытие, шесть — растительное, семь — животное бытие, восемь — человеческую жизнь, девять — надмирную жизнь, десять — особое священное число.

Пифагор признавал бога как источник жизни и мировой души. А также утверждал, что у человека есть две души: высшая божественная бессмертная и низшая животная. После смерти человека в зависимости от того, как он жил, бессмертная душа идет или вверх, или вниз для переселения в других животных или людей. Здесь мы видим четкое влияние на его философию древнеиндийских идей о реинкарнации и древнеегипетских о переселении душ [10, с. 233].

Пифагор широко занимался врачебной практикой. Здоровье, по его определению, — это состояние гармонии, в то время как болезнь — ее нарушение.

Причину болезней он видел, однако, в носящихся в воздухе демонах и духах, которые и посылают человеку сновидения и предзнаменования болезни.

Поэтому главное лечение заболеваний должно было сводиться к исполнению священных песнопений, где он использовал, в частности, речитативы из Гомера и Гесиода, обрядовым очищениям и прорицаниям. Также видную роль он отводил диете, гимнастическим упражнениям и некоторым растительным веществам, которым приписывал магическое действие.

Примечательно, что любые хирургические манипуляции, даже в виде прижиганий, не допускались вовсе [10, с. 234].

Из врачей — учеников Пифагора известны Алкемон Кротонский, Филолай, Эпихарм, который, кстати, говоря о смерти, считал, что в ее процессе прах возвращается в землю, а дух поднимается вверх, что было почти библейским определением смерти [10, с. 235].

Вскоре школа Пифагора практически сходит на нет, запутавшись в этой странной смеси в ее учении религиозного, оккультного и философского.

ЛАОДИКИЙСКАЯ МЕДИЦИНСКАЯ ШКОЛА

Древний город Лаодикия расположен в Турции, в Малой Азии, в нескольких километрах от современного города Денизли и в непосредственном соседстве с другими известными библейскими городами — Колоссами, к церкви которых обращено одно из посланий апостола Павла, и Иераполом, также упоминаемым Павлом в своем Послании.

Лаодикия, в отличие от многих древних городов, строившихся на природных возвышенностях или горах, располагалась на широкой равнине, там, где долина реки Лик смыкается с Меандром. Расположение, однако, было очень выгодно, так как на запад от Лаодикии проходила прямая дорога в крупнейший город античного мира Эфес, к востоку от нее шли дороги на Антиохию, Дамаск, в долину Евфрата, а к северо-востоку — в пустыню Гоби и далее караванными путями в дальние страны Востока [18].

Это удобное географическое расположение и обусловило наличие здесь первых древних поселений.

Однако особый отсчет времени в этом месте начинается сравнительно поздно, когда около 250 года до н.э. правитель Сирийского царства — одного из государств, образовавшихся после распада империи Александра Македонского, Антиох II (261–246) строит здесь (на месте древнего поселения Диосполиса) в честь своей молодой и красивой жены Лаодики (приходившейся ему двоюродной сестрой) город, называя его Лаодикией (в отличие от одноименного города в Сирии Лаодикия, построенная Антиохом, именовалась Лаодикия на Лике (Laodicea ad Lycum)).

Помимо необыкновенной по цвету и качеству черной шерсти Лаодикия славилась по всему античному миру своей медицинской школой. Имена врачей этой школы выбивали даже на монетах в период правления императора Августа [21, с. 733].

Именно в этой школе, занимающейся преимущественно лечением глазных болезней, был разработан знаменитый фригийский глазной порошок. В его основе была высушенная грязь из термальных источников Иераполя, которую смешивали с водой до образования глинистой консистенции [21, с. 733]. Изготавливали это лекарство в виде так называемых коллирий, похожих внешне на сургучные палочки, которые изготавливали из вышеуказанной смеси. Потом на них накладывали печать врача и высушивали. Перед употреблением отламывали кусочек коллирия, растирали его в порошок, готовя из него лекарство, как правило, на розовой воде или масле.

Также в непосредственной близости от Лаодикии располагалось знаменитое святилище в честь фригийского бога Мена Карийского, где была открыта и учреждена знаменитым врачом древности Герофилом из Халкедона (IV–III вв. до н.э.) медицинская школа [17, кн. XII, гл. VIII, 20, с. 543]. Благодаря этому в Лаодикию стекались все страдающие заболеваниями глаз, кто мог, конечно, это себе позволить.

КНИДСКАЯ МЕДИЦИНСКАЯ ШКОЛА

Свое название данная школа, являющаяся старейшей медицинской школой Греции, получила от названия города Книд, основанного около 700 г. до н.э. спартанцами на Триопийском мысе Малой Азии, невдалеке от современного города Мармарис в Турции. Книд считался городом богини любви Афродиты, статуя которой возвышалась на мысе над Эгейским морем.

Книдская школа старалась видеть в медицине науку. С этой целью она стремилась разработать теоретическое учение о болезни и на его основании — соответствующую терапию. Однако вследствие крайне низкого уровня медицинских знаний, и в первую очередь базовых элементарных представлений об анатомии и физиологии, эта благая по своей сути цель не только не воплотилась в жизнь, но и привела к появлению псевдонаучных теорий. Главная из них заявляла о том, что болезнь возникает вследствие накопления в различных частях тела вредных веществ, отчего в одной и той же части тела могут возникать самые различные заболевания. Вследствие этого стала совершаться попытка дифференциации заболеваний путем изучения местных проявлений. Это привело к резкому подчеркиванию местного характера болезней [13, с. 49, 50].

Книдская школа главное внимание уделяла тому или иному отдельному симптому и на основании этого каждый симптом ассоциировала с той или иной конкретной болезнью. Так, врачи книдской школы выделяли 7 видов заболеваний желчи, 12 — мочевого пузыря, 3 — чахотки, 4 — болезни почек. Это было, безусловно, весьма важно, так как позволяло выделить отдельные нозологические единицы.

Однако ввиду низкого уровня медицинских знаний того времени увлечение скрупулезным изучением отдельных симптомов привело к тому, что каждый отдельный симптом стал ассоциироваться с тем или иным конкретным заболеванием [6].

В результате этого количество заболеваний, которые выделяла данная школа, достигло нескольких сотен, что приводило при и так крайне низком тогда уровне медицинских знаний к путанице в постановке диагноза и созданию множества химерических, несуществующих видов болезней [19, с. 176]. Поэтому, разрабатывая, в принципе, правильный подход, базирующийся на анализе симптомов заболевания, и на основании этого приходя к постановке диагноза, книдская школа запуталась в выделяемых ею же многочисленнейших симптомах.

Исходя из существования множества заболеваний у отдельно взятого пациента, книдская школа разрабатывала терапию с содержанием в рецептах огромного количества ингредиентов [5, с. 44].

Вместе с тем эта школа сделала многое для совершенствования методов диагностики и, в частности, методов аускультации пациентов.

Книдская школа со временем стала базироваться на учении Платона о пневме — божественной душе. В своем произведении «Тимей» Платон затронул близкие к медицине вопросы. Все происходящие в здоро-



Вид на два порта древнего Книда. Турция. Фото А.А. Опарина



Общий вид древнего Книда. Турция. Фото А.А. Опарина

вом и больном организме процессы Платон истолковывал идеалистически и мистически. «Платон, долго живший в Египте, был знаком с египетскими воззрениями. В «Тимее» он развил учение о пневме, божественной душе. По Платону, пневма проникает в тело человека, причем в мозгу сообщает ему способность чувствовать и мыслить, в сердце согревает и в печени питает... Здоровье и болезнь, по Платону, определяются потусторонним началом, божественной душой — пневмой. Превращениями пневмы в организме и ее влиянием на различные органы Платон объяснял патологические явления» [9, с. 41].

Причину болезни Платон видел в наказании, ниспосланном с неба. Лекарства не имеют никакого значения. Исцелять могут только обряды, гимны, музыка.

Таким образом, книдская медицинская школа базировалась на принципах частной патологии, заложив основу учения и понятия о симптомах заболевания. Наиболее знаменитыми представителями этой школы были Эврифон, современник Гиппократ, и придворный врач персидского царя Ктезий.

Другой наиболее знаменитой медицинской школой Греции, постоянно соперничающей с книдской, была косская школа.

КОССКАЯ МЕДИЦИНСКАЯ ШКОЛА

Свое название косская медицинская школа получила от места своего расположения — острова Кос, который находится в Эгейском море, в 4 км от территории современной Турции. Первоначально Кос был заселен карийцами, но в XI веке до н.э. он был завоеван дорийцами, принесшими с собой культ бога врачевания Асклепия.

Центром косской школы был расположенный на острове Кос асклепион, который имел принципиальные отличия от классических асклепионов, которые мы рассматривали ранее.

«В полную противоположность Эпидавру, все устройство этой больницы показывает, что здесь преследовались цели действительного лечения больных. Асклепия находилась на расстоянии часа пути от портового города того же названия; она была расположена на высоте 100 м над уровнем моря на склоне горного хребта высотой в 1000 м, пересекающего весь остров; благодаря такому положению Асклепия, помимо нахождения в безлихорадочной местности, была защищена,

кроме того, от южного ветра, который уже в древности заслуженно пользовался репутацией вредного ветра. Асклепия пользовалась превосходной родниковой водой из источника, бравшего начало в горах и вытекавшего как раз там, где был расположен храм; вода источника распределялась по существовавшей уже в древности водопроводной сети, снабжавшей все здания. Эти здания были приспособлены в первую очередь для помещения больных... можно с полной определенностью утверждать, что Асклепия служила для врачей местом, где они учились. И то и другое подтверждается целым рядом находок. Таким образом, были выполнены все условия для того, чтобы здесь именно явился величайший врач древности Гиппократ» [13, с. 48-49].

Косская школа в отличие от книдской основное внимание уделяла не анализу и изучению отдельно взятых симптомов, а изучению состояния больного в целом и, исходя из этого, определяла прогноз течения заболевания. Именно отсюда берет начало понятие «клиника» (от греч. klinike — «уход за больным»), то есть наблюдение и лечение у постели пациента.

Представители этой школы придавали большое значение в формировании болезни неправильному питанию, половому воздержанию, многолетним дурным привычкам и влиянию окружающей среды.

В отличие от книдской косская школа видела в медицине в первую очередь искусство, которому мог научиться только тот, кто рожден врачом. Осознавая недостаточность своих знаний, представители косской школы полагали, что главное — это не теоретическое изучение представлений о болезни, а создание общих принципов лечения больных [13, с. 50].

Косская школа учила, что вне зависимости от того, чем обусловлена та или иная болезнь, бороться с ней будет организм пациента, и потому главная задача врача — помочь организму в этом процессе. Врачи косской школы обращали внимание на общее состояние больного, а врачи книдской — на отдельные проявления заболевания [11, с. 245].

Таким образом, если книдская школа занималась вопросами частной патологии, то косская — общей.

Вместе с тем, если представители книдской школы, выделяя множество заболеваний, выписывали длинные и сложные рецепты, то представители косской школы,

напротив, выписывали крайне мало препаратов, и то после длительного наблюдения, а часто и вообще не выписывали каких-либо лекарственных средств, чем вызывали раздражение не только тогдашних аптекарей, но и самих пациентов [19, с. 176-177]. Эти принципы проповедовал и самый выдающийся представитель косской школы — Гиппократ.

Косская школа, в первую очередь в работах Гиппократ — своего ведущего представителя, разработала принципы врачебной этики, многие из положений которой не потеряли своей актуальности и в наши дни и будут рассмотрены нами в главе, посвященной Гиппократу. В своих философских воззрениях представители косской школы во многом базировались на философии Пифагора, уделявшего в происхождении болезней центральное место цифрам.

Так, один из последователей школы Пифагора, знаменитый Гиппократ, учил, «что острые заболевания кончаются на 7-й день, а хронические — на 21-й день и что заболевания чаще бывают в нечетные годы и числа» [14, с. 35]. И это при том, что Гиппократ был наименее подвержен влиянию мистики по сравнению с другими древними врачами.

При этом хирургические вмешательства проводились не столько по медицинским показаниям, сколько на основании данных астрологии и нумерологии. Не картина заболевания диктовала время для проведения оперативного вмешательства, а расположение звезд и счастливые цифры. Порой жизненно важная операция откладывалась на долгое время из-за, как полагали, несчастливого расположения звезд.

Обработку ран часто заменяли закланья жрецов, что, безусловно, вело к огромному проценту их нагноений с последующим летальным исходом.

Тяжелые терапевтические заболевания лечились при помощи обрядов, а впадение людей в кому рассматривалось как состояние общения с богами, не требующее никакого вмешательства.

Таким образом, мы видим, что несомненно ценные достижения, накопленные древнегреческими медицинскими школами, вследствие господства философских школ, тесно связанных с магическими и проокультурными практиками, не получили своего развития и, более того, произошло их вырождение. В эпоху Средних веков вследствие безраздельного господства в медицине религиозных воззрений папства сама медицинская наука пребывает в состоянии практически полной стагнации, и фактически только арабские врачи с научной целью используют труды древнегреческих врачей, в то время как в средневековых университетах Европы их преподавание носило крайне обрывочный характер, вновь всецело подчиненный и подогнанный под все те же средневековые религиозные догматы. И только бурное развитие медицинской науки в эпоху Реформации позволило по достоинству оценить и развить наработки древнегреческих медицинских школ, многие из которых вошли и в современную клиническую медицину.

Список литературы находится в редакции ■



Общая панорама косского асклепиона сверху. Греция, о. Кос. Фото А.А. Опарина



Вид на нижний ярус косского асклепиона. Греция, о. Кос. Фото А.А. Опарина

О ПОСТКОВИДНОМ ФИБРОЗЕ ЛЕГКИХ И НЕ ТОЛЬКО

Мой опыт лечения ковидных больных, особенно тех, которые пострадали от «британского» штамма, свидетельствует, что в контексте пандемии COVID-19 нельзя игнорировать фиброзные поражения легких в период выздоровления после коронавирусной пневмонии. Некоторые врачи считают, что фиброз, развивающийся после острого COVID-19, обратим и вообще не требует лечения. Это ошибочная и крайне вредная точка зрения!

Любые, даже минимальные, изменения эластичности легочной ткани могут вызвать серьезные нарушения микроциркуляции в легких с нарушением вентиляционно-перфузионных механизмов и привести к развитию легочной гипертензии. Сообщения об этом уже появляются в научной прессе и постоянно накапливаются.

В частности, авторы одного из таких сообщений описывают историю болезни пациентки, у которой развилась легочная артериальная гипертензия (ЛАГ) через два месяца после COVID-19. Пациентка — 55-летняя женщина с нормальным артериальным давлением, положительным результатом теста на SARS-CoV-2 — перенесла респираторный дистресс-синдром легкой степени. Во время лечения ей потребовалось постоянное положительное давление в дыхательных путях. Через два месяца после выписки из больницы с отрицательным результатом ПЦР-теста у больной появились одышка при физическом напряжении, сухой кашель, утомляемость и эпизоды обморока при физической нагрузке. На основании клинической картины, электрокардиографии, компьютерной томографии и трансторакальной эхокардиографии был поставлен диагноз ЛАГ (рис. 1).

Здесь я сделаю отступление, чтобы еще раз напомнить как врачам, так и пациентам: при COVID-19 золотым стандартом обследования является компьютерная томография легких. Посмотрите: что вы видите на рентгеновском снимке и что на самом деле происходит в легких по данным КТ?!

Развитие постковидного фиброза легких связано не только с прямым инфекционным повреждением легочной ткани и последующим пролиферативным воспалением, но и с миграцией в легкие воспалительных клеток, создающих мощный профибротический потенциал.

Реализация этого регуляторного сигнала приводит к чрезмерному разрастанию фиброзной ткани в легких. По данным нескольких клинических испытаний, мезенхимальные стволовые клетки (МСК)



Рисунок 1. А — рентгеновский снимок пациентки, перенесшей COVID-19. Красные стрелки указывают на фиброзные изменения, более заметные в базальных областях обоих легких. Б — КТ-сканирование с высоким разрешением указывает на массивный фиброз, диффузные симметричные помутнения «матового стекла» (желтые стрелки), затрагивающие оба поля легких, а также утолщение междолевых перегородок

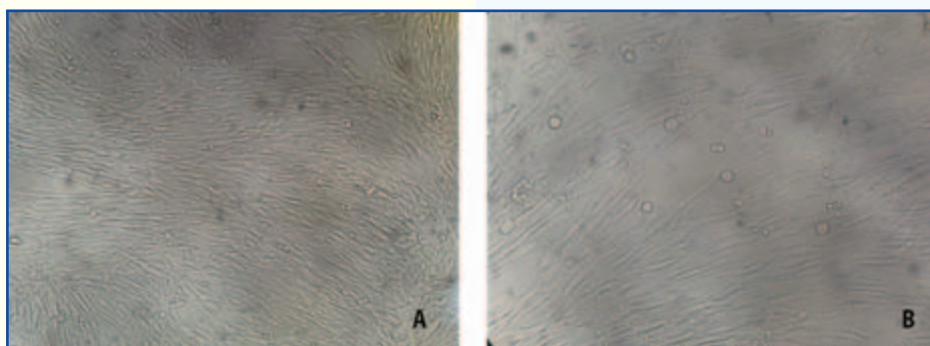


Рисунок 2. МСК для лечения острой кислородозависимой COVID-19

оказались эффективным оружием в борьбе с постковидным фиброзом легких. МСК производят противовоспалительные цитокины и подавляют клетки иммунной системы, противодействуя механизмам цитокинового шторма и фиброзной трансформации легочной ткани.

Предварительные результаты наших клинических испытаний («Терапия мезенхимальными стволовыми клетками при COVID-19») показали, что использование МСК в лечении пациентов с кислородозависимой COVID-19 (рис. 2А):

- 1) не вызывает побочных реакций и отрицательных изменений клинико-лабораторных показателей;
- 2) значительно сокращает время исчезновения симптомов COVID-19;
- 3) вызывает быстрое клиническое улучшение, которое сопровождается снижением в крови биохимических маркеров воспаления: С-реактивного белка, интерлейкина-6, ферритина и D-димера, хотя уровень ферритина нормализуется не у всех пациентов;

4) быстро и эффективно увеличивает соотношение насыщения крови кислородом и фракции вдыхаемого кислорода (SpO_2/FiO_2), что указывает на способность МСК предотвращать развитие цитокинового шторма и острого респираторного дистресс-синдрома;

5) вызывает быстрое и прогрессирующее увеличение индекса оксигенации PaO_2/FiO_2 , что указывает на способность МСК значительно улучшать механизмы вентиляции/перфузии у пациентов с кислородозависимой формой COVID-19.

Очень важным является тот факт, что у пациентов, получавших мезенхимальные стволовые клетки в остром периоде COVID-19, фиброз легких в постковидном периоде не развивается!

Конечно, постковидные осложнения в виде фиброза легких и легочной артериальной гипертензии требуют дальнейшего пристального внимания исследователей и более глубокого клинического изучения для оптимизации лечения COVID-19 и предупреждения Long Covid, или пост-

ковидного синдрома. Именно этим мы и занимаемся в компании ReelLabs.

Особое внимание!

В период выздоровления пациентов (и не только из Индии) от COVID-19, вызванной британским штаммом, я все чаще наблюдаю у них следующие явления:

➔ образование массивных буллезных конгломератов, состоящих из 3–5–9 крупных (от 3 до 10 см в диаметре) булл, локализованных в потенциально опасных местах для развития спонтанного пневмоторакса. Помните, что после излечения от COVID-19 целесообразно сделать контрольную КТ;

➔ при пневмониях легкой степени (поражение легких по КТ от 1 до 5 %) на стадии выздоровления формируются неадекватно распространенный фиброз легких, который требует специального лечения;

➔ все больше постковидных пациентов жалуется на частые спонтанные профузные носовые кровотечения, требующие тампонады полости носа. При этом все показатели стандартной коагулограммы находятся в пределах нормы, также не изменяется обычное для больного артериальное давление. Прицельно отправляйте таких больных на консультацию к лор-специалисту для оценки вероятности наличия в средней носовой раковине (чаще всего) грибковой инфекции! И это совсем не обязательно мукормикоз, грибки могут быть разнообразными;

➔ жалобы на головные боли: постоянные, периодические или спорадические пульсирующие; при нормальной температуре тела, при отсутствии каких-либо отклонений в лейкоцитарной формуле крови и каких-либо колебаний артериального давления, особенно у лиц молодого возраста, которые лечились стационарно, — снова консультация лор-специалиста с прицельным поиском грибкового поражения этмоидальных, гайморовых и лобных пазух.

Всем здоровья, удачи и успеха!

Александр Кухарчук,
врач и ученый, доктор медицинских наук, почетный профессор «MGM University of Health Sciences». Живет и работает в Мумбаи <https://www.facebook.com/profalexxkukharchuk/posts/1400073757052286> ■

МУЛЬТИСИСТЕМНЫЙ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫЙ СИНДРОМ ВСТРЕЧАЕТСЯ ЧАЩЕ, ЧЕМ ЕГО ОБНАРУЖИВАЮТ

Год назад появились сообщения о развитии тяжелого мультисистемного воспалительного синдрома у детей, переболевших коронавирусной инфекцией. Через непродолжительное время заболевание диагностировали у взрослых после тяжелого COVID-19. Новое исследование показало, что синдром не только характерен для реконвалесцентов, но также сопровождается острой нетяжелой коронавирусной инфекцией.

В открытом доступе JAMA Netw опубликована статья «Characteristics Associated With Multisystem Inflammatory Syndrome Among Adults With SARS-CoV-2 Infection» о наблюдательном исследовании, проведенном специалистами медицинского центра университета Вандербиля города Нэшвилл (США).

Задачей клинического исследования была верификация мультисистем-

ного воспалительного синдрома (MIS-A) у взрослых реконвалесцентов и больных подострой инфекцией SARS-CoV-2. В ранних работах MIS квалифицировали как осложнение тяжелого COVID-19 преимущественно у маленьких детей (MIS-C).

Всего за 7 месяцев в медицинском центре было выявлено 7196 больных с лабораторно подтвержденным COVID-19, из которых у 839 положительный тест на SARS-CoV-2 был в течение всего периода госпитализации. Именно среди этих пациентов 156 (11,7 %) были включены в группу риска по MIS-A, остальные 683 (81,3 %) с острым COVID-19 стали группой контроля. Демографические характеристики когорты сравнимы, исключая средний возраст: в группе риска — 45,1 года, в группе контроля — 55,8 года.

Из группы риска исключили 141 (90,3 %) пациента, госпитализированных более чем

через 84 дня после положительного ПЦР-теста с обратной транскриптазой (ОТ-ПЦР). Оставшиеся 15 (9,6 %) больных верифицированы как положительные по всем критериям MIS-A: девять при настоящей госпитализации имели признаки острого COVID-19, остальные были с недавним анамнезом острой коронавирусной инфекции, причем трое получили стационарное лечение. У реконвалесцентов MIS развился в среднем через 23 дня после полного купирования коронавирусной инфекции.

В среднем при синдроме диагностировали поражение четырех систем органов, чаще всего ЖКТ, мочевыделительной и кровяной системы. Пятерым больным потребовалась интенсивная терапия: трое нуждались в гемодинамической поддержке, по одному — в вазопрессорной и неинвазивной ИВЛ. Четверть больных получала иммуносупрессивную, а почти по-

ловиной — антибактериальную терапию. После завершения лечения все пациенты благополучно выписались домой.

Авторы исследования считают, что по сравнению с ранее описанными больными MIS-A у выявленных ими пациентов диагностировано большее вовлечение органов систем при существенно меньшей тяжести заболевания.

Исследователи предполагают, что MIS-A имеет большую частоту, но не диагностируется при рутинном обследовании. В дальнейшем следует уделить большее внимание скринингу синдрома в когортах коронавирусных пациентов и реконвалесцентов.

Characteristics Associated With Multisystem Inflammatory Syndrome Among Adults With SARS-CoV-2 Infection (jamanetwork.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



Газета

«НОВИНИ МЕДИЦИНИ ТА ФАРМАЦІЇ»
 «NEWS OF MEDICINE AND PHARMACY»

Заснована у 1997 році

ПЕРЕДПЛАТНИЙ ІНДЕКС 21742

Включена в наукометричні й спеціалізовані бази даних Google Scholar, Ulrichsweb Global Serials Directory
 Свідомство про державну реєстрацію друкованого засобу масової інформації КВ № 23005-12845ПР.
 Видано Міністерством юстиції України 11.12.2017.



Засновник і видавець: **О. ЗАСЛАВСЬКИЙ**

Головний редактор: **Т. БРАНДІС**

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

Свідомство суб'єкта видавничої діяльності

ДК № 2128 від 13.05.2005

Друк: ТОВ «Ландпрес»

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
- БЕРСЕНЕВ В.А.**
 Лінар-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.Є.**
 Д.м.н., професор, кафедра внутрішньої медицини № 1, Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця
- ЄВТУШЕНКО С.К.**
 Д.м.н., професор, лауреат Державної премії, заслужений діяч науки і техніки України, кафедра неврології і дитячої неврології ХМАПО
- ЗВЯГІНЦЕВА Т.Д.**
 Д.м.н., професор, завідувач кафедри гастроентерології ХМАПО
- ЗУПАНЕЦЬ І.А.**
 Д.м.н., професор, заслужений діяч науки і техніки України, завідувач кафедри клінічної фармакології з фармацевтичною опікою Національного фармацевтичного університету
- ІВАНОВ Д.Д.**
 Д.м.н., професор, завідувач кафедри нефрології та нирково-замісної терапії НМАПО ім. П.Л. Шупика
- 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»
- НИКБЕРГ 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
- ПОВОРОЗНОК 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
- ФЕЄСЬКОВ О.Є.**
 К.м.н., доцент, кафедра медицини невідкладних станів та медицини катастроф ХМАПО
- ЮЛІШ Є.І.**
 Д.м.н., професор, Ізраїль

НОВИНИ МЕДИЦИНИ ТА ФАРМАЦІЇ



№ 7 (761) • 2021

ЗМІСТ

Проект Закону України «Про внесення змін до деяких законів України з метою соціального захисту осіб, які отримали профілактичне щеплення (вакцинацію) проти інфекційних хвороб»

1

ПРОЄКТ ЗАКОНУ УКРАЇНИ «ПРО ВНЕСЕННЯ ЗМІН ДО ДЕЯКИХ ЗАКОНІВ УКРАЇНИ З МЕТОЮ СОЦІАЛЬНОГО ЗАХИСТУ ОСІБ, ЯКІ ОТРИМАЛИ ПРОФІЛАКТИЧНЕ ЩЕПЛЕННЯ (ВАКЦИНАЦІЮ) ПРОТИ ІНФЕКЦІЙНИХ ХВОРОБ»

ВЕРХОВНА РАДА УКРАЇНИ

ПОДАННЯ

Відповідно до статті 93 Конституції України, статті 89 Регламенту Верховної Ради України в порядку законодавчої ініціативи вноситься на розгляд Верховної Ради України проект Закону України «Про внесення змін до деяких законів України з метою соціального захисту осіб, які отримали профілактичне щеплення (вакцинацію) проти інфекційних хвороб».

Під час розгляду зазначеного законопроекту на пленарному засіданні Верховної Ради України проект доповідатиме народний депутат України Тимошенко Юлія Володимирівна.

Народний депутат України ■

ПОЯСНЮВАЛЬНА ЗАПИСКА до проекту Закону України «Про внесення змін до деяких законів України з метою соціального захисту осіб, які отримали профілактичне щеплення (вакцинацію) проти інфекційних хвороб»

1. ОБҐРУНТУВАННЯ НЕОБХІДНОСТІ ПРИЙНЯТТЯ ЗАКОНОПРОЄКТУ

Згідно з опитуванням Київського міжнародного інституту соціології (КМІС) на початок травня 2021 р., 53 % українців не готові зробити щеплення у найближчі декілька місяців. На запитання «чому ви не готові вакцинуватися?» більшість відповіли, що вакцини ще недостатньо перевірені (40 %), друга за популярністю відповідь — недовіра вакцинам, що зараз є в Україні (33 %). 20 % опи-

таних вважають, що «наслідки від вакцини можуть бути гіршими, ніж від COVID»; 17 % не довіряють будь-якій вакцинації.

Такий стан справ пояснюється двома причинами. З одного боку, Уряд не справився з належним інформуванням населення про механізм дії вакцин та можливі ускладнення від щеплень. Крім того, процес закупівлі вакцин досі залишається закритим, що породжує сумніви в їх ефективності. З іншого боку, різко зросла активність Facebook-груп, пере-

важно з російського сегменту Інтернету, де обговорюються теорії змови і проблеми зі здоров'ям, що начебто спричиняє вакцинація. Найбільш відома українська «антивакцинаторська» сторінка створена прихильниками однієї з православних церков.

Наразі зусилля більшості країн світу спрямовані на створення колективного імунітету, який, за думкою ВООЗ, досягається при швидкому щепленні від 50 до 70 % дорослого населення (залежно від національних особливостей комунікацій або так званої соціальної дистанції). Набори примусів та стимулів не однакові. Наприклад, в одних країнах щеплення є обов'язковим для груп ризику, включаючи лікарів та представників інших соціальних професій (вчителів, поліцейських тощо). Інші країни заохочують вакцинацію одноразовим грошовим «призом» за проходження повного курсу щеплень. В ЄС та Північній Америці проєкт так званих «зелених паспортів» вакцинованих осіб знаходиться на кінцевій стадії впровадження.

Низка країн пропонує вакцинованим особам безоплатну медстраховку на випадок захворювань, пов'язаних зі щепленням. Найбільш поширений прийом — надання бюджетної компенсації страхових премій на користь приватних страхових компаній або страхових планів. Однак деякі країни відшкодовують збитки вакцинованим особам безпосередньо з бюджету або з обов'язкових соціальних страхових фондів.

На жаль, в Україні не існує системи обов'язкового персоніфікованого медичного страхування. Стан державного бюджету навряд чи дозволить виплачувати «призи» за повну вакцинацію. Загальна ліквідність приватного страхового ринку України вочевидь не дозволить покрити страхові ризики, пов'язані з можливим захворюванням вакцинованих осіб на COVID-19 або на хвороби, викликані поствакцинальними ускладненнями. Впровадження обов'язкової вакцинації грубо порушує приписи розділу II «Права, свободи та обов'язки людини і громадянина» Конституції України.

Отже, єдиним дієвим способом заохочення українців до добровільної вакцинації є покриття ризиків їх можливих захворювань, включаючи тимчасову непрацездатність, інвалідність, смерть (у тому числі перинатальну) за рахунок коштів Фонду загальнообов'язкового державного соціального страхування. Зрозуміло, що на тлі падіння ділової активності та зростання безробіття внаслідок карантинів та локдаунів будь-яке збільшення розміру ЄСВ є неприпустимим.

Нагадаємо, що внаслідок провалу так званої «медичної реформи» в 2020 році Україна посіла перше місце в Європі за захворюваністю на таку інфекційну хворобу, як кір. Тоді сукупно на КПК (кір, паротит та краснуху) захворіли більш ніж 100 тисяч дітей.

2. ЦІЛІ, ЗАВДАННЯ ТА ОСНОВНІ ПОЛОЖЕННЯ ЗАКОНОПРОЄКТУ

Головною метою законопроекту є надання стимулів громадянам України прийняти самостійне рішення про профілактичне щеплення проти інфекційних хворіб, зокрема COVID-19; збільшення соціального захисту вакцинованих осіб; посилення юридичної відповідальності посадових та службових осіб, які допустили реєстрацію неякісних (неефективних, небезпечних) медичних імунобіологічних препаратів (вакцин) або порушили

правила їх зберігання, транспортування або застосування. Законопроект пропонує:

1) збільшити права та, відповідно, обов'язки спеціально уповноваженого центрального органу виконавчої влади з питань охорони здоров'я у сфері захисту населення від інфекційних хвороб з метою найшвидшого реагування на загрози епідемії (пандемії) та достовірного інформування населення про епідемічну ситуацію;

2) надати право Кабінету Міністрів та відповідному ЦОВВ прийняти рішення про запровадження спеціального документу, який: підтверджує факт вакцинації особи; підпадає під вимоги Закону України «Про захист персональних даних»; узгоджується з вимогами інших країн, які використовують подібний документ для спрощення перетину кордонів; не призводить до звуження прав громадян згідно зі статтею 24 Конституції України;

3) запровадити державне соціальне страхування вакцинованих осіб; встановити перелік страхових випадків та порядок встановлення причинного зв'язку між вакцинацією та захворюванням (інвалідністю, смертю); визначити зміст страхових виплат та перелік їх вигодонабувачів; установити строки та процедури призначення страхових виплат; визначити строки надання страхових виплат та правила їх поділу на періодичні та одноразові, порядок їх зарахування та періоди страхування ризиків; установити розмір періодичних та одноразових страхових виплат; визначити правила відшкодування витрат (збитків) вакцинованої особи, не покритих страховими виплатами; запровадити правила відшкодування витрат Фонду на надання страхових виплат, а також витрат Державного та місцевих бюджетів на лікування та реабілітацію осіб, вакцинованих приватними закладами охорони здоров'я;

4) вдвічі збільшити розмір страхових відшкодувань на користь осіб, вакцинованих проти COVID-19;

5) посилити юридичну відповідальність посадових та службових осіб, які допустили реєстрацію неякісних (неефективних, небезпечних) медичних імунобіологічних препаратів (вакцин) або порушили правила їх зберігання, транспортування або застосування, у тому числі шляхом відшкодування нанесених збитків;

6) внести дотичні зміни до інших законів України. Цей закон уперше встановлює правила соціального захисту вагітних та надання соціальної підтримки особам, які втратили зародок за природними причинами (у тому числі пренатальними) або померли при/внаслідок пологів.

3. МІСЦЕ ЗАКОНОУ В СИСТЕМІ ЧИННОГО ЗАКОНОДАВСТВА

У даній сфері правового регулювання діють: Конституція України; Цивільний кодекс України, Закони України «Про захист населення від інфекційних хвороб», «Основи законодавства України про загальнообов'язкове державне соціальне страхування», «Про загальнообов'язкове державне соціальне страхування», «Про внесення зміни до статті 9² Закону України «Про лікарські засоби» щодо державної реєстрації вакцин або інших медичних імунобіологічних препаратів під зобов'язання», «Про збір та облік єдиного внеску на загальнообов'язкове державне соціальне страхування», «Про страхування», «Про банки та банківську діяльність», «Про захист персональних даних», «Про державну допомогу сім'ям з дітьми», «Про державну соціальну допомогу мало-

Стаття 46. Строки призначення страхових виплат

Одноразові страхові виплати, які не потребують встановлення причинного зв'язку згідно з частиною другою статті 43 цього закону, призначаються протягом 10 банківських днів, наступних за днем отримання фондом документів, які підтверджують факт настання страхового випадку. Перелік таких документів та вимоги до їх форм встановлюються Кабінетом Міністрів України за поданням спеціального центрального органу виконавчої влади з питань охорони здоров'я у сфері захисту населення від інфекційних хвороб.

Періодичні та одноразові страхові виплати, які потребують встановлення причинного зв'язку згідно з частиною першою статті 43 цього закону, призначаються протягом 30 банківських днів, наступних за днем отримання фондом документів, які підтверджують такий причинний зв'язок, або протягом 10 банківських днів, наступних за спливом граничного строку, визначеного в частині третій статті 43 цього закону (у разі неподання таких документів).

Стаття 47. Строки надання страхових виплат

Періодичні страхові виплати у зв'язку з тимчасовою втратою працездатності надаються фондом у строки, передбачені трудовим законодавством України для виплат заробітних плат (інших подібних доходів) найманим особам. Періодичні страхові виплати у зв'язку з настанням інших страхових випадків, передбачених статтею 42 цього закону, надаються в строки, встановлені законами України для надання відповідної державної соціальної допомоги.

Одноразові страхові виплати надаються в повному обсязі протягом 30 календарних днів, наступних за днем їх призначення.

Страхові виплати на користь вигодонабувачів, інших ніж вакцинована особа, надаються в повному обсязі протягом 30 календарних днів, наступних за днем отримання фондом документів, які підтверджують право на отримання страхових виплат такими іншими вигодонабувачами.

На суми прострочених страхових виплат (не наданих вигодонабувачу в зазначені цією статтею строки) нараховується пеня в розмірі подвійної річної облікової ставки Національного банку України. Пеня підлягає самостійній сплаті фондом у повному розмірі на користь вигодонабувача в складі першої наступної страхової виплати після затримки, а в разі несплати — додається до суми простроченої страхової виплати, на яку нараховується пеня (капіталізується). Вакцинована особа, яка підпадає під дію Закону України «Про збір та облік єдиного внеску на загальнообов'язкове державне соціальне страхування», може прийняти рішення про врахування сум прострочених страхових виплат та нарахованої пені (за наявності) в зменшення її зобов'язань або заборгованості за єдиним внеском, який сплачується самостійно такою особою. Порядок та строки такого врахування (заліку) визначаються центральним органом виконавчої влади, що забезпечує формування та реалізує дер-

жавну фінансову політику, за погодженням з центральним органом виконавчої влади, що реалізує державну політику у сфері казначейського обслуговування бюджетних коштів, та Фондом загальнообов'язкового державного соціального страхування.

Надання періодичних страхових виплат припиняється у зв'язку:

а) з одужанням застрахованої вакцинованої особи від інфекційної хвороби, проти якої було проведено профілактичне щеплення, та/або хвороб, спричинених поствакцинальними ускладненнями, підтвердженим лікарським свідоцтвом відповідно до законодавства;

б) смертю вакцинованої особи;

в) спливом періодів страхування ризиків, визначених згідно зі статтею 49 цього закону;

г) визнання особи неналежним вигодонабувачем та/або припиненням згідно зі статтею 27 Закону України «Основи законодавства України про загальнообов'язкове державне соціальне страхування».

Стаття 48. Порядок зарахування страхових виплат

Суми страхових виплат зараховуються на рахунки вигодонабувачів, відкритих ними за власним бажанням в будь-яких банках України, які мають ліцензію на надання банківських послуг фізичним особам, передбачену пунктом 1 частини третьої статті 47 Закону України «Про банки і банківську діяльність».

Не дозволяється:

а) зарахування сум страхових виплат на рахунки вигодонабувачів, відкритих у банках, віднесених Національним банком України до проблемних або неплатоспроможних згідно з розділом V Закону України «Про банки і банківську діяльність», а також в іноземних банках;

б) надання страхових виплат готівкою або в будь-яких формах, відмінних від безготівкової гривні, крім випадку заліку (зменшення) її зобов'язань або боргу за єдиним внеском згідно з частиною п'ятою статті 47 цього закону.

Стаття 49. Періоди страхування ризиків

Період страхування ризиків розпочинається від дня вакцинації особи та завершується днем, в якому спливає граничний строк дії імунної відповіді, встановлений правилами застосування відповідної вакцини, але не більше 365 календарних днів, наступних за днем вакцинації.

Якщо правила застосування відповідної вакцини не встановлюють граничний строк дії імунної відповіді, то період страхування ризиків дорівнює 183 календарним дням, наступним за днем вакцинації.

За поданням спеціального центрального органу виконавчої влади з питань охорони здоров'я у сфері захисту населення від інфекційних хвороб Кабінет Міністрів України може встановити більш довгі періоди страхування ризиків, які виникають внаслідок вакцинації осіб окремими медичними імунобіологічними препаратами (вакцинами).

б) переривання вагітності внаслідок захворювання на інфекційну хворобу, проти якої була проведена вакцинація, та/або на інші хвороби, спричинені поствакцинальними ускладненнями, протягом будь-якого строку вагітності вакцинованої особи незалежно від строку дії імунної відповіді, встановленого для відповідного медичного імунобіологічного препарату (вакцини), та/або перинатальної смерті плоду (дитини) внаслідок таких захворювань вагітної особи або дитини;

в) інвалідності внаслідок захворювання на інфекційну хворобу, проти якої була проведена вакцинація, та/або на інші хвороби, спричинені поствакцинальними ускладненнями, протягом строку від дня вакцинації до дня, в якому закінчується строк дії імунної відповіді, встановлений для відповідного медичного імунобіологічного препарату (вакцини), незалежно від ступеню втрати здоров'я (професійної працездатності) та дати проведення медико-соціальної експертизи;

г) смерті внаслідок захворювання на інфекційну хворобу, проти якої була проведена вакцинація, та/або на інші хвороби, спричинені поствакцинальними ускладненнями, якщо дата смерті або її державна реєстрація припадають на період від дня вакцинації до дня, в якому закінчується строк дії імунної відповіді, встановлений для відповідного медичного імунобіологічного препарату (вакцини).

Стаття 43. Установлення причинного зв'язку між вакцинацією та захворюваннями вакцинованої особи

Причинний зв'язок між вакцинацією та захворюваннями на інфекційну хворобу, проти якої була проведена вакцинація, та/або на хвороби, спричинені поствакцинальними ускладненнями, встановлюється в порядку, визначеному Законом України «Про загальнообов'язкове державне соціальне страхування».

Причинний зв'язок не встановлюється для призначення одноразової страхової виплати (її виплати) на користь вакцинованої особи у випадках:

а) переривання вагітності (крім штучного) або перинатальної смерті (смерті плоду в перинатальному періоді, мертвородження, смерті дитини на першому тижні після пологів), які настали протягом 40 тижнів після тижня, в якому була проведена вакцинація;

б) інвалідності, яка настала за природними причинами протягом строку дії імунної відповіді, встановленого для відповідної вакцини, але не пізніше 165 календарних днів після дня вакцинації, а саме від хвороб або травм, які стали наслідком захворювання або призвели до патологічних процесів, ускладнень вагітності, перебігу пологів або протягом післяпологового періоду, підтверджених лікарським свідоцтвом відповідно до законодавства;

в) смерті, яка настала за природними причинами протягом строку дії імунної відповіді, встановленого для відповідної вакцини, але не пізніше 365 календарних днів після дня вакцинації, а саме від хвороб або травм, які стали наслідком захворювання або призвели до патологічних процесів, ускладнень вагітності, перебігу пологів або протягом післяпологового періоду, підтверджених патологоанатомом (лікарським свідоцтвом) відповідно до законодавства.

Строк надання висновків про оцінку наявності (відсутності) такого причинного зв'язку не може перевищувати 30 календарних днів, наступних за днем отримання

підтверджуючих документів особою, яка здійснює таку оцінку. Якщо висновки не надаються у зазначений строк, то вважається, що причинний зв'язок встановлено, а фонд зобов'язаний надати вигодонабувачеві відповідну страхову виплату в строки, визначені статтею 47 цього закону.

Стаття 44. Визначення страхових виплат

Страховими виплатами є грошові суми, які в разі настання страхового випадку зараховуються на рахунок вигодонабувача. Страхові виплати поділяються на періодичні та одноразові.

Періодичні страхові виплати надаються при тимчасовій втраті працездатності вакцинованої особи та при захворюваннях непрацездатних вакцинованих осіб внаслідок настання страхового випадку, передбаченого пунктом «а» частини першої статті 42 цього закону.

Одноразові страхові виплати надаються при настанні страхових випадків, передбачених у пунктах «б» — «г» частини першої статті 42 цього закону.

Додатково до періодичних страхових виплат вакциновані особи також можуть отримати одноразові страхові виплати, якщо страхові випадки, передбачені в статті 42 цього закону, настають одночасно або послідовно протягом періодів страхування ризиків, визначених у статті 49 цього закону.

Страхова виплата не може бути обтяженою будь-якими стягненнями, накладеними на належного вигодонабувача, та не підлягає оподаткуванню, в тому числі при розподілі спадкової маси.

На страхову виплату не може бути накладений арешт, стягнення або зупинення операцій з її сумою, крім випадків, якщо страхова виплата була отримана неналежним вигодонабувачем.

Належним вигодонабувачем вважається особа, яка підпадає під дію цього розділу, незалежно від того, підпадає така особа під дію статті 27 Закону України «Основи законодавства України про загальнообов'язкове державне соціальне страхування» або під визначення застрахованої особи згідно з Законом України «Про збір та облік єдиного внеску на загальнообов'язкове державне соціальне страхування» чи ні.

Стаття 45. Вигодонабувачі страхових виплат

Вигодонабувачем страхової виплати є вакцинована особа, а в разі втрати дієздатності або смерті — другий член подружжя, опікун (піклувальник) або спадкоємці вакцинованої особи, з урахуванням того, що:

а) вигодонабувачем страхової виплати в разі настання страхового випадку, визначеного в пункті «б» статті 42 цього закону, є мати. Сума такої страхової виплати не включається до складу спільної сумісної/часткової власності подружжя та не підпадає під дію норм шлюбного контракту (за наявності);

б) вигодонабувачем страхової виплати в разі настання страхового випадку, визначеного в пункті «г» статті 42 цього закону, є інший член подружжя, а при його відсутності — інші спадкоємці померлої вакцинованої особи; в цьому випадку сума страхової виплати включається до складу спадкової маси та розподіляється в порядку спадкування, визначеному законодавством України.

На вигодонабувачів страхових виплат не поширюються вікові обмеження, визначені Законом України «Про загальнообов'язкове державне соціальне страхування».

лінія згину

забезпеченим сім'ям», «Про державну соціальну допомогу особам з інвалідністю з дитинства та дітям з інвалідністю», «Про державну соціальну допомогу особам, які не мають права на пенсію, та особам з інвалідністю», «Про зайнятість населення», «Про загальнообов'язкове державне пенсійне страхування», «Про пенсійне забезпечення осіб, звільнених з військової служби, та деяких інших осіб», «Про пенсійне забезпечення», «Про пенсії за особливі заслуги перед Україною», «Про службу в органах місцевого самоврядування», «Про статус і соціальний захист громадян, які постраждали внаслідок Чорнобильської катастрофи», «Про наукову і науково-технічну діяльність», «Про державну підтримку засобів масової інформації та соціальний захист журналістів».

Реалізація запропонованого проекту потребує внесення змін до таких законів України: Цивільного кодексу України (Відомості Верховної Ради України, 2003, № 40–44, ст. 356); законів України: «Про захист населення від інфекційних хвороб» (Відомості Верховної Ради України, 2000, № 29, ст. 228), «Основи законодавства України про загальнообов'язкове державне соціальне страхування» (Відомості Верховної Ради України, 1998, № 23, ст. 121), «Про загальнообов'язкове державне соціальне страхування» (Відомості Верховної Ради України, 1999, № 46–47, ст. 403), «Про внесення зміни до статті 9² Закону України «Про лікарські засоби» щодо державної реєстрації вакцин або інших медичних імунобіологічних препаратів під зобов'язання» (від 19 березня 2021 р. № 1353-IX), «Про збір та облік єдиного внеску на загальнообов'язкове державне соціальне страхування» (Відомості Верховної Ради України, 2011, № 2–3, ст. 11), «Про страхування» (Відомості Верховної Ради України, 1996, № 18, ст. 78), «Про банки та банківську діяльність» (Відомості Верховної Ради України, 2001, № 5–6, ст. 30).

4. ФІНАНСОВО-ЕКОНОМІЧНЕ ОБҐРУНТУВАННЯ

Всесвітня організація охорони здоров'я зазначає, що на підставі проведених досліджень рівень ефективності вакцин (одержання повної імунної відповіді) коливається в діапазоні від 82 % (Oxford AstraZeneca (CoviShield)) до 95 % (Pfizer/BioNtech (BNT162b2), Moderna (mRNA-1273)). Отже, страховий ризик захворювання на COVID-19 осіб, які пройшли повний курс щеплень, коливається від 5 до 18 %. Однак, за свідченням ВООЗ, станом на 1 квітня 2021 р. на COVID-19 захворіли лише 0,09 % від числа повністю вакцинованих осіб.

Станом на 1 травня 2021 р. у світі не було доведено жодного прямого зв'язку між смертю вакцинованих осіб та їх щепленням проти COVID-19 вакцинами, допущеними для використання в ЄС, США та Україні. Поодинокі випадки тромбозів були викликані загостренням хвороб, які пацієнти мали до такої вакцинації, однак їх кількість становить лише 0,3 % від числа вакцинованих (82 % із них — віком після 65 років). Це майже в 7 разів нижче загального рівня летальності від COVID-19 (поствакцинальних хвороб), який становить близько 2 % в Україні, а з урахуванням ві-

кової структури українського населення (15,32 % осіб, яким виповнилося 65 років у 2020 р.) — 0,08 %.

З огляду на те, що для досягнення колективного імунітету необхідно вакцинувати мінімум 50 % дорослого населення України, яке станом на 1 січня 2021 року за оптимістичними даними Держкомстату становило 41,8 млн (http://database.ukrcensus.gov.ua/Mult/Database/Population/databasetree_uk.asp), максимальні витрати фонду на страхові виплати становитимуть прямим рахунком: 20,9 млн (кількість вакцинованих) × 0,08 (летальність) × 350 прожиткових мінімумів (2270 × 350 = 794,500 грн) = 1,461 млн грн. Зрозуміло, що витрати фонду напряду залежать від динаміки вакцинації та якості вакцин, забезпечених Урядом. Отже, при ефективній політиці Уряду щодо вакцинації додаткові витрати фонду на виплату страхових відшкодувань на користь вакцинованих осіб максимально становитимуть 4,6 % від його бюджету в 31,7 млрд грн, запланованого на 2021 рік.

Однак такі витрати фонду є неспіврозмірно меншими щодо сукупних витрат державного та місцевих бюджетів, спрямованих на лікування заражених осіб та їх реабілітації. Згідно з даними Національної служби охорони здоров'я (НСЗУ), в 2021 році витрати на ліки в середньому на одного пацієнта оплачуються з розрахунку від близько 500 грн за один день лікування пацієнта у легкому стані до понад 5 тис. грн за лікування пацієнта в умовах інтенсивної терапії.

Тільки за квітень за допомогу пацієнтам з COVID-19 та підозрою на нього НСЗУ виплатила 11,4 млрд грн. З річної апроксимацією НСЗУ витратить мінімальний бюджет в 137 млрд грн лише на боротьбу з COVID-19. Отже, теоретичні видатки фонду на виплату страхових відшкодувань на користь вакцинованих осіб, згідно з цим законом, максимально становитимуть лише 0,8 % від коштів, які надаються НСЗУ для лікування хворих на COVID-19.

5. ПРОГНОЗ СОЦІАЛЬНО-ЕКОНОМІЧНИХ, ПРАВОВИХ ТА ІНШИХ НАСЛІДКІВ ПРИЙНЯТТЯ ЗАКОНУ

Прийняття законопроекту запровадить соціальні стимули для збільшення числа вакцинованих осіб з метою досягнення колективного імунітету в Україні, що, у свою чергу, призведе до різкого зменшення навантаження на національну систему охорони здоров'я та рівня летальності населення, а також призведе до швидкого економічного відновлення найбільш постраждалих галузей (у сфері туризму, торгівлі, комунікаційної інфраструктури, освіти, культури тощо).

У результаті прийняття закону НСЗУ зможе спрямувати зекономлені кошти на поліпшення якості медичних послуг, фінансування складних операцій, у тому числі за кордоном, проведення профілактичних щеплень, розбудову системи сімейних лікарів та дитячих клінік, а в разі запровадження системи персоналізованого державного медичного страхування — також на розбудову її інфраструктури.

Народні депутати України ■

Проект
zareєстровано в Парламенті
13.05.2021 р. за № 5484

ЗАКОН УКРАЇНИ «ПРО ВНЕСЕННЯ ЗМІН ДО ДЕЯКИХ ЗАКОНІВ УКРАЇНИ З МЕТОЮ СОЦІАЛЬНОГО ЗАХИСТУ ОСІБ, ЯКІ ОТРИМАЛИ ПРОФІЛАКТИЧНЕ ЩЕПЛЕННЯ (ВАКЦИНАЦІЮ) ПРОТИ ІНФЕКЦІЙНИХ ХВОРОБ»

Цей закон приймається відповідно до Основ законодавства України про загальнообов'язкове державне соціальне страхування та має на меті підвищення соціального захисту осіб, які отримали профілактичне щеплення (вакцинацію) проти інфекційних хвороб, а також збільшує юридичну відповідальність посадових та службових осіб, які допустили реєстрацію неякісних (неефективних, небезпечних) медичних імунобіологічних препаратів (вакцин) або порушили правила їх зберігання, транспортування або застосування.

Верховна Рада України **постановляє:**

І. Внести такі зміни до Закону України «Про захист населення від інфекційних хвороб» (*Відомості Верховної Ради України, 2000, № 29, ст. 228*):

1. Абзац 25 статті 1 «Визначення термінів» викласти в такій редакції:

«поствакцинальні реакції та ускладнення (далі — поствакцинальні ускладнення) — тяжкі та/або стійкі розлади здоров'я, викликані застосуванням медичних імунобіологічних препаратів (далі — вакцин), які призводять до:

втрати вакцинованою особою працездатності або здоров'я протягом строків, визначених законодавством; переривання вагітності вакцинованої особи або перинатальних ускладнень;

інвалідності вакцинованої особи;
смерті вакцинованої особи».

2. Статтю 6 «Повноваження центральних органів виконавчої влади щодо захисту населення від інфекційних хвороб» доповнити новою частиною такого змісту: «Спеціально уповноважений центральний орган виконавчої влади з питань охорони здоров'я у сфері захисту населення від інфекційних хвороб визначає:

перелік типових поствакцинальних ускладнень залежно від інфекційної хвороби, проти якої було проведено профілактичне щеплення (далі — вакцинація);

порядок встановлення причинного зв'язку між вакцинацією особи та хворобами, викликаними поствакцинальними ускладненнями;

критерії створення колективного імунітету проти окремого вірусу в межах України;

склад інформації, яка підлягає оприлюдненню згідно з цим законом».

3. Статтю 17 «Права та обов'язки громадян та їх об'єднань у сфері захисту населення від інфекційних хвороб» викласти в такій редакції:

«Стаття 17. Оприлюднення інформації

Фізичні та юридичні особи мають право на отримання достовірної інформації щодо епідемічної ситуації в Україні.

Органи виконавчої влади та органи місцевого самоврядування, органи державної санітарно-епідеміологічної служби та заклади охорони здоров'я зобов'язані періодично повідомляти мережею Інтернет та через інші засоби масової інформації про епідемічну ситуацію. Порядок надання таких повідомлень устанавлюється Кабінетом Міністрів України. За відмову у наданні такої інформації, умисне перекручення або приховування об'єктивних даних про захворювання населення на інфекційні хвороби посадові особи таких органів та закладів несуть відповідальність згідно із законом.

Спеціально уповноважений центральний орган виконавчої влади з питань охорони здоров'я у сфері захисту населення від інфекційних хвороб:

повідомляє фізичних та юридичних осіб про запровадження (зміну, скасування) карантинних заходів (обмежень) не пізніше 7 календарних днів до дати їх запровадження (зміни, скасування);

щомісячно (під час дії карантинних заходів — щоденно) оприлюднює відомості про загальну кількість захворілих, госпіталізованих, одужавших, померлих осіб та осіб, які отримали профілактичне щеплення, в тому числі в розрахунку на 100 тисяч населення;

періодично інформує фізичних та юридичних осіб про порядок та строки проведення профілактичних щеплень та їх черговість у розрізі основних соціально-демографічних груп та медичних показань; види доступних медичних імунобіологічних препаратів та їх генериків (далі — вакцин), рівень їх ефективності; наявність (відсутність) виявлених поствакцинальних ускладнень; строки дії набутого стійкого імунітету від інфекційної хвороби (далі — імунної відповіді) залежно від типу (виду) вакцини. Якщо правила застосування вакцини не встановлюють граничні строки дії імунної відповіді, то вони встановлюються як шість місяців, наступних за місяцем, в якому особа отримала вакцинацію;

надає дозвіл на проведення профілактичних щеплень (вакцинації) приватними закладами охорони здоров'я за умови виконання вимог цього закону;

оприлюднює закупівельні ціни окремих вакцин, придбаних за рахунок коштів Державного бюджету України, а у випадку надання дозволу на проведення вакцинації приватними закладами охорони здоров'я — звертається до Кабінету Міністрів України з пропозицією про встановлення державних регульованих цін на надання приватних послуг з таких профілактичних щеплень.

Громадяни та їх об'єднання мають право брати участь в обговоренні питань про розміщення та будівництво об'єктів, що можуть негативно вплинути на епідемічну си-

туацію, проектів державних цільових, регіональних і місцевих програм з питань захисту населення від інфекційних хвороб, а також уносити пропозиції з цих питань до відповідних органів виконавчої влади та органів місцевого самоврядування, органів державної санітарно-епідеміологічної служби. Надання вмотивованих відповідей на питання, поставлені громадянами та їх об'єднаннями, є передумовою затвердження зазначених рішень».

4. Статтю 29 «Карантин» доповнити частинами сьомою — дев'ятою такого змісту:

«Спеціально уповноважений центральний орган виконавчої влади з питань охорони здоров'я у сфері захисту населення від інфекційних хвороб приймає рішення про непоширення частини або всіх карантинних заходів на вакцинованих осіб та/або осіб, аналіз крові яких засвідчує наявність стійкого імунітету від відповідного вірусу (далі — імунної відповіді), та спрямовує таке рішення на розгляд Кабінету Міністрів України, який може прийняти рішення про запровадження спеціального документу (в тому числі електронного) для засвідчення факту вакцинування особи та/або проходження нею аналізу крові на наявність імунної відповіді, з урахуванням того, що:

на дані, які містяться в спеціальному документі, поширюються вимоги Закону України «Про захист персональних даних»;

строк дії спеціального документу не може перевищувати встановлений строк дії імунної відповіді, визначений для окремої вакцини (медичного імунобіологічного препарату); спеціальний документ надається виключно за бажанням вакцинованих осіб та є безоплатним;

правила користування спеціальним документом не можуть призводити до звуження прав громадян згідно із статтею 24 Конституції України.

Кабінет Міністрів України визначає назву такого спеціального документу, порядок його видачі та відкликання, включення (виключення) його даних до (з) відповідного державного реєстру, який ведеться спеціально уповноваженим центральним органом виконавчої влади з питань охорони здоров'я у сфері захисту населення від інфекційних хвороб.

Фізичні особи, які бажають отримати такий спеціальний документ, але не підпадають під загальнообов'язкове державне соціальне страхування на випадок захворювання на інфекційну хворобу та/або хвороби, викликані поствакцинальними ускладненнями згідно з частиною третьою статті 41 цього закону, зобов'язані укласти зі страховиками — резидентами України (крім фонду) договір страхування відповідальності перед третіми особами на випадок їх захворювання на інфекційну хворобу, проти якої було проведено профілактичне щеплення страховальника, та/або на хвороби, викликані поствакцинальними ускладненнями (нанесення шкоди, заповдіяної життю та здоров'ю третьої особи)», якщо інше не визначено міжнародними договорами України про взаємне визнання подібних спеціальних документів».

5. Доповнити закон новим розділом VIII¹ такого змісту: «РОЗДІЛ VIII¹. ДЕРЖАВНЕ СТРАХУВАННЯ ВАКЦИНОВАНИХ ОСІБ

Стаття 41. Статус застрахованих осіб

Особі, які підлягають обов'язковому профілактичному щепленню згідно зі статтею 12 цього закону, а також осо-

бі, які добровільно отримують профілактичне щеплення від інфекційної хвороби протягом строків дії карантинних заходів (обмежень) (далі — вакциновані особи), підлягають загальнообов'язковому державному соціальному страхуванню на випадок захворювання на інфекційну хворобу, проти якої було проведено профілактичне щеплення, та на хвороби, викликані поствакцинальними ускладненнями (далі — державному страхуванню вакцинованих осіб).

За винятками, визначеними в частині третій цієї статті, державне страхування поширюється на вакцинованих осіб незалежно від їх віку та/або наявності відповідного страхового стажу згідно з Законом України «Про загальнообов'язкове державне соціальне страхування» та/або сплати єдиного внеску згідно з Законом України «Про збір та облік єдиного внеску на загальнообов'язкове державне соціальне страхування».

Не підлягають державному страхуванню вакциновані особи, які:

а) є громадянами іноземних країн або особами без громадянства, якщо інше не встановлене міжнародними договорами України, згоду на обов'язковість яких надано Верховною Радою України;

б) є громадянами України, які здійснили вакцинацію проти інфекційної хвороби за межами України (виключно щодо страхових ризиків, які виникають у зв'язку з такою вакцинацією), якщо інше не встановлене міжнародними договорами України про взаємне визнання вакцин та результатів вакцинації;

в) є громадянами України, які здійснили платну вакцинацію проти інфекційної хвороби у приватних закладах охорони здоров'я (виключно щодо страхових ризиків, які виникають у зв'язку з такою вакцинацією);

г) були вакциновані медичними імунобіологічними препаратами, державна реєстрація яких (у тому числі під зобов'язання для екстреного медичного застосування) в Україні не проведена.

Залежно від виду страхового випадку державне страхування вакцинованих осіб є різновидом державного соціального страхування у зв'язку з тимчасовою втратою працездатності та/або від нещасного випадку на виробництві та професійного захворювання, які спричинили втрату працездатності, та/або медичного страхування, передбачених Законами України «Основи законодавства України про загальнообов'язкове державне соціальне страхування» та «Про загальнообов'язкове державне соціальне страхування».

Для цілей цього розділу страховиком є Фонд соціального страхування України (далі — фонд).

Стаття 42. Страхові випадки

Залежно від видів ризиків та строків настання державне страхування вакцинованих осіб поширюється на такі страхові випадки:

а) захворювання на інфекційну хворобу, проти якої була проведена вакцинація, та/або на інші хвороби, спричинені поствакцинальними ускладненнями (у тому числі тих, що призводять до постійної або тимчасової втрати працездатності), протягом строку від дня вакцинації до дня, в якому закінчується строк дії імунної відповіді, встановлений для відповідного медичного імунобіологічного препарату (вакцини);