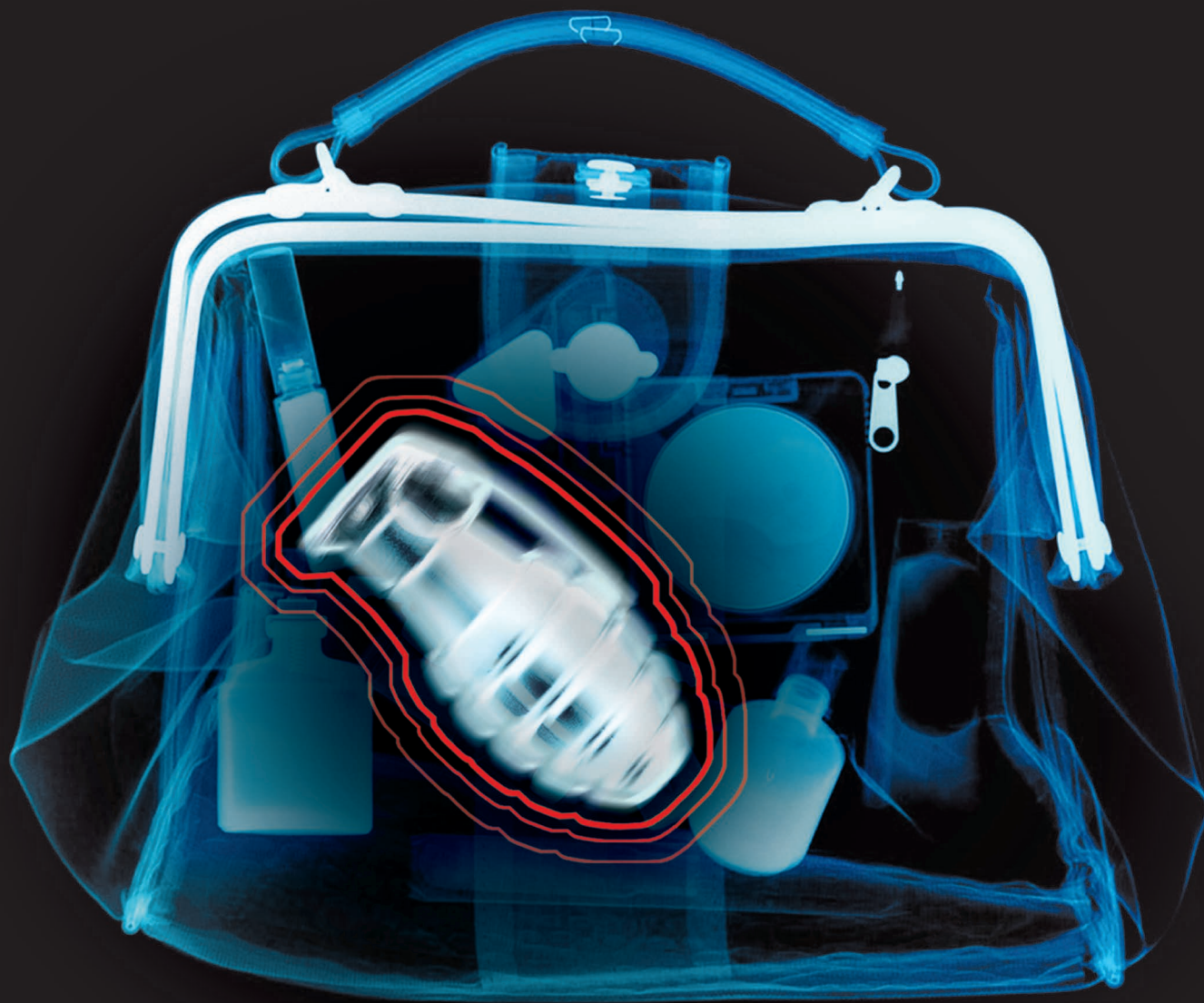






# ПРОПЕС<sup>®</sup>

**ЗНЕШКОДЖУЄ ЗАГРОЗУ. ЗБЕРІГАЄ ЖИТТЯ**



- ідентифікує антигени атипових клітин і формує потужну антиген-специфічну протипухлинну імунну відповідь
- дає початок активації протиінфекційного клітинного і гуморального імунітету
- знищує патогени, рекрутує макрофаги і активує фагоцитоз, зупиняє реплікацію вірусів



**ПРОПЕС<sup>®</sup>** – препарат для цілеспрямованої і раціональної терапії злоякісних новоутворень, передракових станів, хронічних інфекцій та вторинних імунодефіцитів. Регуляторні пептиди Пропесу –  $\alpha$ -дефенсини і  $\beta$ -дефенсини – взаємодіють з неімуногенними фрагментами антигенів атипових клітин, перетворюючи їх на імуногенні. В результаті пухлина стає вразливою для імунної системи. Дефенсини знищують інфекційні патогени і одночасно індукують проліферацію імунокомпетентних клітин – CD4 і CD8. У разі будь-якої небезпеки імунна система вчасно отримує здатність організувати потужну антиген-специфічну протидію у відповідь.

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

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

[www.immunologs.com.ua](http://www.immunologs.com.ua)

**IGP  
pharm**



Регістраційне посвідчення № UA/3647/01/01 від 06.04.2020.



ЗМІСТ



АКТУАЛЬНА  
ТЕМА

Менеджмент пацієнтів  
із цукровим діабетом  
1-го і 2-го типів  
в умовах збройного конфлікту ..... 3



ДАЙДЖЕСТ

Потенційний зв'язок  
між мікробіомом  
і COVID-19 ..... 5

Вплив споживання оливкової олії  
на загальну смертність  
та смертність від певних причин ..... 5



МЕДИЦИНА  
СЬОГОДНІ

Коли лікар повинен стати  
трішки нефрологом? ..... 6



ДОВІДНИК  
ФАХІВЦЯ

Омега-3 жирні кислоти —  
оптимальне лікування  
гіпертригліцеридемії  
в пацієнтів  
з низьким і помірним ризиком  
атеросклеротичних  
серцево-судинних захворювань ..... 8



ПОГЛЯД  
НА ПРОБЛЕМУ

Постковідний синдром:  
механізми ураження  
органів-мішеней.  
Особливості метаболіто-тропної  
терапії ..... 11



СТОРІНКИ  
ІСТОРИЇ

Каральна психіатрія,  
або діагноз «інакодумство»:  
історія зловживань  
у психіатрії ..... 19

# МЕНЕДЖМЕНТ ПАЦІЄНТІВ ІЗ ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ 1-го І 2-го ТИПІВ В УМОВАХ ЗБРОЙНОГО КОНФЛІКТУ

МИКИТЮК М.Р.<sup>1</sup>, КАРАЧЕНЦЕВ Ю.І.<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> ДУ «Інститут проблем ендокринної патології ім. В.Я. Данилевського НАМН України», м. Харків, Україна

<sup>2</sup> Харківський національний медичний університет, м. Харків, Україна

На планеті Земля з 2011 по 2022 рік було 13 війн, які військові теоретики визначають як збройні конфлікти (1, 2). 24 лютого 2022 року почалася повномасштабна фаза російсько-української війни, що тривала як гібридна з 2014 року. Гуманітарні кризи, обумовлені збройними конфліктами, постійно зростають і являють собою серйозну глобальну проблему для систем охорони здоров'я. Медична система — одна зі сфер, яку росіяни «денацифікують» в Україні. За три місяці повномасштабної війни вони пошкодили понад 600 лікарень, убито щонайменше 12 медиків, 47 — тяжко поранені (3).

Збройні конфлікти призводять до рекордного зростання кількості переміщених осіб. До 2022 року громадянська війна в Сирії вважалася найзначнішою гуманітарною кризою, у результаті якої понад 5 млн сирійців стали біженцями і 6,1 млн — внутрішньо переміщеними особами (ВПО) (4). Війна в Україні змусила близько 4,8 млн українців шукати тимчасовий захист за кордоном, а близько 10 млн отримали статус ВПО (5). Ситуацію в Україні охарактеризовано як потенційно найбільшу міграційну кризу у Європі за останнє століття.

Насильство суперечить нашій місії як професіоналів, а моральна сторона — як людей. Система охорони здоров'я під час реагування в умовах збройного конфлікту зі зрозумілих причин зосереджена на травмах, інфекційних захворюваннях та інших гострих станах. Хронічним неінфекційним захворюванням, до яких належить цукровий діабет (ЦД) 1-го і 2-го типів, історично надавався низький пріоритет. Оскільки гуманітарні кризи стають значно поширеними й тривалими, проблеми хронічних захворювань, таких як ЦД, стають все більш важливими. Право на охорону здоров'я існує навіть у збройних конфліктах, де наслідки війни для цивільного населення повинні бути пом'якшені шляхом безперервності медичних послуг, наприклад лікування хворих на ЦД, які є одним з найбільш вразливих контингентів хворих [6].

Є численні публікації про стихійні лиха і їх наслідки для життя хворих на ЦД [7, 8]. Війна і збройні конфлікти створюють серйозні проблеми для хворих на ЦД, постачальників медичних послуг і гуманітарних працівників. Крім того, ці кризи часто виникають у країнах, що розвиваються, де національних планів подолання цих лих може не бути, а місцеві ресурси системи охорони здоров'я вже вичерпані. В опитуванні 2019 року, у якому взяли участь понад 10 тисяч сирійських біженців, які проживали в Туреччині, 15,2% респондентів повідомили про хронічне захворювання (гіпертонічна хвороба, психічні розлади, ЦД тощо) [9]. Крім того, за даними Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ), понад 50 відсотків сирійських біженців у Туреччині перебували в зоні високого ризику (мали 3–5 факторів ризику) розвитку хронічного захворювання [10]. «Провали» в лікуванні й відстрочення належного обстеження й догляду можуть призвести до декомпенсації ЦД, розвитку або прогресування хронічних ускладнень і погіршення перебігу коморбідної патології.

У звичайних умовах лікування ЦД є складним завданням і потребує наявності цукрознижувальних засобів, засобів

моніторингу глюкози й витратних матеріалів до них, дотримання дієтичних рекомендацій, навчання принципів самоконтролю й регулярних візитів до лікаря. Практика показує, що під час гуманітарних криз переміщені особи й ті, хто знаходиться безпосередньо в зоні конфлікту, стикаються з безліччю перешкод, коли справа доходить до лікування ЦД. Проволочка безпеки, обмежений доступ до медичних установ і ліків, а також економічні труднощі — це лише деякі з багатьох труднощів, з якими стикаються хворі на ЦД в умовах збройного конфлікту.

Якість їжі і терміни прийому їжі також непередбачувані, оскільки продукти з високим вмістом вуглеводів стають основою раціону. При оцінці харчування сирійських біженців у Лівані 21% домогосподарств повідомили про низьку дієтичну різноманітність (менше за 4,5 групи продуктів щодня), і лише 18% — про високу дієтичну різноманітність (понад 6,5 групи продуктів щодня) [11]. Оцінка раціону харчування 1159 біженців з Бірми показала, що вуглеводи становили 84% від загальної кількості калорій [12]. Фізична активність також знижується, частково через обмежений простір і проблеми безпеки.

Можливо, найбільшим бар'єром, з яким стикаються люди в умовах збройного конфлікту, є психосоціальна травма, яка знижує важливість піклування про здоров'я в списку їхніх пріоритетів. Під час збройного конфлікту жінки особливо вразливі, оскільки на них покладаються як на первинних опікунів для своїх сімей і вони не можуть надавати пріоритет власному здоров'ю. Мовні бар'єри також утруднюють спілкування під час надання медичної допомоги. У звичайних ситуаціях у пацієнтів із ЦД поширеність депресії і тривоги збільшується в чотири рази порівняно з їх однолітками без ЦД, на додаток до більш високого ризику самогубства [13, 14].

До цієї вразливості додається занепокоєння з приводу потенційного дефіциту життєво важливих ліків для лікування

ЦД, а також емоційний ефект, властивий самій війні. Ці ситуації доповнюють сценарій неминучої психологічної катастрофи. Доступ до ліків є серйозною проблемою для хворих на ЦД, які є переміщеними особами. Підраховано, що більшість переміщених осіб із хронічними захворюваннями були змушені перервати своє лікування на деякий час [10]. Доступ до якісної допомоги хворим на ЦД ускладнений, оскільки система охорони здоров'я навантажена великим напливом людей під час гуманітарної кризи. У випадку сирійської кризи в таких країнах, як Ліван і Йорданія, більшість біженців не жили в облаштованих таборах, а перебували в містах, де й отримували медичну допомогу в центрах, як і приймаюче населення. За даними Організації Об'єднаних Націй, 39% сирійських біженців в Йорданії, які мешкали поза таборами, повідомляли про труднощі з доступом до медичних послуг при хронічних захворюваннях [15]. За даними сирійсько-американського медичного товариства в співпраці з Міжнародною діабетичною федерацією (IDF) в Лівані, з 1722 переміщених осіб із ЦД лише у 28% захворювання було добре контрольоване (HbA1C < 7%). Дослідження якості лікування ЦД у таборах біженців, а також у таборах ВПО виявило, що більшість не мають доступу до цукрознижувальних ліків, причому 34% не забезпечувалися інсуліном [16]. Відсутність своєчасного втручання й доступу до лікування ЦД спричиняє серйозні довгострокові наслідки для здоров'я, що можуть призвести до летального кінця. Затяжний конфлікт у Ємені, наприклад, призвів до того, що приблизно половина медичних установ округу вийшла з ладу, а четверта частина ампутацій кінцівок у центрах Міжнародного комітету Червоного Хреста пов'язана із ЦД [17].

Багато країн під час збройного конфлікту також стикаються із серйозною нестачею людських ресурсів, оскільки кількість медичних працівників, які мають підготовку й досвід у галузі ендокринології, обмежена, зокрема в діабето-



логії. Хворі на ЦД зазнають труднощів у здійсненні самоконтролю рівня глікемії внаслідок дефіциту глюкометрів, тест-смужок та інших витратних матеріалів.

В умовах збройного конфлікту ситуація для пацієнтів з ЦД 1-го типу може виявитися вкрай тяжкою, оскільки переривання інсулінотерапії є питанням життя або смерті. У деяких південно-східних містах України, таких як Маріуполь, люди зіткнулися з критичною нестачею продовольства, води й інсуліну, що посилювалася блокадою гуманітарних конвоїв. У розпал гуманітарної кризи пацієнти із ЦД у цих регіонах відчувають зменшення ресурсів системи охорони здоров'я з безпрецедентною швидкістю [18].

Під час гуманітарної кризи препарати інсуліну та засоби для його введення можуть виявитися недоступними, що може призвести до гіперглікемії або діабетичного кетоацидозу. Крім того, пацієнти із ЦД 1-го типу, які отримують не аналоги інсуліну, в умовах воєнного конфлікту піддаються ризику виникнення небезпечної для життя гіпоглікемії, коли запаси їжі та терміни прийому їжі непередбачувані. Навіть коли інсулін доступний, розподіл інсуліну та інших необхідних ліків може бути ускладненим через географічні й політичні бар'єри. Крім того, інсулін вимагає при транспортуванні холодового ланцюга й підтримання температури від 2 до 8 °С. Зберігання інсуліну пацієнтами є додатковою проблемою, оскільки відсутність охолодження і вплив високих температур можуть поставити під загрозу його придатність. Збільшення доступності інсуліну в умовах збройного конфлікту може розглядатися як частина руху на захист глобального права людини.

Хоча в сучасній інсулінотерапії надається перевага аналогам інсуліну, людський інсулін залишається найбільш економічно обґрунтованим призначенням.

Так, ВООЗ прийняла рішення виключити аналоги інсуліну тривалої дії зі списку необхідних ліків у 2017 році на користь менш дорогого людського інсуліну [19]. Міжнародні організації включають людський інсулін (нейтральний протамін Хагедорна, інсулін-регуляр і суміш людського інсуліну 70/30) разом зі шприцями в набори для невідкладної допомоги. Як вже йшлося вище, збільшення доступності інсуліну в кризових умовах може розглядатися як частина руху на захист глобального права людини.

Крім інсуліну, пероральні цукрознижувальні препарати є основою терапії ЦД 2-го типу. У список основних цукрознижувальних лікарських засобів, який оновлюється ВООЗ кожні два роки, входять недорогі й доступні метформін і гліклазид [19]. Гліклазид кращий за глібенкламід, оскільки з ним пов'язаний більш низький ризик гіпоглікемії [20]. У списку ВООЗ також є антигіпертензивні засоби (еналаприл, гідрохлоротіазид і лозартан), серцево-судинні препарати (аспірин і симвастатин) і глюкагон. У довгостроковій перспективі це сприяє комплексному підходу до лікування хворих на ЦД з урахуванням високого кардіоваскулярного ризику. Оптимальне лікування хворих на ЦД вимагає доступу до витратних матеріалів. Центри, що надають медичну допомогу переміщеним особам із ЦД під час гуманітарної кризи, мають бути забезпечені лабораторними й портативними (глюкометр) аналізаторами глюкози, тест-смужками для визначення цукру крові, кетонів у крові й сечі, шприцями, 40% розчином глюкози або 50% розчином декстрози, а там, де дозволяють ресурси, — тест-системами для визначення рівнів глікованого гемоглобіну, ліпідів, креатиніну крові, мікроальбуміну в сечі, що є критеріями ефективності лікування в довгостроковій перспективі [21].

Досвід функціонування системи охорони здоров'я в умовах збройного конфлікту на прикладі Сирії показує, що в короткостроковій перспективі (дні — тижні) пріоритетом має бути забезпечення безперервності інсулінотерапії і доступу до основних пероральних цукрознижувальних засобів і освітніх програм для пацієнтів із самоконтролем захворювання з акцентом на розпізнавання симптомів гіпоглікемії, діабетичного кетоацидозу й зневоднення; у довгостроковій перспективі (тижні — місяці) — забезпечення доступу до якісної медичної допомоги й ліків, навчання місцевих і міжнародних постачальників медичних послуг щодо діагностики й лікування ЦД і його гострих ускладнень і розробка клінічної настанови щодо менеджменту хворих у цих умовах [4].

**!** Отже, гуманітарна криза, спровокована збройним конфліктом, суттєво впливає на різні сфери надання медичної допомоги хворим на ЦД 1-го і 2-го типів, переважніше її та ускладнює прогнозування доступності медичної допомоги хворим на цю ендокринопатію. Триваючий збройний конфлікт, комендантська година, руйнування медичних установ, аптек і зосередження уваги на гострих травмах перешкоджають належному доступу хворих на ЦД до цукрознижувальних засобів, самоконтролю глікемії і якісної медичної допомоги на всіх ланках (22).

Поданий у клінічних настановах Американської діабетичної асоціації (АДА) 2021 року менеджмент пацієнтів з ЦД 1-го і 2-го типів не враховує особливостей надання спеціалізованої медичної

допомоги в умовах гуманітарної кризи, спровокованої збройним конфліктом [23]. У той же час збройні конфлікти в Іраку, Сирії, Ємені, Грузії, Нагірному Карабаху оголили проблеми в менеджменті хронічних неінфекційних захворювань, до яких належить ЦД 1-го і 2-го типів [24, 25]. У 2021 році при Державному експертному центрі Міністерства охорони здоров'я України групою фахівців була розпочата робота над клінічною настановою менеджменту ЦД 1-го і 2-го типів. Оскільки за прототип було обрано клінічну настанову АДА, вона не буде враховувати особливості управління ЦД під час гуманітарної кризи, спровокованої збройним конфліктом.

Система охорони здоров'я України вперше за останні 70 років стикається з необхідністю функціонування в умовах такого потужного й масивного збройного конфлікту [26]. Крім того, гуманітарні кризи у світі стали більш затяжними, тому медичні працівники мусять виходити за рамки безпосередньої базової первинної медичної допомоги й вирішувати проблеми довгострокових наслідків для стану здоров'я постраждалих. Необхідні подальші дослідження, спрямовані на підвищення якості надання медичної допомоги хворим на ЦД в умовах гуманітарної кризи, зумовленої збройним конфліктом, є потреба в розробці спрощених, економічно ефективних моделей моніторингу стану хворих, якості медичної допомоги й доступності ліків хворим цієї категорії.

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

Список літератури знаходиться в редакції ■

ВЖЕ  
У ПРОДАЖУ!



AKSAMED.UA  
(044) 390-0055





## ПОТЕНЦІЙНИЙ ЗВ'ЯЗОК МІЖ МІКРОБІОМОМ І COVID-19

Пандемія коронавірусної хвороби — 2019 (COVID-19), спровокована тяжким гострим респіраторним синдромом (SARS-CoV-2), спричинила понад 5,5 мільйона смертей на тлі сотень мільйонів інфекцій у всьому світі. Без специфічного лікування перспективи безрадісні, оскільки з'являються нові варіанти, які обходять імунний захист, отриманий унаслідок контакту із попередніми варіантами інфекції або в результаті вакцинації.

В останній статті в журналі «Frontiers in Medicine» обговорюється роль мікробіоти людини з метою кращого розуміння механізмів прогресування та розвитку цього захворювання.

## ОБҐРУНТУВАННЯ

Організм людини налічує близько 1,5–3 кг паразитичних, симбіотичних або коменсальних мікробів. Вони зустрічаються переважно в кишечнику, ротовій порожнині, шкірі та піхві та інших місцях. Ці мікроби впливають на фізіологію людини через свій внесок у травлення та харчування, синтез вітамінів, імуномодуляцію, регуляцію вироблення та зберігання енергії та створення різноманітних активних сполук.

Мікробіом людини вивчається на предмет його ролі у формуванні ступеня тяжкості та проявів COVID-19 і може стати новою мішенню для лікування або профілактики цього стану. Були задокументовані зміни в мікробіомі кишечника та легенів у пацієнтів з COVID-19, зокрема менша кількість корисних і більша кількість патогенних бактерій.

## МІКРОБІОТА КИШЕЧНИКА ПРИ COVID-19

Встановлено, що тяжкість COVID-19 пов'язана зі змінами в мікробіомі, у тому числі збільшенням одних видів у поєднанні зі зменшенням інших. Деякі види були обернено пов'язані з вірусним навантаженням у зразках фекалій та експресією рецептора ангіотензинперетворюючого ферменту 2 (АПФ2) у тканинах хазяїна.

Проведений аналіз виявив, що наявність COVID-19 з високою точністю прогнозується у випадку знаходження у випорожненнях маркерів п'яти родів: *Intestinibacter*, *Fusicatenibacter*, *Actinomyces*, *Romboutsia* та *Erysipelatoclostridium*. Якщо порівнювати з хворими на грип, які є носіями вірусу H1N1, то в них виявляються сім біомаркерів, які допомагають диференціювати ці дві групи.

Зміни мікробіому кишечника також корелювали з іншими клінічними маркерами, такими як кількість лейкоцитів і тромбоцитів, рівень D-димеру та інших медіаторів запалення.

Грибковий склад випорожнень при COVID-19 також суттєво змінювався: у госпіталізованих пацієнтів було виявлено збільшення дріжджових частинок (*Candida albicans*) та збільшення різноманітності грибів у 2,5 раза порівняно зі здоровим контролем. Також виявляли більш високий рівень умовно-патогенних мікроорганізмів, зокрема *Candida albicans*, *Auris candida* та *Aspergillus flavus*.

## МІКРОБІОМ ЛЕГЕНІВ

Мікробіом легенів у пацієнтів з COVID-19 не відрізнявся від мікробіому пацієнтів із позаликарняною пневмонією. Бактерії носоглотки та легенів здатні захищати від росту та прикріплення SARS-CoV-2 до тканин хазяїна. Однак пацієнти, які потрапили у відділення інтенсивної терапії з COVID-19, втрачали два роди: *Bifidobacterium* і *Clostridium*. У той же час

лише у цих хворих виявляється ще один набір: *Salmonella*, *Scardovia*, *Serratia* та *fruit bacilli*.

Такі результати можуть допомогти в скринінгу тяжкості інфекції в пацієнтів із SARS-CoV-2.

## МІКРОБІОМ РОТОВОЇ ПОРОЖНИНИ

Мікробіом ротової порожнини демонструє зменшене різноманіття в інфікованих пацієнтів порівняно зі здоровими добровольцями, особливо це стосується продуцентів бутирату, тоді як кількість продуцентів ліпополісахаридів була збільшена. Набір з 8 мікробів ротової порожнини або 7 мікробів калу показав здатність діагностувати більше 85 % пацієнтів з COVID-19.

Деякі бактерії дозволяють передбачати більш високу сприйнятливість до вірусу, наприклад *Fusobacterium periodonticum*. Тяжка форма COVID-19 пов'язана зі зниженням рівня *Fusobacterium*.

## МІКРОБНИЙ МЕХАНІЗМ ПРИ COVID-19

Деякі пацієнти з COVID-19 мали велику кількість умовно-патогенних бактерій, які корелювали з високою схильністю до інфікування. Відомо, що ці мікроорганізми проявляють високу активність щодо синтезу нуклеотидів і амінокислот, а також в гліколізі. Пацієнти, що були менш схильні до інфікування, мали більшу кількість продуцентів коротколанцюгових жирних кислот (SCFA), таких як деякі бактерії *Lachnospiraceae* та *Alistipes onderdonkii*.

В одному дослідженні повідомлялося про виділення активних частинок SARS-CoV-2 із випорожнень пацієнта з COVID-19, що показує, що вірус викликає кишкову інфекцію.

Експресія АПФ2 в кишечнику епітелії робить його передбачуваним місцем прикріплення вірусу в кишечнику, що може спричинити втрату АПФ2 та гіперактивність рецептора ангіотензину II типу 1. Проникність кишечника може бути аномально збільшена після зниження АПФ2. Ця молекула є ключовою для імунної функції, гомеостазу амінокислот, захисту від коліту та підтримки здорового мікробіому кишечника. У свою чергу, вираженість цього зниження залежить від мікробіому кишечника. У результаті COVID-19, ймовірно, спричинить зміни в легенях і кишечнику, починаючи з втрати АПФ2.

Порушення з боку АПФ2 призводить до змін на рівні ренін-ангіотензинової системи, що веде до гіперзапалення та цитокінового шторму з ураженням багатьох органів. Змінена мікробіота кишечника, втрата цілісності кишечкового епітелію та погана імунна відповідь на місцевому та системному рівнях посилюються внаслідок відсутності нормальної експресії АПФ2.

## МІТОХОНДРІЇ ТА МІКРОБІОМ

Активні форми кисню (АФК) мітохондріального походження є частиною імунно-запальної відповіді, але їх надлишок може порушувати нормальні мікробні сигнальні шляхи, опосередковані АФК. Це може послабити кишковий епітеліальний бар'єр. І навпаки, мікробні метаболіти можуть перешкоджати мітохондріальним дихальним процесам, які беруть участь у виробленні АТФ. Втрата мікробно-мітохондріального балансу може спровокувати коліт.

Дисбактеріоз кишечника може виникнути через колонізацію SARS-CoV-2 і може перешкоджати нормальній запальній відповіді на патоген, що призведе до тяжкої форми COVID-19. У той же час дисбактеріоз кишечника може зробити людину більш сприйнятливою до вірусу через запалення кишечника. Мітохондрії можуть сприяти

аномальним імунним реакціям, які посилюють запалення і змінюють склад мікробіому кишечника.

Тим часом мікробіота кишечника може націлюватися на мітохондрії хазяїна, використовуючи ендокринні, імунні та гуморальні шляхи. Мікробні коротколанцюгові жирні кислоти, навпаки, корисні для хазяїна, зменшуючи продукцію АФК і таким чином зменшуючи прояви окиснювального стресу.

## КИШКОВО-ЛЕГЕНЕВА ВІСЬ І ТЯЖКА ФОРМА COVID-19

Вісь кишечник — легені дозволяє вірусу, який колонізує легені, досягати кишечника, викликаючи такі симптоми, як діарея та нудота, у той час як зниження різноманітності мікрофлори кишечника з віком може пояснити, чому літні люди піддаються більш високому ризику тяжких захворювань. Міграції в зворотному напрямку може сприяти дисбактеріоз кишечника, оскільки кишкова проникність підвищується.

Інше пояснення полягає в тому, що кишкові симптоми виникають через перехресне порушення координації між кишечником та інфікованими легенями, опосередковане імунною системою.

## ВПЛИВ НА МІКРОБІОМ І COVID-19

Сучасні дані вказують на потенційну користь дослідження людського мікробіому для виявлення та лікування COVID-19. Наприклад, зміни в мікробіомі легенів, такі як наявність підвищеної кількості бактерій, особливо тих, що пов'язані з кишечником, передбачали поганий результат.

Використання трансплантації фекальної мікробіоти (FMT) було досліджено в клінічних ситуаціях, що супроводжувались порушенням цілісності слизової оболонки кишечника, наприклад при опіках, сепсисі та запальних захворюваннях кишечника.

## ВПЛИВ СПОЖИВАННЯ ОЛИВКОВОЇ ОЛІЇ НА ЗАГАЛЬНУ СМЕРТНІСТЬ ТА СМЕРТНІСТЬ ВІД ПЕВНИХ ПРИЧИН

Ще у 2020 році в «Journal of the American College of Cardiology» (JACC) було опубліковано аналіз з використанням великих когорт досліджуваних. Аналіз включав 61 181 жінку з «Дослідження здоров'я медсестер» і 31 797 чоловіків із «Дослідження спеціалістів охорони здоров'я». Було здійснено порівняння учасників, які споживали 7 г (1/2 столової ложки) або більше оливкової олії щодня, з тими, хто не вживав оливкової олії. Після 24 років спостереження у групі вживання оливкової олії ризик серцево-судинних захворювань (ССЗ) був на 14 % нижчий, а ризик ішемічної хвороби серця (ІХС) знижувався на 18 %. Ефект був більш вираженим у пацієнтів з гіпертонією. У випадку, коли учасники дослідження замінювали насичений жир (масло, молоко, молочний жир) на 5 г оливкової олії (мононенасичені жири), ризик розвитку ССЗ та ІХС знизився ще на 5–7 %.

Нещодавнє дослідження додало 4 роки спостереження (28 років у цілому), у ньому розглядали вплив оливкової олії на смертність від усіх причин. Якщо порівнювати тих, хто вживав найбільше оливкової олії, з тими, хто її не вживав, коефіцієнт ризиків становив 0,81 для смертності від усіх причин, 0,81 — для смертності від серцево-судинних захворювань, 0,83 — для смертності від раку, 0,71 — для смертності від нейродегенеративної патології (включаючи деменцію) і 0,82 — для смертності від респіраторних захворювань.

Вісь кишечник — легені може підтримувати гомеостаз імунної системи хазяїна, модулюючи імунну відповідь.

Дослідники передбачають, що відновлення складу мікробіому кишечника при COVID-19 за допомогою FMT може запобігти гіперзапаленню, але потрібні подальші дослідження. Цьому може сприяти додавання пробіотиків, що містять *Lactobacillus casei*. Дослідження показали, що вони можуть знизити захворюваність і тяжкість респіраторних інфекцій.

Пробіотики також модулюють індукований TLR3 шлях коагуляції в легенях, який виникає у відповідь на запалення після вірусної інфекції. Це може бути корисним для зниження ймовірності тяжкої форми COVID-19 завдяки імуномодулюючій функції пробіотиків.

Відновлення екології кишечника за допомогою пробіотиків також може допомогти боротися з COVID-19, запобігаючи прогресуванню захворювання, оскільки штами бактерій, що вводяться перорально, можуть відновити кишковий бар'єр і запобігти системному запаленню. Вони також можуть мігрувати в інші частини тіла, що стосується у тому числі вісі кишечник — легені.

Регулюючий вплив на кишкову мікробіоту може зменшити запалення або ускладнення, пов'язані з COVID-19, що призведе до нових проривів у профілактиці та лікуванні захворювання.

Ця галузь потребує подальших досліджень для оцінки її клінічної ефективності у лікуванні COVID-19.

Wang H. et al. Potential Associations Between Microbiome and COVID-19. *Frontiers in Medicine*. 2021. 8. doi: 10.3389/fmed.2021.785496. <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fmed.2021.785496/full> ■

■

■

■

При заміні тваринних жирів (маргарин, масло, майонез, молочний жир) на оливкову олію смертність від усіх причин знизилася на 13–19 %. Зниження смертності не спостерігалось при заміні оливковою олією звичного споживання інших рослинних олій (соняшникової, кукурудзяної).

Дослідження PREDIMED показало, що близько 100 г горіхів на добу асоціюється зі зниженням смертності від усіх причин на 20 %. Змішайте оливкову олію із бальзамічним оцтом, додайте горіхів і насолоджуйтеся здоровим і тривалим життям!

Сумарні позитивні ефекти оливкової олії:

- ➔ зменшує запалення;
- ➔ знижує артеріальний тиск і покращує функцію ендотелію;
- ➔ покращує чутливість до інсуліну;
- ➔ підвищує рівень холестерину ліпопротеїнів високої щільності.

Норма споживання: від 1/2 до 1 столової ложки (7–13,5 г) щодня.

Guasch-Ferré M., Li Y., Willett W.C., Sun Q., Sampson L., Salas-Salvadó J., Martínez-González M.A., Stampfer M.J., Hu F.B. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2022 Jan 18. 79(2). 101-112. ■

Асоціація дієтологів України ■



# КОЛИ ЛІКАР ПОВИНЕН СТАТИ ТРІШКИ НЕФРОЛОГОМ?

Хронічна хвороба нирок (ХХН) являє собою прогресуюче ураження нирок, яке частіше зустрічається у літніх людей, жінок, пацієнтів з цукровим діабетом (ЦД) і/або артеріальною гіпертензією. На сьогодні ХХН визнана однією з провідних причин смерті в усьому світі. Використання при лікуванні ХХН методів нефропротекції дозволяє істотно поліпшити прогноз у хворих як з факторами ризику розвитку ниркової дисфункції, так і з уже наявним захворюванням нирок.

28 жовтня 2022 року відбулася науково-практична конференція з міжнародною участю «Досягнення та розвиток сімейної медицини в Україні та світі», у рамках якої були розглянуті актуальні питання запальних захворювань кишечника, неалкогольної жирової хвороби печінки, мозкового інсульту, цукрового діабету, хронічної хвороби нирок.

З доповіддю «Коли лікар повинен стати трішки нефрологом?» виступила доктор медичних наук, професор кафедри нефрології і нирково-замісної терапії Національного університету охорони здоров'я України імені П.А. Шупика Кушніренко Стелла Вікторівна.

Хронічна хвороба нирок викликає більше смертей, ніж рак молочної залози або рак простати. За оцінками, від неї страждають приблизно 37 мільйонів людей у США, що становить 15 % дорослого населення (більше ніж 1 із 7 дорослих). Приблизно 90 % людей з ХХН навіть не підозрюють про наявність у них цієї патології. Частіше ХХН зустрічається у жінок (14 %), ніж у чоловіків (12 %), у віці старше за 65 років 38 % людей мають хронічну хворобу нирок.

При ХХН серцево-судинна смертність підвищується за умови зниження розрахункової швидкості клубочкової фільтрації (рШКФ). При рШКФ 45–59 мл/хв/1,73 м<sup>2</sup> серцево-судинна смертність збільшується у 4,3 раза, при рШКФ 30–44 мл/хв/1,73 м<sup>2</sup> — у 5,2 раза, при рШКФ 15–29 мл/хв/1,73 м<sup>2</sup> — у 14 разів, що диктує необхідність спостереження та звернення до спеціалістів.

ХХН класифікується на основі причини, категорії ШКФ та альбумінурії. Причина ХХН визначається на підставі наявності або відсутності системного захворювання і присутності його ознак в нирках із існуючими або передбачуваними патологоанатомічними характеристиками.

Прогресування ХХН визначається на підставі значення ШКФ (категорія G), згідно з якими виділяють 5 стадій:

- ➔ G1: ШКФ  $\geq 90$  мл/хв/1,73 м<sup>2</sup>, нормальна або висока;
- ➔ G2: ШКФ 60–89 мл/хв/1,73 м<sup>2</sup>, незначно знижена;
- ➔ G3a: ШКФ 45–59 мл/хв/1,73 м<sup>2</sup>, незначно або помірно знижена;
- ➔ G3b: ШКФ 30–44 мл/хв/1,73 м<sup>2</sup>, помірно або виражено знижена;
- ➔ G4: ШКФ 15–29 мл/хв/1,73 м<sup>2</sup>, виражено знижена;
- ➔ G5: ШКФ  $< 15$  мл/хв/1,73 м<sup>2</sup>, ниркова недостатність.

Також визначають категорію альбумінурії або співвідношення альбумін/креатинін (САК). За рекомендаціями KDIGO виділяють:

➔ A1 (альбумін  $< 30$  мг/г, САК  $< 3$  мг/ммоль) — нормальна або незначно підвищена;

➔ A2 (альбумін 30–300 мг/г, САК — 3–30 мг/ммоль) — помірно підвищена;

➔ A3 (альбумін  $> 300$  мг/г, САК  $> 30$  мг/ммоль) — виражено підвищена.

Ризики серцево-судинної смертності, розвитку термінальної ХХН і прогресування ХХН в будь-якому діапазоні ШКФ істотно розрізняються залежно від рівня альбумінурії або співвідношення альбумін/креатинін (рис. 1).

При G1 (A1, A2), G2 (A1 та A2) та G3a (A1) частота спостереження пацієнтів становить 1 раз на рік; при G1 (A3), G2 (A3), G3a (A2) та G3b (A1) — 2 рази на рік; при G3a (A3) та G3b (A2, A3), G4 (A1, A2) — 3 рази на рік; при G4 (A3), G5 (A1, A2, A3) — 4 і більше рази на рік.

До нефролога необхідно звернутися при G2 (A3), G3a (A3), G3b (A2, A3), а також при G4 (A1, A2, A3) і G5 (A1, A2, A3). В інших випадках може бути достатньо моніторингу рівнів рШКФ та альбумінурії.

Згідно з даними реєстра ERA-EDTA, провідними причинами виникнення хронічної хвороби нирок у дорослих пацієнтів є цукровий діабет (27,7 %) та артеріальна гіпертензія (16,4 %). Інші місця займають захворювання нирок — гломерулонефрит (15,9 %), пієлонефрит (7,3 %), полікістозна хвороба нирок (6,8 %) та ниркові судинні захворювання (2,1 %). У дітей  $< 15$  років, які почали нирково-замісну терапію, причинами ХХН є САКУТ-синдром (40,1 %), гломерулонефрит (18,1 %), кістозні хвороби нирок (12,9 %), метаболічні й тубулоінтерстиціальні порушення (3,2 %), гемолітико-уремічний синдром (5,5 %), токсична/ішемічна ниркова недостатність (3,0 %).

Таким чином, у пацієнтів з групи ризику на артеріальну гіпертензію та цукровий діабет припадає більше половини всіх випадків ХХН, що потребує моніторингу

цієї патології. Крім того, моніторинг на ХХН слід проводити при ожирінні, сімейному анамнезі ХХН, серцево-судинних захворюваннях (ССЗ), серцевій недостатності (СН), гострому ураженні нирок та у віці старше 60 років.

Ці відображено у настановах KDIGO, які рекомендують регулярне тестування груп високого ризику, у тому числі хворих на цукровий діабет, гіпертонію та ССЗ, що може сприяти ранньому виявленню пошкодження нирок. У рекомендаціях NICE тестування на ХХН, використовуючи рШКФ та САК, слід проводити у пацієнтів з гіпертонією, діабетом, гострим ураженням нирок, ССЗ (ІХС, хронічна СН, периферичні або церебральні судинні захворювання), структурною хворобою ниркових шляхів, рецидивуючими нирковими конкрементами, гіпертрофією передміхурової залози, мультисистемними захворюваннями з можливим ураженням нирок (наприклад, системний червоний вовчак), сімейним анамнезом ХХН або спадкової хвороби нирок. Американська діабетологічна асоціація рекомендує один раз на рік оцінювати альбумін у сечі та рШКФ у пацієнтів з ЦД 1-го типу тривалістю більше ніж 5 років, ЦД 2-го типу та супутньою гіпертензією.

У міру зниження рШКФ відмічається зріст ускладнень ХХН: анемії, гіпертензії, дефіциту 25(OH)D<sub>3</sub>, ацидозу, гіперфосфатемії, гіпоальбумінемії та гіперпаратиреозу. При рШКФ  $\geq 90$  мл/хв/1,73 м<sup>2</sup> гіпертензія фіксується у 18,3 % хворих, анемія — у 4,0 %, гіперпаратиреоз — у 5,5 %, при рШКФ  $< 30$  мл/хв/1,73 м<sup>2</sup> ці показники становлять 82,1; 51,5 та 72,5 % відповідно.

Клінічно ХХН характеризується гіперактивністю симпатичної нервової системи; артеріальною гіпертензією; предіабетом, діабетом; надлишковою масою тіла, ожирінням, безсонням, хропінням; безсимптомною і симптомною гіперурикемією (подагра, сечокам'яна хвороба); симптомами нижніх сечових шляхів (гіперактивний сечовий міхур); еректильною дисфункцією (за наявності СНСШ поширеність коливається від 58 до 80 %).

Усе це обумовлює необхідність ренопротекції, призначення антигіпертензивної терапії, стабільної цукрознижувальної та уратзнижувальної терапії.

У рекомендаціях ESC/EASD підсумувалися клінічно значущі дослідження серцево-ниркової взаємодії, опубліковані в 2021 і 2022 роках. У цих дослідженнях доведено, що фінеренон ефективний і безпечний для пацієнтів із хронічною діабетичною хворобою нирок середнього та важкого ступеня. Дапагліфлозин і емпагліфлозин знижують смертність і захворюваність у пацієнтів із СН та ХХН. Хлорталідон також ефективний і безпечний при лікуванні артеріальної гіпертензії у пацієнтів із тяжкою ХХН. Інфекційний ендокардит у пацієнтів, які отримують хронічний гемодіаліз, пов'язаний з високою смертністю, особливо за наявності певних факторів ризику (таких як емболія центральної нервової системи, стійка бактеріємія, інша емболія та ХСН). Етелькальцетамід знижує рівень FGF23, медіатора ремоделювання серця, і таким чином може зменшити прогресування гіпертрофії лівого шлуночка у пацієнтів із термінальною стадією ниркової недостатності.

У клінічних настановах KDIGO пацієнтам із ХХН рекомендується внести зміни до способу життя: підтримувати рівень споживання білка до 0,8 г/кг маси тіла/добу для дорослих з ЦД та без, ХХН, які не знаходяться на діалізі. Пацієнти, які отримують гемодіаліз, зокрема перитонеальний діаліз, мають підтримувати рівень споживання білка 1,0–1,2 г/кг/добу.

Цільовий рівень вживання натрію має бути  $< 2$  г ( $< 90$  ммоль натрію або  $< 5$  г натрію хлориду) на добу для пацієнтів із високим артеріальним тиском (АТ) та ХХН, якщо немає протипоказань. Пацієнтам треба рекомендувати фізичну активність помірної інтенсивності протягом 150 хвилин на тиждень, або її рівень має корелювати з переносимістю з боку серцево-судинної системи. Лікарі мають заохочувати пацієнтів із ожирінням, цукровим діабетом та ХХН зменшити масу тіла, зокрема перитонеальний діаліз, мають підтримувати рівень споживання білка 1,0–1,2 г/кг/добу.

Цільовий рівень вживання натрію має бути  $< 2$  г ( $< 90$  ммоль натрію або  $< 5$  г натрію хлориду) на добу для пацієнтів із високим артеріальним тиском (АТ) та ХХН, якщо немає протипоказань. Пацієнтам треба рекомендувати фізичну активність помірної інтенсивності протягом 150 хвилин на тиждень, або її рівень має корелювати з переносимістю з боку серцево-судинної системи. Лікарі мають заохочувати пацієнтів із ожирінням, цукровим діабетом та ХХН зменшити масу тіла, зокрема перитонеальний діаліз, мають підтримувати рівень споживання білка 1,0–1,2 г/кг/добу.

Зеленим кольором позначено групу пацієнтів з низьким ризиком розвитку ниркової патології, оскільки за відсутності ознак пошкодження нирок категорії ШКФ С1 або С2 не відповідають критеріям ХХН				Рівні персистуючої альбумінурії: опис і значення		
				A1	A2	A3
Жовтим виділені особи з помірним ризиком розвитку ХХН. У цьому разі на результат можна вплинути шляхом застосування методів ренопротекції.				Нормальний чи незначно підвищений рівень	Помірно підвищення	Виражене підвищення
Помаранчевим позначено хворих із високим, червоним — дуже високим ризиком ХХН: лікування симптоматичне				$< 30$ мг/г $< 3$ мг/ммоль	30–300 мг/г 3–30 мг/ммоль	$> 300$ мг/г $> 30$ мг/ммоль
Рівні ШКФ (мл/хв/1,73 м <sup>2</sup> ): опис і значення	1 ст.	Нормальна чи висока	$\geq 90$			
	2 ст.	Незначно знижена	60–89			
	3a ст.	Незначне чи помірно зниження	45–59			
	3b ст.	Зниження від помірного до значного	30–44			
	4 ст.	Значне зниження	15–29			
5 ст.	Ниркова недостатність	$< 15$				

Рисунок 1. Прогноз ХХН за рівнем ШКФ і категорією альбумінурії (адаптовано за KDIGO-2012)



крема це стосується пацієнтів із рШКФ  $\geq 30$  мл/хв/1,73 м<sup>2</sup>.

У рекомендаціях KDIGO-2022 для лікування цукрового діабету при хронічній хворобі нирок як медикаментозна терапія першої лінії рекомендується метформін, при рШКФ  $\geq 30$  мл/хв/1,73 м<sup>2</sup> — інгібітори НЗКТГ-2, прийом яких продовжують до діалізу або трансплантації нирки, інгібітори РААС та статини. Як цільову терапію при ЦД 2-го типу, глікемії — арГПП-1, при ЦД 2-го типу, залишковій альбумінурії — нестероїдні антагоністи мінералокортикоїдних рецепторів (АМР). При підвищеному артеріальному тиску — блокатори кальцієвих каналів (БКК), дигідропіридин або діуретик, при резистентній гіпертензії — стероїдні АМР.

Рекомендації KDIGO-2021 для пацієнтів з високим АТ і ХХН пропонують досягнення цільового рівня систолічного АТ < 120 мм рт.ст., якщо добре переноситься, за даними стандартизованого вимірювання офісного АТ (2В). При ХХН та ЦД 2-го типу за наявності альбумінурії < 30 мг/день систолічний АТ (САТ)  $\leq 140$  мм рт.ст., при альбумінурії  $\geq 30$  мг/день — САТ  $\leq 130$  мм рт.ст.

Згідно з даними Європейської асоціації урологів рекомендується взяти до уваги, що прийом пацієнтом декількох лікарських препаратів може викликати сумарне антихолінергічне навантаження. Тому необхідно враховувати їх кумулятивний вплив на когнітивну функцію, особливо у літніх пацієнтів. Антихолінергічне навантаження мають препарати, які приймаються при захворюваннях нервової системи (флуоксетин, амітриптилін, рисперидон, діазепам, карбамазепін), хворобах ШКТ (атропін, фамотидин, домперидон, метоклопрамід, лоперамід), антигістамінні препарати (цетиризин, лоратадин), при серцево-судинних захворюваннях (фуросемід, атенолол, метопролол, дигоксин, дилтіазем, ніфедипін, каптоприл) та інші (теофілін, трамадол, циклоспорин, варфарин, дексаметазон, метотрексат, ампіцилін, гентаміцин).

Рекомендації KDIGO-2021 пропонують у дорослих пацієнтів з високим артеріальним тиском та хронічною хворобою нирок знижувати САТ до цільового рівня < 120 мм рт.ст. В осіб із високим АТ, ХХН та вираженою альбумінурією (G1-G4, A3) без цукрового діабету розпочинати терапію з інгібіторів ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (РААС), ангіотензинперетворювального ферменту (іАПФ) або блокаторів рецепторів ангіотензину (БРА) (1В). Також ця стартова терапія призначається особам із високим АТ, ХХН та помірною альбумінурією (G1-G4, A2) без діабету (2С). Особам із високим артеріальним тиском, хронічною хворобою нирок, помірною/вираженою альбумінурією (G1-G4, A2 або A3) із діабетом рекомендовано призначати як стартову терапію іАПФ або БРА (1В).

Ірбесартан належить до класу БРА II, призначається у дозі 150–300 мг та має привабливі фармакодинамічні особливості: найвищу біодоступність — 60–80 %, відсутність зв'язку з їжею, тривалий період напіввиведення — 11–15 годин, відсутність активного метаболіту, виведення нирки/печінка — 20 : 80 %. Ступінь спорідненості до рецепторів ангіотензину II 1-го типу в порядку зменшення має такий вигляд: ірбесартан > олмесартан > кандесартан > епросартан > валсартан > лозартан.



**Рисунок 2.** Усереднені фармакокінетичні криві по препарату Ванлерк та референтному леркандипіну

**Примітка:** аналіз результатів дослідження свідчить про біоеквівалентність і порівняльну переносимість лікарського засобу Ванлерк та референтного леркандипіну.

**!** На фармацевтичному ринку України ірбесартан представлений препаратом **Ірбетан (Київський вітамінний завод, Україна)**. Ірбетан забезпечує гарантоване збереження ефекту протягом 24 годин при одноразовому прийомі. Низка публікацій демонструють зручність його прийому та ефективність, що є залогом прихильності до антигіпертензивної терапії.

Дослідження IDNT включало хворих на ЦД (n = 1715) з добовою екскрецією альбуміну > 900 мг/дл та АГ (середні цифри АТ — 156/85 мм рт.ст.). У більшості учасників спостерігалось зниження ниркової функції (середня креатинемія — 1,7 мг/дл), а протеїнурія досягала нефротичного рівня (4,2 г/добу); відзначалася надмірна маса тіла. При цьому 16,5 % пацієнтів на момент включення в дослідження вже перенесли гострий інфаркт міокарда. Хворі отримували ірбесартан 300 мг/добу, або амлодипін 10 мг/добу, або плацебо. Тривалість спостереження становила 2,6 року.

У результаті проведеного лікування у хворих, які отримували ірбесартан, було відмічено зниження ризику термінальної ниркової недостатності на 23 % порівняно з тими, хто лікувався амлодипіном або плацебо (p = 0,07). При порівнянні з групою плацебо виявилось, що ризик подвоєння рівня креатиніну сироватки крові з призначенням ірбесартану зменшується на 33 % (p = 0,003).

Це дослідження має велике значення. По-перше, воно ще раз продемонструвало корисність досягнення цільових рівнів АТ. Цей факт сам по собі сприяє поліпшенню ниркового прогнозу. По-друге, було встановлено, що ірбесартан вірогідно гальмує темпи зниження ШКФ, причому незалежно від її початкового рівня, показників АТ і протеїнурії. Таким чином, дослідження IDNT показало нефропротекторні можливості ірбесартану в пацієнтів із поєднанням ЦД та АГ.

У дослідженні IRMA II взяли участь 590 хворих на ЦД з АГ і мікроальбумінурією. Усі пацієнти були рандомізовані на 3 групи лікування: ірбесартан 150 мг/добу, або ірбесартан 300 мг/добу, або плацебо. За результатами цього дослідження, ірбесартан забезпечував адекватний контроль АТ і сприяв зменшенню мікроальбумінурії. Найкращий результат щодо зниження

ризик прогресування нефропатії було отримано в пацієнтів, які приймали ірбесартан у дозі 300 мг/добу. Повний регрес мікроальбумінурії був констатований у 34 % пацієнтів, які отримували ірбесартан 300 мг/добу, у 24 % хворих, які приймали цей препарат у дозі 150 мг/добу; у групі плацебо подібного результату досягли 21 % учасників. Відносний ризик розвитку протеїнурії знизився на 39 % у групі ірбесартану 150 мг/добу та на 70 % у групі ірбесартану 300 мг/добу.

У дослідженні ICE (Irbesartan Compliance Evolution), яке проводилось у різних країнах Європи (Німеччина, Франція, Великобританія), була проаналізована прихильність пацієнтів до терапії протягом 12 місяців. Його результати продемонстрували перевагу ірбесартану — 60,8 %, що значно перевершувало інші види лікування — діуретики (34,4 %), іАПФ (42 %), антагоністи кальцію (43,6 %), лозартан (44,7 %), β-блокатори (49,7 %) та інші сартани (51,3 %).

Однак при використанні монотерапії не завжди можливо досягнення цільового АТ. Тому більше зниження артеріального тиску досягається призначенням раціональних комбінацій. Першим кроком є призначення подвійної комбінації — іАПФ або БРА + БКК або іАПФ чи БРА + діуретик (або петльовий діуретик). Другим кроком є використання потрібної комбінації — іАПФ або БРА + БКК + діуретик (або петльовий діуретик). Третій крок — потрібна комбінація + спіронолактон або інший діуретик, α-блокатор, β-блокатор при резистентній АГ.

β-блокатори призначають на будь-якому етапі лікування при серцевій недостатності, стенокардії, інфаркті міокарда, фібриляції передсердь, молодим жінкам, які планують вагітність.

Відзначається зниження ШКФ і зростання сироваткового креатиніну з очікуваною відповіддю на антигіпертензивну терапію у пацієнтів з ХХН, особливо при застосуванні іАПФ або БРА, проте зростання креатиніну > 30 % передбачає відповідне обстеження для виключення можливої реноваскулярної АГ.

Пацієнтам з ХХН для нефропротекції призначають антагоністи кальцію, серед яких найбільш ефективним є леркандипін. Леркандипін — це ідеальний партнер у досягненні цільового артеріального тиску, який може призначатися у комбінації з іАПФ/сартанами, діуретиками та β-блокаторами.

У дослідженні DIAL 277 пацієнтам з АГ і ЦД призначали леркандипін 10–20 мг/добу або раміприл 5–10 мг/добу. Через 12 місяців спостереження було доведено, що нефропротективні властивості леркандипіну не поступаються раміприлу. У дослідженні N.R. Robles et al. (2013) порівнювали леркандипін та амлодипін. Через рік призначення було виявлено, що використання леркандипіну знижує протеїнурію вдвічі на відміну від амлодипіну.

Фармакокінетика леркандипіну контролюється клітинною мембраною. Серед усіх антагоністів кальцію леркандипін має найвищу вазоселективність. Він справляє мінімальний вплив на інотропну функцію серця і практично не впливає на функцію синусово-передсердного вузла та АВ-провідність.

Леркандипін має найбільш значну спорідненість до рецепторів Ca<sup>2+</sup>-каналів L-типу: фіксується на рецепторах Ca<sup>2+</sup>-каналів L-типу, повільно вивільняється зі зв'язку з рецепторами та прогресивно і тривало інгібує вхід Ca<sup>2+</sup> в клітину.

Також леркандипін має виключну ліпофільність, високий ступінь зв'язування з мембраною, завдяки чому накопичується в біліпідному шарі мембрани з формуванням депо. Зі сформованих депо відбувається його поступова дифузія до структур кальцієвих каналів.

Леркандипін має кардіопротекторні властивості, зменшуючи ремоделювання серця і судин, жорсткість судин, знижує пульсовий периферичний, систолічний АТ, аугментаційний індекс. Він має нефропротекторні і нейропротекторні властивості, забезпечує первинну профілактику інсульту, покращує мозковий кровообіг, при цьому не погіршує вуглеводний та ліпідний обмін.

Леркандипін демонструє оптимальну переносимість, значно меншу частоту розвитку і вираженість набряків, високу прихильність до терапії.

**!** На вітчизняному ринку леркандипін представлений препаратом **Ванлерк® (Київський вітамінний завод, Україна)**. Що цікавого в цьому продукті? Головне те, що він біоеквівалентний референтному леркандипіну (рис. 2), має доказану ефективність, безпеку та хорошу переносимість.

Британські клінічні рекомендації щодо менеджменту пацієнтів з АГ та цукровим діабетом пропонують використовувати іАПФ або БРА (але не в комбінації), β-блокатори та блокатори кальцієвих каналів для зменшення серцево-судинних ускладнень у людей із цукровим діабетом та гіпертонією, які перебувають на діалізі (2В), а також використовувати діуретики людям з цукровим діабетом, які перебувають на діалізі та мають залишкову функцію нирок (2С).

Об'єднаний керівний комітет Всесвітнього дня нирки оголосив 2022 рік роком «Здоров'я нирок для всіх». Комітет закликає всіх медиків працювати над усуненням прогалин у знаннях для поліпшення догляду за нирками. Кампанія 2022 року зосереджена на зусиллях з підвищення рівня освіти і обізнаності про здоров'я нирок, а також на зменшенні постійно великої прогалини у знаннях про ХХН на всіх рівнях лікування нирок.

Підготувала **Тетяна Чистик** ■



# ОМЕГА-3 ЖИРНІ КИСЛОТИ — ОПТИМАЛЬНЕ ЛІКУВАННЯ ГІПЕРТРИГЛІЦЕРИДЕМІЇ В ПАЦІЄНТІВ З НИЗЬКИМ І ПОМІРНИМ РИЗИКОМ АТЕРОСКЛЕРОТИЧНИХ СЕРЦЕВО-СУДИННИХ ЗАХВОРЮВАНЬ

Гіпертригліцеридемія (ГТГ) — підвищений рівень тригліцеридів (ТГ) у плазмі крові натще — є поширеним клінічним станом, який найчастіше виявляють в осіб із серцево-судинним ризиком (1). Так, у дослідженні PROCAM було виявлено виражене збільшення ризику інфаркту міокарда і раптової серцевої смерті при підвищенні концентрації ТГ з 2,3 до 9,0 ммоль/л, особливо при співвідношенні ліпопротеїнів низької щільності/ліпопротеїнів високої щільності (ЛПНЩ/ЛПВЩ) > 5 (2). У дослідженні Copenhagen Male Study було продемонстровано, що при підвищенні рівня ТГ > 1,7 ммоль/л частота випадків ішемічної хвороби серця зростає з 4,6 до 11,5 % (5). У метааналізі 17 проспективних досліджень (вивчення рівня тригліцеридів у 46 413 чоловіків і 10 864 жінок) було показано, що підвищення концентрації ТГ сироватки крові на 1 ммоль/л (88,6 мг/дл) супроводжується збільшенням ризику захворювання на 32 % у чоловіків і на 76 % у жінок (3).

У результаті вивчення обміну ТГ у 96 224 осіб Азіатсько-Тихоокеанського регіону встановлено, що ГТГ спричиняє підвищення ризику серцево-судинної смерті на 70 %, фатального й нефатального серцево-судинного захворювання (ССЗ) — на 80 %, фатального й нефатального інсульту — на 50 % порівняно з особами, які мали низький рівень ТГ у плазмі крові. Причому позитивний зв'язок між рівнем ТГ і ризиком ССЗ зберігався після врахування віку, статі, артеріального тиску, куріння, ХС ЛПВЩ [4].

## КЛАСИФІКАЦІЯ, ПОШИРЕНІСТЬ, ЕТИОЛОГІЯ ТА КЛІНІЧНІ ОЗНАКИ ГІПЕРТРИГЛІЦЕРИДЕМІЇ

Нормальна концентрація тригліцеридів у сироватці (або плазмі) крові натще становить < 150 мг/дл (< 1,7 ммоль/л). Гіпертригліцеридемії класифікують таким чином [6]:

- помірна гіпертригліцеридемія — 150–499 мг/дл (1,7–5,6 ммоль/л);
- гіпертригліцеридемія від помірного до важкого ступеня — 500–900 мг/дл (5,65–11,3 ммоль/л);
- тяжка гіпертригліцеридемія — > 1000 мг/дл (> 11,3 ммоль/л).

Гіпертригліцеридемія поширена серед дорослих пацієнтів. Згідно з даними Національного дослідження здоров'я та харчування США (NHANES), з 2007 по 2014 рік частка дорослих, які не приймали статини, з рівнями ТГ > 150 мг/дл (1,7 ммоль/л), > 200 мг/дл (2,3 ммоль/л), > 500 мг/дл (5,7 ммоль/л) і > 1000 мг/дл (11,3 ммоль/л) становила 24,7; 10,9; 1 і < 1 % відповідно. Значення тригліцеридів у сироватці > 1000 мг/дл (11,3 ммоль/л) зустрічалися менш ніж в 1 з 5000 осіб. Поширеність ГТГ була вищою серед осіб зі встановленими серцево-судинними захворюваннями [6].

У більшості пацієнтів з підвищеним рівнем ТГ співіснують генетичні (первинні) й набуті (вторинні) порушення. Гіпертригліцеридемія є результатом дисбалансу у виробленні ліпопротеїнів, багатих на ТГ, печінкою (ліпопротеїни дуже низької щільності (ЛПДНЩ)) і кишечником (хіломікрони), а також ліполітичного видалення ТГ із цих ліпопротеїнів і з їх залишків [7, 8].

Гіперпродукція ЛПНЩ часто сприяє гіпертригліцеридемії. Рівень продукції хіломікронів відображає споживання

жиру з їжею. Ліполіз більшості циркулюючих ліпопротеїнів, багатих на ТГ, опосередковується ліпопротеїніпазою. Майже всі пацієнти з тяжкою гіпертригліцеридемією мають генетичну схильність і додатковий стан або фактор, який, як відомо, підвищує сироваткові ТГ (наприклад, цукровий діабет, зловживання алкоголем або пероральна терапія естрогенами), що призводить до зміни кінетики насичення ліпопротеїніпази. У свою чергу, ліпопротеїніпаза опосередковує ліполіз ТГ у багатих на ТГ ліпопротеїнах, хіломікронах і ЛПДНЩ [9, 10].

Ризик гіпертригліцеридемії в осіб із генетичними факторами ризику або без них підвищують такі набуті стани й фактори, як інсулінорезистентність — поширений фенотип, який включає ожиріння, метаболічний синдром, цукровий діабет 2-го типу; вагітність; хронічна ниркова недостатність; ВІЛ; гепатоцелюлярна хвороба та інші хронічні захворювання. Інсулінорезистентні стани призводять до збільшення доставки вільних жирних кислот із жирової тканини в печінку й надмірного вироблення ЛПДНЩ-ТГ зі змінними дефектами кліренсу, вторинними щодо зниження ліпопротеїніпази [11].

При захворюванні нирок (протеїнурія, уремія або гломерулонефрит) гіпертригліцеридемія часто поєднується з гіперхолестеринемією. Гіпотиреоз найчастіше асоціюється з гіперхолестеринемією, але описано асоціацію з гіпертригліцеридемією. Дієта з надлишком калорій, високим глікемічним навантаженням і/або напоями, що містять сахарозу або фруктозу, споживання алкоголю понад одну порцію на день для чоловіків і одну порцію на день для жінок, системний червоний вовчак, множинна мієлома також можуть супроводжуватися гіпертригліцеридемією. Крім того, цьому стану сприяє прийом таких ліків, як тіазидні діуретики, глюкокортикоїди, секвестранти жовчних кислот, препарати для антиретровірусної терапії, особливо для ВІЛ, антипсихотичні препарати другого покоління (клозапін, оланзапін), більшість бета-блокаторів, певні протипухлинні засоби (циклофосфамід і L-аспарагіназа), певні імунодепресанти (циклоспорин та інгібітори кінрази механічної мішені рапаміцину (mTOR), такі як еверолімус і сиролімус), пероральні

естрогени, тамоксифен, ралоксифен, кламіфен, похідні ретиноевої кислоти [12, 14].

Слід відзначити, що пацієнти з гіпертригліцеридемією зазвичай не мають клінічних симптомів чи ознак. Однак деякі пацієнти з помірною і тяжкою ГТГ мають ксантоми, тип яких залежить від різних типів ліпопротеїдних розладів. У пацієнтів із тяжкою ГТГ (полігенною або моногенною) може розвинути синдром хіломікронемії. Прояви цього розладу включають короткочасну втрату пам'яті, гепатоспленомегалію, біль у животі і/або панкреатит, задишку, припливи від алкоголю, ліпемію сітківки й ксантоми [13].

## ЦІЛІ ЛІКУВАННЯ ГІПЕРТРИГЛІЦЕРИДЕМІЇ В СУЧАСНИХ РЕКОМЕНДАЦІЯХ

З огляду на зв'язок ГТГ з панкреатитом і атеросклеротичним серцево-судинним захворюванням (ASCVD) метою лікування пацієнтів з ГТГ є зниження ризику для обох типів. Для зменшення ризику панкреатиту слід знизити рівень ТГ у сироватці (або плазмі) крові, що є основою профілактики гострого панкреатиту, оскільки ризик панкреатиту прогресивно зростає з рівнями ТГ понад 500 мг/дл (5,6 ммоль/л) із помітним підвищенням ризику в пацієнтів з нещодавнім гострим панкреатитом. Хоча нефармакологічні й фармакологічні гіполіпідемічні втручання можуть суттєво знизити рівень ТГ, існують лише обмежені докази ефективності гіполіпідемічної терапії щодо зниження ризику панкреатиту в осіб з гіпертригліцеридемією [15].

Встановлено зниження ризику ASCVD при зниженні рівня холестерину ліпопротеїнів низької щільності. Однак, орієнтуючись на рівень холестерину ЛПНЩ, можна недооцінити серцево-судинний ризик у пацієнтів з ГТГ. Високі рівні ТГ пов'язані з невеликими щільними частинками ЛПНЩ, збідненими холестерином, які можуть бути не враховані при вимірюванні ХС ЛПНЩ. Концентрації холестерину ліпопротеїнів низької щільності й аполіпопротеїну В є кращими показниками надлишкових концентрацій атерогенних ліпопротеїнів у пацієнтів з помірною і тяжкою гіпертригліцеридемією [15].

Лікування ГТГ передбачає зміну способу життя і контроль рівня холестерину ЛПНЩ, холестерину не-ЛПВЩ і аполіпопротеїну В відповідно до оцінки ризику ASCVD. Додаткове лікування ґрунтується на ступені підвищення рівня ТГ і клінічних факторах (фактори ризику панкреатиту в анамнезі та ASCVD). Необхідно усунути причини, на які можна впливати. Оскільки гіпертригліцеридемія часто спричиняється або загострюється розладами, які потенційно можна виправити, необхідно звернути увагу на стани й фактори, які можуть спричинити або посилити гіпертригліцеридемію. Для пацієнтів з неконтрольованим цукровим діабетом покращення контролю глікемії є терапією першої лінії. Також слід уникати прийому препаратів, що підвищують рівень ТГ у сироватці крові [16–18].

Серед нефармакологічних заходів першого ряду показана модифікація факторів ризику ASCVD, що включає оптимізацію лікування артеріальної гіпертензії, відмову від куріння й усунення малорухливого способу життя. Рекомендації включають регулярну аеробну активність (принаймні 150 хвилин на тиждень середньої інтенсивності, 75 хвилин на тиждень інтенсивної активності або еквівалентну комбінацію обох) [16–20].

Пацієнтам із підвищеним рівнем тригліцеридів зазвичай рекомендується зниження маси тіла на 5–10 %, хоча цільова маса має бути індивідуальною для кожного хворого. Конкретні рекомендації щодо дієти й вживання алкоголю відрізняються залежно від рівня гіпертригліцеридемії та історії панкреатиту [15].

## ЛІКУВАННЯ ГІПЕРТРИГЛІЦЕРИДЕМІЇ ПРИ РИЗИКАХ ASCVD: ФОКУС НА ОМЕГА-3 ЖИРНІ КИСЛОТИ

У пацієнтів із гіпертригліцеридемією треба оцінити ризик серцево-судинного атеросклерозу й рівень холестерину ЛПНЩ. Рівні холестерину ЛПНЩ корелюють відповідно до стандартних рекомендацій (зазвичай включають статини).

Основною метою терапії, що знижує рівень холестерину ЛПНЩ, є зниження ризику ASCVD. Причому більшість препаратів, що знижують рівень ХС ЛПНЩ, також знижують рівень ТГ натще.

Статини зазвичай знижують рівень ТГ на 5–15 %, однак високоінтенсивна терапія статинами може знизити рівень ТГ на 25–30 % у пацієнтів з рівнем ТГ натще < 400 мг/дл. Більш значне зниження рівня ТГ на 40 % у пацієнтів з рівнем ТГ натще до 800 мг/дл відбувається при лікуванні високоінтенсивними статинами в середній і високій дозі (аторвастатин 80 мг на день, розувастатин 20 або 40 мг на добу). Езетиміб знижує рівень тригліцеридів приблизно на 7–8 %, а інгібітори пропротеїнкінквертази субтилізіну/кексину типу 9 (PCSK-9) — на 2–23 %. Тоді як бемпедоева кислота не дає ефекту зниження ТГ [20].



У профілактиці кардіо-васкулярно-го ризику також доведена ефективність омега-3 жирних кислот, до складу яких входять дві важливі жирні кислоти — докозагексаєнова (ДГК) і ейкозапентаєнова (ЕПК). Омега-3 жирні кислоти містяться в жирній рибі, такій як оселедець, скумбрія, сардини, лосось, анчоуси. Тому дотримання дієти, яка включає одну-дві порції жирної риби на тиждень, може знизити рівень ТГ і ризик смерті від ішемічної хвороби серця.

Пацієнтам без високого ризику ASCVD можна використовувати доступні препарати морських омега-3 жирних кислот. Їх ефективність у зниженні кардіо-васкулярного ризику була підтверджена метааналізом досліджень впливу терапії статинами (n = 25) і без статинів (n = 24) (фібрати, нікотинова кислота й морські омега-3 жирні кислоти) на результати ризику ASCVD у 197 270 учасників. У мультиваріантній метарегресійній моделі зниження відносного ризику становило 0,84 (95% ДІ 0,75–0,94) на 1 ммоль/л, або 0,92 на 40 мг/дл зниження ТГ [21].

У великому рандомізованому плацебо-контрольованому клінічному дослідженні REDUCE-IT вивчали вплив 4 г/добу поліненасичених жирних кислот (ПНЖК) омега-3 (ЕПК) на клінічні наслідки серцево-судинних захворювань в осіб із високим вмістом ТГ на тлі лікування статинами. Загалом до спостереження було залучено 8179 пацієнтів з 11 країн, середній рівень ТГ яких становив 216 мг/дл. Критеріями включення в дослідження були вік ≥ 45 років із наявним ASCVD (71 %) або вік ≥ 50 років із цукровим діабетом і принаймні ще одним основним фактором ризику (29 %). Усі хворі отримували статини в стабільній дозі й мали вихідний показник ХС ЛПНЩ 41–100 мг/дл [22].

На фоні застосування ЕПК спостерігалось зниження комбінованої первинної кінцевої точки на 25 %, що включала серцево-судинну смерть, нефатальні інфаркти міокарда й інсульт, коронарну ревазуляризацію і нестабільну стенокардію. Ризик для кожного окремого компонента первинної комбінованої кінцевої точки також значно знизився (зокрема, серцево-судинної смерті — на 20 %).

Зниження ризику ССЗ не відрізнялося у пацієнтів із показниками ТГ > 150 або 200 мг/дл і ХС ЛПНЩ ≤ 35 мг/дл (~20 % від загальної когорти), спостерігалось більш значуще зниження ризику первинної кінцевої точки, ніж у тих, хто не відповідав цьому критерію (38 і 21 % відповідно). Отримані результати свідчать про те, що високий рівень ТГ (особливо в поєднанні з низьким ХС ЛПНЩ) є потенційним корисним біомаркером для виявлення пацієнтів, які можуть мати найбільші переваги від призначення засобів із ПНЖК омега-3. Однак зниження ризику ASCVD може не залежати від досягнення конкретної мети щодо ТГ натше [23, 24].

Подібна користь від терапії ейкозапентаєнаною кислотою спостерігалась у відкритому дослідженні JELIS, у якому 18 645 пацієнтів з гіперхолестеринемією, які отримували статини, були випадковим чином розподілені на прийом ейкозапентаєнаною кислоти (1,8 г на день) або контроль (без додаткової терапії) [25]. Початкові рівні ТГ були нормальними або помірно підвищеними — медіана 154 мг/дл (1,74 ммоль/л); інтерквартильний діапазон — від 111 до 220 мг/дл (1,25 до 2,49 ммоль/л). Спостерігалось зниження на 19 % сукупності серцево-судинних

подій у групі ейкозапентаєнаною кислоти (2,8 % проти 3,5 %), в основному через зменшення госпіталізації з приводу нестабільної стенокардії. Ступінь зниження ТГ не був пов'язаний з ризиком серцево-судинних подій [26].

У дослідженні STRENGTH 13 078 пацієнтів із високим серцево-судинним ризиком випадковим чином були розподілені на групи: перша приймала статини, друга — омега-3 жирні кислоти або кукурудзяну олію. Усі пацієнти мали початкові рівні ТГ від 180 до 500 мг/дл (середній рівень 240 мг/дл), а також рівень холестерину ЛПНЩ < 42 мг/дл для чоловіків і < 47 мг/дл для жінок [26].

Після періоду лікування, який становив 38,2 місяця, первинна комбінована

кінцева точка серцево-судинної смерті, нефатального інфаркту міокарда, нефатального інсульту, коронарної ревазуляризації або нестабільної стенокардії, що вимагала госпіталізації, була подібною в обох групах (12,0 проти 12,2 % відповідно; HR 0,99; 95% довірчий інтервал (ДІ) 0,90–1,09). Дослідження зупинили достроково через безперспективність [27].

Вторинний аналіз дослідження STRENGTH оцінював взаємозв'язок між рівнями омега-3 жирних кислот у плазмі крові й первинною комбінованою кінцевою точкою в 10 382 учасників із рівнями ЕПК або ДГК у плазмі на початку і через 12 місяців після рандомізації. Пацієнти, які досягли найвищого тертиля рівнів ЕПК і ДГК, не мали кращих результатів,

ніж ті, хто отримував плацебо з кукурудзяної олії (BP 0,98; 95% ДІ 0,83–1,16 для ЕПК і BP 1,02, 95% ДІ 0,86–1,20 для ДГК). Це було обумовлено тим, що рівні EPA в омега-3 препараті були значно нижчими, ніж у дослідженнях REDUCE-IT і JELIS (89,6 проти 144 і 169 мкг/мл). Це обумовлює необхідність призначення пацієнтам з помірним ризиком ASCVD високих доз омега-3 жирних кислот, пацієнтам з високим ризиком ASCVD — високих доз омега-3 жирних кислот і фібратів.

Слід пам'ятати, що використання високих доз омега-3 жирних кислот обмежують у пацієнтів з пароксизмальною фібриляцією передсердь, однак при призначенні невеликих доз 1–2 г ніяких обмежень немає [28].



## Комплекс Doppelherz® актив Омега-3 Кардіо

### ПНЖК Омега-3 –

є важливими незамінними жирними кислотами для організму людини. Сприяють укріпленню стінок судин та підвищують їх еластичність, покращуючи тим самим їх прохідність.

### Коензим Q<sub>10</sub> –

жиророзчинна, вітаміноподібна речовина, що присутня майже в кожній клітині організму. Бере безпосередню участь в утворенні енергії, регулює використання кисню.

### Селен –

зберігає еластичність судинної стінки.

### Вітамін Е –

має антиоксидантні властивості, бере участь в тканинному диханні та інших процесах тканинного метаболізму. Покращує кровообіг, знижує ризик тромбоутворення. Перешкоджає окисненню ліпопротеїдів.



сприяє підтримці здоров'я  
серцево-судинної системи

www.doppelherz.ua





**Помірна гіпертригліцеридемія (1,7–5,6 ммоль/л) [15].** У пацієнтів з помірною гіпертригліцеридемією після 4–12 тижнів загальних заходів проводиться оцінка необхідності подальшої ТГ-знижувальної терапії. Рекомендується модифікація способу життя та дієта. Рациональне харчування має бути зосереджене на досягненні й підтримці здорової маси тіла і зменшенні споживання простих вуглеводів, особливо продуктів і напоїв із високим глікемічним показником і високим вмістом фруктози із цільовим вмістом даного цукру < 6 % калорій і < 30–35 % калорій загального жиру. Харчовий жир не є основним джерелом ТГ у печінці, а дієти з високим вмістом жиру не підвищують рівень ТГ у плазмі натще в більшості людей. Однак рекомендується змінити типи жирів (тобто зменшити кількість насичених жирів проти полі- та мононенасичених жирів). Слід збільшити споживання риби, яка містить велику кількість омега-3 жирних кислот.

Пацієнтам із помірною гіпертригліцеридемією (без панкреатиту в анамнезі) рекомендують обмежити вживання алкоголю до не більше ніж двох порцій на день для чоловіків і не більше ніж однієї порції на день для жінок. Наслідки помірного вживання алкоголю у пацієнтів з помірною гіпертригліцеридемією менш очевидні, ніж при тяжкій гіпертригліцеридемії, і вплив на рівень ТГ може бути обмеженим. Однак вживання алкоголю часто є недооціненим джерелом надлишку калорій, що може підірвати зусилля зі схуднення.

**Для пацієнтів із високим ризиком ASCVD [15].** Пацієнтам з високим ризиком ASCVD, у яких рівень тригліцеридів залишається > 150 мг/дл після втручання у спосіб життя та оптимальної терапії для зниження холестерину ЛПНЩ, пропонується лікування високими дозами морської омега-3 жирної кислоти.

Для пацієнтів без високого ризику ASCVD лікування зосереджується на проведенні вищезазначених загальних заходів, що включають зміну способу життя й оптимізацію лікування холестерину ЛПНЩ, а також доступні препарати морської омега-3 жирної кислоти.

**При гіпертригліцеридемії середнього й тяжкого ступеня (5,65–11,3 ммоль/л)** цілями терапії є зниження ризиків розвитку ASCVD. Для цього використовують зміну способу життя й призначення раціональної дієти [15].

**Для пацієнтів з високим ризиком ASCVD з рівнем тригліцеридів від 500 до 900 мг/дл, незважаючи на зміну способу життя й оптимальну терапію, для зниження холестерину ЛПНЩ як початковий додатковий препарат запропоновано високі дози EPA.** Для пацієнтів зі стійким рівнем ТГ від 500 до 999 мг/дл, незважаючи на лікування високими дозами EPA, необхідно додати терапію фібратом.

**Для пацієнтів без високого ризику ASCVD, з помірною й тяжкою гіпертригліцеридемією, незважаючи на зміну способу життя й оптимальну терапію для зниження холестерину ЛПНЩ, рекомендованим початковим додатковим препаратом є фібрат.** Терапію фібратом розпочинають після обговорення з пацієнтом переваг і ризиків. Якщо рівень ТГ від 500 до 999 мг/дл, незважаючи на терапію фібратами, пропонується додаткова терапія морськими омега-3 жирними кислотами. У цьому випадку можна використовувати доступний препарат морської омега-3 жирної кислоти.

**При тяжкій гіпертригліцеридемії > 11,3 ммоль/л** рекомендується зміна способу життя й дієта. У цьому випадку (особливо для тих, у кого в анамнезі був гострий панкреатит) вкрай важливо обмежити харчовий жир до ≤ 10–15 % (бажано < 5 %) від загальної кількості калорій з метою зниження рівня ТГ до < 1000 мг/дл.

Як правило, треба відкласти медикаментозну терапію гіпертригліцеридемії, коли рівень ТГ > 1000 мг/дл. Це обумовлено тим, що препарати, які використовуються для зниження ТГ, мають обмежену ефективність. Ці агенти діють головним чином шляхом зниження печінкового синтезу й секреції ТГ у вигляді ЛПДНЩ-ТГ, тому вони відносно неефективні, коли рівень ТГ сильно підвищений.

Пацієнтам помірного або низького серцево-судинного ризику з будь-яким ступенем гіпертригліцеридемії рекомендується призначення омега-3 жирних кислот.

#### ДОПЕЛЬГЕРЦ КАРДІО ОМЕГА — ОПТИМАЛЬНЕ ЛІКУВАННЯ ГІПЕРТРИГЛІЦЕРИДЕМІЇ

Допельгерц Кардіо Омега («Квайссер Фарма ГмбХ», Німеччина) — це комплекс, що складається з поліненасичених жирних кислот омега-3 1000 мг (18% ейкозапентаєнова кислота та 12% докозагексаєнова кислота), коензиму Q10 30 мг, вітаміну Е 6 мг та селену 27,5 мкг, необхідних для зниження рівня тригліцеридів і ризику ASCVD. Допельгерц Кардіо Омега — біологічна активна добавка, яка виробляється на основі останніх досягнень у технології і відповідає високим міжнародним стандартам якості GMP. Вона стандартизована за якісним і кількісним складом і має базу ефективного використання в кардіології. Клінічний досвід останніх років дозволив встановити оптимальний режим дозування Допельгерц Кардіо Омега при гіпертригліцеридемії і ризику ASCVD, який становить 1–2 капсули на день.

#### ВИСНОВКИ

➔ ГТГ — підвищений рівень тригліцеридів у плазмі крові натще — є поширеним клінічним станом, який

найчастіше виявляють в осіб із серцево-судинним ризиком.

➔ Гіпертригліцеридемії класифікують на помірну гіпертригліцеридемію — 150–499 мг/дл (1,7–5,6 ммоль/л); гіпертригліцеридемію від помірного до тяжкого ступеня — 500–900 мг/дл (5,65–11,3 ммоль/л); тяжку гіпертригліцеридемію — > 1000 мг/дл (> 11,3 ммоль/л).

➔ Серед нефармакологічних заходів першого ряду для лікування гіпертригліцеридемії показана модифікація факторів ризику ASCVD, включно з оптимізацією лікування артеріальної гіпертензії, відмовою від куріння, усуненням сидячого способу життя і зниженням маси тіла на 5–10 %.

➔ У профілактиці кардіоваскулярного ризику доведена ефективність омега-3 жирних кислот, до складу яких входять дві важливі жирні кислоти — докозагексаєнова й ейкозапентаєнова. Їх ефективність у зниженні ризику ASCVD доведена в рандомізованих клінічних дослідженнях REDUCE-IT, JELIS і STRENGTH.

➔ Пацієнтам з помірним і середнім ризиком ASCVD призначаються високі дози омега-3 жирних кислот, з високим ризиком — фібрати в поєднанні з омега-3 жирними кислотами.

➔ Допельгерц Кардіо Омега («Квайссер Фарма ГмбХ», Німеччина) — це комплекс, що складається з поліненасичених жирних кислот омега-3, отриманих з арктичних лососевих риб, і комбінації коензиму Q10, селену й вітаміну Е, необхідних для зниження рівня тригліцеридів і ризику ASCVD. Він виробляється на основі останніх досягнень у технології і відповідає високим міжнародним стандартам якості GMP, стандартизований за якісним і кількісним складом і має значну базу ефективного використання в кардіології. ■

#### СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Коробко О. Застосування поліненасичених жирних кислот омега-3 у пацієнтів із гіпертригліцеридемією. *Кардіологія. Ревматологія. Кардіохірургія*. 2020. № 6 (73).
2. Ginsberg H.N. Hypertriglyceridemia: new insights and new approaches to treatment. *Am. J. Cardiol.* 2001. 87. 1174–80.
3. Hokanson J.E., Austin M.A. Plasma triglyceride level is a risk factor for cardiovascular disease independent of high-density lipoprotein cholesterol level: a meta-analysis of population-based prospective studies. *J. Cardiovasc. Risk.* 1996. 3(2). 213–219.
4. Patel A., Barzi F., Jamrozik K., Lam T.H., Ueshima H., Whitlock G., Woodward M.; Asia Pacific Cohort Studies Collaboration. Serum triglycerides as a risk factor for cardiovascular diseases in the Asia-Pacific region. *Circulation.* 2004. 110(17). 2678–2686.
5. Jeppesen J., Hein H.O., Suadicani P. et al. Triglyceride concentration and ischemic heart disease: an eight-year follow-up in the Copenhagen Male Study. *Circulation.* 1998. 97. 1029–36.
6. Fan W., Philip S., Cranowitz C., Toth P.P., Wong N.D. Hypertriglyceridemia in statin-treated us adults: The National Health and Nutrition Examination Survey. *J. Clin. Lipidol.* 2019. 13 (1). 100–108.
7. De Graaf J., van der Vleuten G., Stalenhoef A.F. Diagnostic criteria in relation to the pathogenesis of familial combined hyperlipidemia. *Sem. Vasc. Med.* 2004. 4(3). 229–39.
8. Shoulders C.C., Jones E.L., Naoumova R.P. Genetics of familial hyperlipidem-

- ia and risk of coronary heart disease. *Hum. Molec. Genet.* 2004. 13. 149–60.
9. Ansell B.J., Watson K.E. High-density lipoprotein function. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2005. 46. 1792–8.
10. Ashen M.D., Blumenthal R.S. Low HDL Cholesterol levels. *N. Engl. J. Med.* 2005. 353. 1252–60.
11. Durrington P. Dyslipidaemia. *Lancet.* 2003. 362. 717–31.
12. Скибчик В.А. Клінічні аспекти гіпертригліцеридемії та її корекція. *Український медичний часопис*. 2006. № 5(55). IX–X.
13. Hata Y., Nakajima K. Life-style and serum lipids and lipoproteins. *J. Atheroscler. Thromb.* 2000. 7(4). 177–97.
14. Lee W.Y., Jung C.H., Park J.S., Rhee E.J., Kim S.W. Effects of smoking, alcohol, exercise, education, and family history on the metabolic syndrome as defined by the ATP III. *Diabetes Res. Clin. Pract.* 2005. 67(1). 70–7.
15. Tangney C.C., Rosenson R.S. Lipid management with diet or dietary supplements. //https://www.uptodate.com/contents/lipid-management-with-diet-or-dietary-supplements?search=omega%203%20fatty%20acids&source=search\_result&selectedTitle=5~115&usage\_type=default&display\_rank=4.
16. Vogel J.H., Bolling S.F., Costello R.B. et al. Integrating complementary medicine into cardiovascular medicine. A report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Clinical Expert Consensus Documents (Writing Committee to Develop an

- Expert Consensus Document on Complementary and Integrative Medicine). *J. Am. Coll. Cardiol.* 2005. 46. 184.
17. Varady K.A., Jones P.J. Combination diet and exercise interventions for the treatment of dyslipidemia: an effective preliminary strategy to lower cholesterol levels? *J. Nutr.* 2005. 135. 1829.
18. Jenkins D.J., Kendall C.W., Marchie A. et al. Effects of a dietary portfolio of cholesterol-lowering foods vs lovastatin on serum lipids and C-reactive protein. *JAMA.* 2003. 290. 502.
19. Chiavaroli L., Nishi S.K., Khan T.A. et al. Portfolio Dietary Pattern and Cardiovascular Disease: A Systematic Review and Meta-analysis of Controlled Trials. *Prog. Cardiovasc. Dis.* 2018. 61. 43.
20. Nordmann A.J., Suter-Zimmermann K., Bucher H.C. et al. Meta-analysis comparing Mediterranean to low-fat diets for modification of cardiovascular risk factors. *Am. J. Med.* 2011. 124. 841.
21. Di Bisceglie A.M., Watts G.F., Lavin P. et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of HTD1801 (berberine ursodeoxycholate, BUDCA) in patients with hyperlipidemia. *Lipids Health Dis.* 2020. 19. 239.
22. Bhatt D.L., Steg P.G., Miller M. et al. Cardiovascular Risk Reduction with Icosapent Ethyl for Hypertriglyceridemia. *N. Engl. J. Med.* 2019. 380. 11.
23. Bhatt D.L., Steg P.G., Miller M. et al. Effects of Icosapent Ethyl on Total Ischemic Events: From REDUCE-IT. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2019. 73. 2791.
24. Peterson B.E., Bhatt D.L., Steg P.G. et al. Reduction in Revascularization with Icosapent

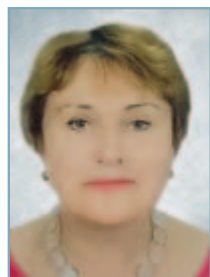
- Ethyl: Insights From REDUCE-IT Revascularization Analyses. *Circulation.* 2021. 143. 33.
25. Yokoyama M., Origasa H., Matsuzaki M. et al. Effects of eicosapentaenoic acid on major coronary events in hypercholesterolaemic patients (JELIS): a randomised open-label, blinded endpoint analysis. *Lancet.* 2007. 369. 1090.
26. Marston N.A., Giugliano R.P., Im K. et al. Association Between Triglyceride Lowering and Reduction of Cardiovascular Risk Across Multiple Lipid-Lowering Therapeutic Classes: A Systematic Review and Meta-Regression Analysis of Randomized Controlled Trials. *Circulation.* 2019. 140. 1308.
27. Nicholls S.J., Lincoff A.M., Garcia M. et al. Effect of High-Dose Omega-3 Fatty Acids vs Corn Oil on Major Adverse Cardiovascular Events in Patients at High Cardiovascular Risk: The STRENGTH Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2020. 324. 2268.
27. Mason R.P., Eckel R.H. Mechanistic Insights from REDUCE-IT STRENGTH: The Case Against Triglyceride Lowering as a Strategy for Cardiovascular Disease Risk Reduction. *Am. J. Med.* 2021. 134. 1085.

Підготувала Тетяна Чистик

Стаття підготовлена на основі доповіді Черської Марії Сергіївни, завідувачої консультативно-діагностичним відділенням, доктора медичних наук, кардіолога, терапевта вищої категорії, ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комаченка НАМНУ» ■



# ПОСТКОВІДНИЙ СИНДРОМ: МЕХАНІЗМИ УРАЖЕННЯ ОРГАНІВ-МІШЕНЕЙ. ОСОБЛИВОСТІ МЕТАБОЛІТОТРОПНОЇ ТЕРАПІЇ

КРИВЕНКО В.І.<sup>1</sup>,КОЛЕСНИК М.Ю.<sup>1</sup>,ГАЛИЦЬКА А.К.<sup>2</sup>,КУЧЕРЕНКО Л.І.<sup>1,3</sup>,БЕЛЕНЧИВ І.Ф.<sup>1,3</sup>,ПАВЛОВ С.В.<sup>1</sup>,ЯДЛОВСЬКИЙ О.Є.<sup>4</sup><sup>1</sup> Запорізький державний медичний університет, м. Запоріжжя, Україна<sup>2</sup> Інститут кардіології ім. акад. М.Д. Стражеска, м. Київ, Україна<sup>3</sup> НВО «Фарматрон», м. Запоріжжя, Україна<sup>4</sup> Інститут фармакології і токсикології НАМН України, м. Київ, Україна

У грудні 2019 року в китайському місті Ухань було зареєстровано спалах пневмонії. Спалах був пов'язаний з продовольчим ринком Хуанань. Новий вірус 2019-nCoV було виділено 7 січня 2020 року й ідентифіковано як причину спалаху. Вірус 2019-nCoV швидко поширився по Китаю і багатьом іншим країнам і викликав глобальний спалах, що швидко зростає. 11 лютого 2020 р. ВООЗ назвала хворобу COVID-19 (скорочено від «коронавірусна хвороба 2019»), а 12 березня 2020 р. загальна кількість підтверджених випадків COVID-19 досягла 125 260 у всьому світі, з них 80 981 випадків — у Китаї і 44 279 — за його межами. COVID-19 було оголошено ВООЗ пандемією [1–3]. Станом на 26 травня 2020 р. COVID-19 було підтверджено в 5 404 512 осіб у всьому світі, кількість смертей досягла 343 514 осіб, а рівень смертності становив 6,4 %. Найбільша кількість підтверджених випадків захворювання була в США (1 618 757 випадків) [3, 4].

## КЛІНІЧНІ ПРОЯВИ COVID-19

COVID-19 викликає SARS-CoV-2, що належить до підроддини бета-коронавірусів. Коронавіруси являють собою оболонкові позитивні одноланцюгові віруси з великою РНК. Хоча перші доступні дані про COVID-19 вказують на можливу передачу вірусу людині від тварин через диких тварин на ринку морепродуктів Хуанань в Ухані [4], епідеміологічні дані й дослідження після цього все частіше демонстрували, що вірус передається від людини до людини повітряно-краплинним шляхом або при прямому контакті, з повідомленнями про те, що в осіб, які не мали прямого контакту з ринком морепродуктів Хуанань, було діагностовано COVID-19, а також про вторинні випадки в лікарнях серед медичних працівників, які мали контакти із пацієнтами з COVID-19. Було підтверджено, що вірус поширюється повітряно-краплинним шляхом при кашлі або чханні [5, 6] із здатністю хазяїна виділяти інфекцію при безсимптомному перебігу [4, 7]. Нині дослідження також передбачають можливу фекально-оральну передачу вірусу [7–9].

Пацієнти з COVID-19 — це переважно дорослі віком понад 18 років, здебільшого чоловіки. Упереджена думка про те, що педіатричні пацієнти не схильні до інфекції, пізніше змінилася у зв'язку з підтвердженими випадками, зареєстрованими в педіатрії в Китаї та всьому світі, проте смертність, як і раніше, є набагато більшою в дорослій групі віком понад 65 років. Дорослі пацієнти із серцево-судинними захворюваннями в анамнезі, респіраторними захворюваннями, ендокринними захворюваннями, діабетом або дорослі з ослабленим імунітетом залишаються найбільш схильними до серйозних ускладнень COVID-19 [3, 8]. Хоча в багатьох пацієнтів з COVID-19 хвороба може перебігати безсимптомно, у деяких хворих розвивається пневмонія, а в 10 % випадків потрібна штучна вентиляція легень і госпіталізація у відділення інтенсивної терапії. У пацієнтів зазвичай відзначаються лихоманка, сухий кашель, задишка, головний біль, нездужання, біль у м'язах і кістках. Менш поширені симптоми включають біль у горлі, сплутаність свідомості, продуктивний кашель, кровохаркання, діарею, нудоту й біль у грудях. Прогресування до пневмонії підтверджується рентгенологічними даними й зазвичай відбувається через 1–2 тижні після появи симптомів. Ознаки пневмонії включають зниження насичення крові киснем, порушення газотранспортної функції крові, мультифокальні затемнення або плямисті/

сегментарні консолідації на рентгенограмі грудної клітки або комп'ютерній томограмі (КТ). Пацієнти, які госпіталізовані із запізненням або з погіршенням стану, зазвичай страждають від гострого респіраторного дистрес-синдрому (ГРДС), гострої дихальної недостатності, гострої ниркової недостатності й поліорганної недостатності [6, 8].

## РЕЗУЛЬТАТИ ЛАБОРАТОРНИХ ДОСЛІДЖЕНЬ ПРИ COVID-19

Повна картина крові в пацієнтів із COVID-19 зазвичай показує лімфопенію з тотальною лейкопенією або без неї. Кількість лімфоцитів  $< 1,0 \times 10^9/\text{л}$  пов'язана з тяжкою формою захворювання [5, 7]. Недавнє дослідження показало, що при тяжких випадках COVID-19 зазвичай має місце високе співвідношення нейтрофілів і лімфоцитів (NLR). NLR розраховується на основі звичайної картини крові шляхом поділу абсолютної кількості нейтрофілів на абсолютну кількість лімфоцитів і вказує на загальний запальний статус пацієнта. Збільшення NLR є фактором ризику смертності не тільки при інфекційних захворюваннях, але й при зловиясних новоутвореннях, гострому коронарному синдромі, внутрішньомозковому крововиливі, поліміозиті, дерматоміозиті [3, 5]. Кількість тромбоцитів зазвичай нормальна або незначно знижена. Рівень С-реактивного білка і швидкість осідання еритроцитів зазвичай підвищені, тоді як рівні прокальцитоніну в нормі, а підвищення рівня прокальцитоніну зазвичай вказує на вторинну бактеріальну інфекцію. Підвищення рівня лактатдегідрогенази, феритину, D-димеру й креатинінази пов'язане з тяжким перебігом захворювання. Підвищення рівня креатиніну або ферментів печінки (АЛТ і АСТ) відбувається у складних випадках, що прогресують до поліорганної недостатності [5].

## ЦИТОКІНОВИЙ ПРОФІЛЬ І ЦИТОКІНОВИЙ ШТОРМ ПРИ COVID-19

**Людина, яка пережила цитокіновий шторм — це вже інша людина.**  
*Ванесса Кастеллі, Аннамарія Чіміні, Клаудіо Феррі*

Інфекція COVID-19 супроводжується агресивною запальною реакцією з вивільненням великої кількості прозапальних цитокінів у події, відомий як цитокіновий шторм. Імунна відповідь хазяїна на вірус SARS-CoV-2 є гіперактивною, що призводить до надмірної запальної реакції. Декілька

досліджень, які аналізують профілі цитокінів у пацієнтів з COVID-19, показали, що цитокіновий шторм безпосередньо корелює з пошкодженням легень, поліорганною недостатністю й несприятливим прогнозом тяжкого перебігу COVID-19 [2, 8, 10, 11]. Імунна система має тонкий механізм, здатний реагувати на різні патогени. Нормальна противірусна імунна відповідь потребує активації запальних шляхів імунної системи; однак аберантна або перебільшена відповідь імунної системи хазяїна може викликати тяжке захворювання, якщо його не контролювати [9]. Цитокіни є невід'ємною частиною запального процесу. Цитокіни продукуються кількома імунними клітинами, включно з вродженими макрофагами, дендритними клітинами, природними клітинами-кілерами й адаптивними Т- і В-лімфоцитами. Під час вродженої імунної відповіді на вірусну інфекцію рецептори розпізнавання образів (PRR) розпізнають різні молекулярні структури, характерні для вірусу, що вторгнувся. Ці молекулярні структури називаються молекулярними патернами, асоційованими з патогенами (PAMP). Зв'язування PAMPs з PRRs запускає початок запальної відповіді проти інвазивного вірусу, що приводить до активації декількох сигнальних шляхів, а згодом — факторів транскрипції, які індують експресію генів, відповідальних за продукцію кількох факторів, що беруть участь в імунній відповіді хазяїна на вірус, серед яких є гени, що кодують кілька прозапальних цитокінів. Основними факторами транскрипції, що активуються PRR, є ядерний фактор  $\kappa\text{B}$ , білок активації 1, фактори відповіді на інтерферон (IFN) 3 і 7. Ці фактори транскрипції індують експресію генів, що кодують запальні цитокіни, хемокини й молекули адгезії. Ця послідовність подій приводить до залучення лейкоцитів і білків плазми до вогнища інфекції, де вони виконують різні функції, що служать для боротьби з ініціюючою інфекцією [5–7].

Найбільш важливими прозапальними цитокінами вродженої імунної відповіді є інтерлейкін (IL) 1, TNF- $\alpha$  і IL-6. Тканинні макрофаги, тучні клітини, ендотеліальні й епітеліальні клітини є основним джерелом цих цитокінів під час вродженої імунної відповіді. Цитокіновий шторм виникає внаслідок раптового гострого збільшення циркулюючих рівнів різних прозапальних цитокінів, включно з IL-6, IL-1, TNF- $\alpha$  та інтерфероном. Це збільшення цитокінів призводить до притоку різних імунних клітин, таких як макрофаги, нейтрофіли й Т-клітини, з кровотоку у вогнище ін-

фекції з деструктивною дією на тканини людини внаслідок дестабілізації міжклітинних взаємодій ендотеліальних клітин, пошкодження судинного бар'єра, капілярів. Надалі це може призводити до дифузного альвеолярного ушкодження, розвитку поліорганної недостатності і зрештою — до смерті [10]. Гострий респіраторний дистрес-синдром, що призводить до низького рівня насичення киснем, є основною причиною смерті при COVID-19. Хоча точний механізм ГРДС у пацієнтів з COVID-19 до кінця не зрозумілий, надлишкове вироблення прозапальних цитокінів вважається одним з основних факторів, що йому сприяють [5, 8, 10, 11].

Накопичені дані свідчать, що деякі пацієнти з тяжкою формою COVID-19 страждають від цитокінового шторму. Аналіз рівнів цитокінів у плазмі 41 підтвердженого випадку COVID-19 у Китаї виявив підвищені рівні IL-1 $\beta$ , IL-7, IL-8, IL-9, IL-10, FGF, G-CSF, GM-CSF, IFN- $\gamma$ , IP-10, MCP-1, MIP-1A, MIP-1B, PDGF, TNF- $\alpha$  і васкулоендотеліального фактора росту (VEGF) як у пацієнтів, що надійшли у відділення інтенсивної терапії, так і в пацієнтів, які не перебувають у відділенні інтенсивної терапії, порівняно зі здоровими дорослими. У всіх пацієнтів, включених у дослідження, була пневмонія, 1/3 пацієнтів було госпіталізовано до відділення інтенсивної терапії, і шість із цих пацієнтів померли [7, 9].

Багатоцентрове ретроспективне дослідження 150 пацієнтів із COVID-19 у Китаї оцінювало предиктори смертності від COVID-19. У дослідженні проаналізовано дані 82 випадків захворювання в пацієнтів, які вилікувалися від COVID-19, і 68 випадків смерті від COVID-19, і було повідомлено про значно вищі рівні IL-6 у випадках смерті, ніж у випадках одужання. В іншому дослідженні, що аналізує дані 21 пацієнта в Китаї, повідомлялося про підвищені рівні IL-10, IL-6 і TNF- $\alpha$  у тяжких випадках ( $n = 11$ ) порівняно з випадками середньої тяжкості ( $n = 10$ ) [7]. В аналогічному дослідженні Гао та ін. оцінили 43 пацієнтів в Китаї і повідомили, що рівні IL-6 були значно вищими в тяжких випадках ( $n = 15$ ), ніж у легких випадках ( $n = 28$ ) [22]. Так само Чен і співавт. вивчили загалом 29 пацієнтів з COVID-19, розділених на три групи відповідно до діагностичних критеріїв, і виявили, що IL-6 був вищим у критичних випадках ( $n = 5$ ), ніж у тяжких випадках ( $n = 9$ ), і що IL-6 був вищим у тяжких випадках, ніж у легких ( $n = 15$ ) [11, 12–15].

Поки немає достатньої кількості даних про тяжких педіатричних пацієнтів із COVID-19. Дослідження, у якому оцінювалися вісім тяжкохворих китайських педіатричних пацієнтів з COVID-19, які отримували лікування у відділенні інтенсивної терапії, віком від 2 місяців до 15 років, показало підвищені рівні IL-6, IL-10 і IFN- $\gamma$  серед інших лабораторних результатів [10].

Цитокіновий шторм — критичний життєпогрозовий стан, що вимагає госпіталізації в реанімацію і має досить високу летальність. Цитокіновий шторм характеризується клінічними проявами вираженого системного запалення, гіперферитинемії, гемодинамічної нестабільності й поліорганної недостатності й за відсутності



лікування призводить до смерті. Тригером для цитокінового шторму є неконтрольована імунна відповідь, що призводить до постійної активації та розширення імунних клітин, лімфоцитів і макрофагів, які виробляють величезну кількість цитокінів, що призводить до цитокінового шторму. Клінічні ознаки цитокінового шторму пов'язані з дією прозапальних цитокінів, таких як IL-1, IL-6, IL-18, IFN- $\gamma$  і TNF- $\alpha$  [11].

Цитокіновий шторм був зареєстрований при кількох вірусних інфекціях, включно з тими, що викликані вірусом грипу H5N1 [12, 13], вірусом грипу H1N1 і двома коронавірусами, тісно пов'язаними з COVID-19: TOPC-CoV і BBPC-CoV [5, 13]. Як прозапальні цитокіни (наприклад, IL-1, IL-6 і TNF- $\alpha$ ), так і протизапальні цитокіни (наприклад, IL-10 та антагоніст рецептора IL-1) підвищені в сироватці пацієнтів із цитокіновим штормом. Основними учасниками взаємодії цитокінового шторму є IL-6 і TNF- $\alpha$ . За відсутності негайного й адекватного терапевтичного втручання в пацієнтів розвивається гострий дистрес-синдром унаслідок гострого ураження легень з подальшою поліорганною недостатністю й летальним кінцем. Отже, цитокіновий шторм вимагає негайного медикаментозного втручання, інакше це може призвести до смерті. Припускається, що крім противірусної терапії, яка може безпосередньо впливати на вірус, також і протизапальна терапія, що зменшує реакцію цитокінів, знижує як захворюваність, так і смертність у пацієнтів з COVID-19.

Раннє розпізнавання цитокінового шторму й своєчасне лікування можуть привести до кращого результату терапії. Для лікування цитокінового шторму було запропоновано кілька біологічних агентів, спрямованих на цитокіни. Було доведено, що антагоніст рецептора IL-1, анакінра, а також препарат PAUL, який використовується при лікуванні ревматоїдного артриту, допомагають при цитофагічному гістоцитарному панікуліті з вторинним гемофагоцитарним лімфогістоцитозом, при хронічній ішемії органів і тканин, що пов'язана з тяжким цитокіновим штормом [8, 9]. Тоцилізумаб є рекомбінантним препаратом антагоніста рецептора IL-6, який перешкоджає зв'язуванню IL-6 з його рецептором і блокує передачу сигналу. Тоцилізумаб використовується для лікування ревматоїдного артриту, ювенільного ідіопатичного артриту, гігантоклітинного артеріїту; також він довів свою ефективність у лікуванні КС, викликаного терапією CAR-T-клітинами при гематологічних злоякісних новоутвореннях [12]. Інгібітори цитокінів, наприклад інгібітори JAK, також вивчаються для корекції цитокінового шторму.

Цитокіновий шторм, мабуть, є однією з найчастіших причин смертності під час нещодавно оголошеної пандемії COVID-19. Терапевтичні підходи до управління цитокіновим штормом COVID-19 можуть забезпечити можливість зниження захворюваності й смертності, пов'язаних із COVID-19, і будуть перебувати в центрі уваги в майбутніх дослідженнях.

Оскільки IL-6 є цитокіном, рівень якого найбільше підвищений у пацієнтів з COVID-19 і безпосередньо пов'язаний з більш високою смертністю, тоцилізумаб є препаратом-кандидатом для використання в лікуванні цитокінового шторму. Обнадійливі результати були отримані в Китаї, де тоцилізумаб застосовувався для лікування 1027 пацієнтів з тяжким і критичним перебігом COVID-19. Клінічні дані показали, що симптоми, гіпоксемія і зміни легень на КТ зменшувалися відразу після лікування тоцилізумабом у більшості пацієнтів. Усе це обґрунтовує застосування тоцилізумабу для лікування цитокінового шторму, пов'язаного з тяжкими формами COVID-19. У США FDA схвалило клінічне дослідження III фази клінічних випробувань тоцилізумабу в госпіталізованих пацієнтів з тяжкою пневмонією, спричиненою COVID-19.

#### ЕНДОТЕЛІАЛЬНА ДИСФУНКЦІЯ ПРИ COVID-19

Фізіологічні функції ендотелію включають контроль судинного тону, тканинного гомеостазу, цілісності бар'єра, запалення, окиснювального стресу, судинної проникності й структурної та функціональної цілісності. Низка видів вірусів, таких як лихоманка денге, лихоманка Ебола й цитомегаловірус, можуть інфікувати ендотеліальні клітини й викликати ендотеліальну дисфункцію [12–15]. На сьогодні дослідники отримують дедалі більше даних, які проливають світло на формуван-

ня ендотеліальної дисфункції — важливої ланки патогенезу COVID-19 [11, 12]. Гістопатологічні спостереження показали, що COVID-19 призводить до розвитку ендотеліальної дисфункції, у формуванні якої цитокіновий шторм і оксидативний стрес відіграють фундаментальну роль. Після зараження SARS-CoV-2 і виявлення ендотеліопатії в пацієнтів виявлено зниження експресії ендотеліальної синтази монооксиду азоту (eNOS), зниження біодоступності NO, а на фоні підвищення індуцибельної синтази монооксиду азоту (iNOS) — активацію нітрозативного стресу. NO також має антитромботичну дію, запобігає адгезії лейкоцитів і тромбоцитів до активованого ендотелію, тим самим інгібує тромбоз і розвиток атеросклеротичних бляшок.

Загальновідомо, що NO є нестабільним, короткоживучим радикалом і для його стабілізації і подальшого транспортування передбачені такі механізми, як утворення з низькомолекулярними тіолвмісними сполуками (глутатіон, цистеїн, метіонін) стійких S-нітрозольних комплексів [13]. В умовах дефіциту тіольних сполук (оксидативний стрес, ішемія, інтоксикація, гіпертонічна хвороба тощо) порушується транспорт NO, тому що він піддається атаці таких активних форм кисню (АФК), як супероксидрадикал і гідроксилрадикал, із перетворенням на цитотоксичний продукт — пероксинітрид, про що свідчить підвищення специфічного маркера пероксинітриду — нітритозину. При цьому спостерігається інтенсифікація оксидативного й нітрозативного стресу. Інтенсифікація нітрозативного стресу спостерігається на тлі порушень у тіол-дисульфідній системі — зниження рівня відновлених тіолів і підвищення рівня його окиснених інтермедіатів на тлі пригнічення активності глутатіон-залежних ферментів (глутатіонредуктази, глутатіонпероксидази й глутатіон-S-трансферази). Зниження біодоступності NO частково відбувається через зниження продукції NO у системі eNOS — L-аргінін за рахунок гіперпродукції виробництва АФК, які інактивують eNOS і гальмують експресію мРНК eNOS. При формуванні дисфункції ендотелію при COVID-19 важливе значення має експресія ферментів, що регулюють рівень АФК — супероксиддисмутази й каталази.

Нашими дослідженнями було виявлено пригнічення активності каталази й Mn-SOD. Гострий респіраторний дистрес-синдром є найбільш загрозливим механізмом гострого пошкодження легень, а також таким, що зумовлює летальність, пов'язану з COVID-19. Ендотелій легневих капілярів готує ґрунт для проникнення вірусу, реплікації, тим самим полегшуючи проникнення вірусу в циркулюючу кров [12, 13]. SARS-CoV-2 інфікує ендотеліальні клітини й епітеліальні клітини в тканинах легень через ангіотензинперетворюючий фермент 2 (АПФ-2) і відповідні рецептори на клітинах-хазяях [14]. Цікаво, що тільки живий вірус SARS-CoV-2 викликає підвищену проникність ендотелію за рахунок інфільтрації прозапальних клітин до периваскулярної тканини, а також інтестіціального набряку й затримки рідини в альвеолярних просторах. Крім того, вивільнення прозапальних цитокінів у період після викликаного SARS-CoV-2 цитокінового шторму призводить до порушення біологічних бар'єрів, легеневої гіпертензії і фіброзу легень.

У даний час АПФ-2 описують як перший ідентифікований рецептор, відповідальний за проникнення SARS-CoV-2 у клітину-хазяїна включно з ендотеліоцитами. Аналіз експресії АПФ-2 у тканинах, взятих для автопсії, показує, що його значна експресія спостерігається переважно в дрібних судинах і капілярах і менше виражена в артеріолах/венах у пацієнтів з COVID-19. Дані про експресію АПФ-2 у коронарних судинах суперечливі, хоча ступінь тяжкості COVID-19 безпосередньо залежить від ураження серця. У нормі ендотеліальні клітини легень практично не експресують АПФ-2, а при ризині пацієнтів, які померли від COVID-19, у судинах легень виявлено збільшення експресії АПФ-2 у кілька разів. З віком експресія АПФ-2 у легневих ендотеліоцитах прогресує з можливою участю IL-7 за рахунок NF- $\kappa$ B-залежного механізму. CD209/L-SIGN був ідентифікований як ще один рецептор, що опосередковує проникнення SARS-CoV-2 у клітину людини, який також може взаємодіяти з АПФ-2 для полегшення проникнення SARS-CoV-2. L-SIGN взаємодіє з N-гліканами на рецепторно-зв'язувальному домені зв'язуючого білка SARS-CoV-2 за участю Ca<sup>2+</sup>.

Електронна мікроскопія показує коронавіруси й везикули, що містять частинки віріону, у венозних ЕК з високою експресією АПФ-2.

Зміна під дією вірусу рецепторно-зв'язуючого домену шипоподібного білка S1 (S1-RBD) в ендотеліальних клітинах мікросудин головного мозку індукує деградацію ендотеліальних з'єднувальних білків (VE-кадгерин, сполучна молекула адгезії А, коннексин-43 і PECAM-1), тим самим порушуючи ендотеліальну бар'єрну функцію, підвищуючи проникність судин і посилюючи формування дисфункції ендотелію в пацієнтів із COVID-19. Ці дані свідчать про діагностичну цінність шипоподібних білків з метою прогнозу дисфункції ендотелію при COVID-19, а також можливості їх розгляду як перспективної мішені фармакокорекції.

Крім шипоподібного білка, нуклеокапсидний білок SARS-CoV-2 також може сприяти ініціюванню механізмів пошкодження ендотелію через сигнальні шляхи TLR2/NF- $\kappa$ B і MAPK. Недавнє дослідження показало, що рівень маркерів запалення (IL-6, TNF- $\alpha$ , ICAM-1 і каспаза-1, рецептор протейнінази С) значно підвищувався в ендотеліальних клітинах пацієнтів із легкою формою COVID-19. Крім того, було продемонстровано, що в пацієнтів із COVID-19 спостерігається підвищення експресії інфламасоми NLRP3, IL-1 $\beta$ , iNOS і дефіцит антиапоптозного білка bcl-2 в ендотеліальних клітинах легень. Дані РНК-секвенування показують підвищену експресію маркерів активації ендотелію, таких як RELB (субодиниця p50) і TNF- $\alpha$  в ендотеліоцитах пацієнтів з легкою формою COVID-19. Отже, гіперзапалення й активація запальних процесів, пов'язаних з інфекцією SARS-CoV-2, призводить до ураження й ініціювання програмованої смерті ендотеліальних клітин (наприклад, до піроптозу).

Глікокалікс являє собою багату на протеоглікани й глікопротеїни мікроструктуру, що покриває ендотелій, необхідну для судинного гомеостазу за допомогою регуляції судинного тону, проникності, тромбозу й адгезії лейкоцитів до ендотелію. Глікокалікс складається із сильно сульфатованих протеогліканів з бічними ланцюгами глікозаміногліканів. Неушкоджена бар'єрна структура сульфатованого глікокаліксу ендотелію може відштовхувати SARS-CoV-2. Порушена структура глікокаліксу призводить до гіперзапальної реакції й окиснювального стресу, що спричиняє підвищену чутливість до інфекції SARS-CoV-2. Нещодавнє дослідження з використанням методу мас-спектроскопії виявило зв'язування глікокаліксу з білком Spike, що пов'язане із взаємодією S-білка/АПФ-2. Повідомлялося, що в пацієнтів з COVID-19 спостерігалось підвищення рівня ендотеліального глікокаліксу й експресії синдекану-1 (SDC-1). Навіть у пацієнтів з COVID-19, які одужують, рівень SDC-1 був значно підвищений порівняно зі здоровими людьми, що свідчить про наявність стійкого ендотеліального пошкодження після тяжкого прогресування COVID-19. Синдекан-1, необхідний судинний компонент глікокаліксу, що вивільняється після васкуліту й ускладнень, добре корелює, зокрема, з маркером згортання крові (D-димером). Він являє собою потенційний біомаркер для моніторингу прогресування серцево-судинних ускладнень при COVID-19 [12–15]. Рівень синдекану-1 у хворих корелює з рівнем тромбомодуліну, TNF- $\alpha$  і IL-1 $\beta$ , IL-6 і вираженістю порушень еластичності судин (інструментальні методи дослідження). Білковий компонент глікокаліксу може бути розщеплений відповідним ферментом, таким як гепариназа. У плазмі, отриманій від пацієнтів із COVID-19, спостерігалися підвищені активності гепараназі і рівень гепарансульфату. У пацієнтів з COVID-19 відбувається відщеплення глікокаліксу й руйнування ендотеліальних клітин, чому можна запобігти за допомогою гепарину або низькомолекулярних гепаринів. Ці результати показують, що здоровий стан глікокаліксу має виняткове значення для виявлення судинного гомеостазу й запобігання зв'язуванню вірусу. Засоби для захисту або відновлення вмісту ендотеліального глікокаліксу мають великий терапевтичний потенціал у комплексному лікуванні COVID-19.

Ретроспективне дослідження показало, що рівні розчинних ICAM-1, VCAM-1 і білків судинної адгезії-1 (VAP-1) підвищені в пацієнтів з COVID-19 і змінюються під час прогресування й регресії захворювання. Ці дані обґрунтовують використання цих молекулярних маркерів у прогностичному аналізі дисфункції ендотелію при COVID-19. Як діагностичний маркер розглядається резистин,

що являє собою пептидний гормон, секретований жировою тканиною, і бере участь у запальній реакції в ендотелії судин. Рівень резистину в плазмі підвищений у пацієнтів з COVID-19 і пов'язаний з тяжкістю захворювання, а також з експресією запальних цитокінів (IL-6, IL-8 і MCP-1) і молекулярних адгезій (ICAM1 і VCAM1). COVID-19 може призвести до активації ангіогенезу, про що свідчить підвищення в крові пацієнтів рівня васкулоендотеліального фактора — VEGF-A.

У пацієнтів з COVID-19 підвищена секреція множинних маркерів активації/дисфункції ендотелію, таких як D-димер (маркер коагулопатії і системного тромбозу), vWF (основний компонент шляху згортання крові й медіатор судинного запалення) і молекули запалення, що виділяються з тілець Вейбеля — Паладе, фактор VIII (маркер коагуляції), PAI-1 (маркер пошкодження й старіння ендотелію), розчинний тромбомодулін (rTM), розчинний P-селектин (маркер тромбоцитарної та ендотеліальної активації), розчинний ICAM1 (sICAM1, маркер ендотеліального запалення), розчинний VCAM1 (sVCAM1, маркер ендотеліального запалення), ангіопетин-2 (Ang-2, маркер ангіогенезу й тромбозу), розчинний E-селектин (sE-селектин, маркер ендотеліального запалення), ET1 (потужний вазоконстриктор) [15, 16].

Крім того, рівні ендотеліальних маркерів були підвищені в пацієнтів з COVID-19, які не вижили, порівняно з тими, хто вижив. Рівні біомаркерів активації/пошкодження ендотеліальних клітин добре корелюють з підвищенням експресії прозапальних цитокінів і хемокінів. Ці дані мають потенційну прогностичну цінність для оцінки ступеня тяжкості й летальності при COVID-19. У пацієнтів з COVID-19 спостерігається кореляція рівня молекулярних маркерів зі зниженням ацетилхолінопосередкованої дилатації судин (легкодоступний метод оцінки ендотеліальної дисфункції), що підтверджує їх інформаційну цінність. Комбінація кількох маркерів може мати виняткову цінність для діагностики ендотеліальної дисфункції, коагулопатії та тромбоемболії, а також дозволяє прогнозувати госпіталізацію пацієнтів із COVID-19 у відділення інтенсивної терапії.

Отже, нові методи лікування, спрямовані на зменшення ендотеліальної дисфункції, і включення до комплексної терапії постковідного синдрому ендотеліопротекторів можуть значно поліпшити якість лікування COVID-19.

#### ПОШКОДЖЕННЯ МІОКАРДА ПРИ COVID-19

Хоча COVID-19 у першу чергу пошкоджує легені, він може негативно впливати на інші органи, зокрема на серце. COVID-19 значно підвищує смертність пацієнтів від ускладнень з боку серцево-судинної системи, зокрема артеріальної гіпертензії. Найбільш поширені серцево-судинні ускладнення при COVID-19 — аритмія, ішемія міокарда (у пацієнтів підвищений рівень тропоніну I, МВ-креатинфосфокінази, NT-proBN, білка ST2), коагуляція (про що свідчить підвищений рівень D-димеру), фульмінантний міокардит, серцева недостатність та ініціація молекулярних механізмів атеросклерозу [14, 15]. Предиктором цих серцево-судинних ускладнень є ендотеліальна дисфункція. Також відомо, що пацієнти з підвищеною експресією гена й білка АПФ-2 переносять COVID-19 у тяжкій формі і серед них більший відсоток летальних наслідків від серцево-судинних ускладнень [2]. Крім того, COVID-19 є важливим фактором ризику розвитку гострого інфаркту міокарда [15]. Дані багатовимірної реєстру свідчать про те, що в пацієнтів з інфарктом міокарда з підйомом сегмента ST, зареєстрованих під час перших хвилях COVID-19, спостерігається більш виражене ішемічне пошкодження міокарда (за даними біохімічних і молекулярних досліджень та електрокардіограми (ЕКГ)) і більша частота смертельних випадків. Тому багато клініцистів наполягали на необхідності вакцинації проти COVID-19 у пацієнтів цих груп. Однак дані невеликої дослідницької групи свідчать про те, що в більшості пацієнтів з тяжким інфарктом міокарда симптоми розвинулися після щеплення від COVID-19.

#### ІМУНІТЕТ

SARS-CoV-2 на 73 % гомологічний SARS-CoV, і, як і у випадку з SARS-CoV, патогенез пневмонії, спричиненої SARS-CoV-2, має дві фази. Вірусна фаза характеризується реплікацією вірусу, що



призводить до прямого ураження тканин вірусом. Ступінь цього uszkodження визначає патогенез вторинної фази, яка характеризується рекрутуванням ефektorних імунних клітин, що викликають місцеву й системну запальну реакцію, яка може зберігатися навіть після елімінації вірусу. Нездатність забезпечити своєчасну й ефективну імунну відповідь проти SARS-CoV-2 є багатофакторною і пояснюється дефектами у відповіді IFN типу I.

Своєчасна продукція IFN типу I клітинами-хазяями має вирішальне значення для обмеження реплікації вірусу й підвищення протівірусного імунітету. Варіанти втрати функції в локусах, які контролюють TLR3- і IRF7-залежний імунітет до IFN I типу, були ідентифіковані в невеликій кількості тяжких пацієнтів [1–3, 18, 19]. Слід зазначити, що це пацієнти старшої вікової групи (50–70 років), які до захворювання на COVID-19 ніколи не були госпіталізовані з приводу тяжкого вірусного захворювання. Автоантитіла проти IFN- $\alpha$  і IFN- $\omega$  були ідентифіковані в пацієнтів з тяжким захворюванням, і було показано, що вони сприяють уповільненню елімінації вірусу. Нещодавно було виявлено, що нейтралізуючі IFN- $\alpha$  і IFN- $\omega$  автоантитіла підвищуються після 50–60 років. Автоантитіла до IFN I типу можуть передувати захворюванню й можуть використовуватися як біомаркери ступеня тяжкості COVID-19. Незбалансований адаптивний імунітет на тлі тяжкої T-клітинної лімфопенії, спричиненої секвестрацією T-клітин у тканинах або апоптозом T-клітин внаслідок прозапальних цитокінів, часто зустрічається в тяжких пацієнтів. Було показано, що дефекти імунної відповіді типу 1 і надлишковий імунітет типу 2 корелюють з тяжким перебігом COVID-19, що дозволяє припустити, що неадаптована адаптивна імунна відповідь на вірус також може призвести до затримки елімінації вірусу й прогресування захворювання. Значна експансія плазмобластів, що досягає 30 % циркулюючих B-клітин, яка іноді пов'язана з екстрафолікулярними реакціями, також була зареєстрована в тяжких пацієнтів. Масивна експансія плазмобластів може відображати поліреактивність з огляду на низькі рівні соматичних мутацій у клонах антитіл, що спостерігаються в пацієнтів, і може мати менш потужний вірусний контроль, сприяючи пошкодженню тканин.

Розтин померлих пацієнтів із COVID-19 виявив значне накопичення активованих імунних клітин, що дозволяє припустити, що ураження органів-мішеней викликане не лише вірусом, але й надмірною активацією імунної системи. Так, поява надлишку циркулюючих незрілих моноцитів, нейтрофілів і мієлоїдних клітин-попередників, що називають екстремим мієлопоезом, є майже патогномонічною для тяжкого захворювання, і цей процес запускається під час першої фази інфекції, імовірно, через уповільнений кліренс вірусу, особливо в умовах уже існуючого зміненого мієлопоезу. Циркулюючі мієлоїдні клітини продукують надмірну кількість запальних молекул, які сприяють проникності судин і пошкодженню органів. У тяжких пацієнтів спостерігається дефіцит макрофагів у легеневій тканині, які відіграють ключову роль у тканинному гомеостазі й відновленні. Механізм дефіциту легневих макрофагів до кінця не з'ясований — це може бути результатом прямого вірусного пошкодження або результатом загибелі клітин, викликаній надмірним запаленням. При тяжкому перебігу COVID-19 були виявлені автоантитіла, зокрема велика частка антитіл, спрямованих на ядерний антиген, фосфоліпіди, антигени T-клітин, антигени B-клітин, хемокіни й цитокіни. Антифосфоліпідні антитіла викликають утворення тромбів в експериментах на мишах, тоді як імуноглобулін G (IgG) від пацієнтів з анти-CD38 автоантитілами виявляє підвищений клітинний фагоцитоз макрофагами, що може сприяти вираженій лімфопенії. Автоантитіла також були виявлені в спинномозковій рідині пацієнтів з неврологічними порушеннями в постковідний період.

Крім того, афукозильовані антитіла IgG1 проти SARS-CoV-2 накопичуються переважно в пацієнтів чоловічої статі з тяжкою формою COVID-19. Ці антитіла стимулюють вироблення запальних цитокінів і дегрануляцію NK-клітин, що може сприяти пошкодженню тканин головного мозку, міокарда, ендотелію судин. Ці антитіла відсутні в безсимптомних пацієнтів і серопозитивних дітей. Механізми, які призводять до продукції афуко-

зильованих антитіл, а також питання, чи можуть ці антитіла індукуватись при вакцинації, до кінця не з'ясовано.

#### НЕВРОЛОГІЧНІ ПОРУШЕННЯ ПРИ COVID-19

Приблизно в 30 % пацієнтів із COVID-19 спостерігалися неврологічні симптоми з проявами від легких до тяжких, у тому числі головний біль, запаморочення, порушення свідомості, енцефалопатія, аносмія, гіпогевзія та гіпосмія. Нейротропізм вірусу SARS-CoV-2 пояснює його нейроінвазію, що провокує неврологічні пошкодження, такі як гостра демієлінізація, нейрозапалення тощо. На молекулярному рівні в пацієнтів з COVID-19 були вищі рівні цитокінів і хемокінів (цитокіновий шторм), які порушують проникність гематоенцефалічного бар'єра (ГЕБ), що дозволяє моноцитам, лімфоцитам, продуктам ліпопероксидації, окисної модифікації білка, продуктам нітрозилування білків і ДНК проникати в головний мозок, викликаючи нейрозапалення, нейродегенерацію і демієлінізацію.

Серед механізмів вторинного пошкодження головного мозку особливе значення мають реакції локального запалення навколо зони ядра інфаркту, що супроводжуються різним підйомом рівня запальних цитокінів, зокрема IL-1b [20, 21]. При взаємодії IL-1b з рецепторами активуються фактори ядерної транскрипції AP-1 і NF- $\kappa$ B, які змінюють поведінку клітин-мішеней і призводять до розвитку гострофазної клітинної відповіді, експресії інших прозапальних факторів, стимуляції астроцитами експресії iNOS і цитотоксичних похідних NO, підвищення проникності мітохондріальної пори й ініціації нейроапоптозу [21]. Виявлено кореляційний взаємозв'язок між підвищенням рівня прозапальних цитокінів (IL-1b, TNF- $\alpha$ , IL-6, IL-8), ступенем тяжкості неврологічних порушень і дефіцитом ростових факторів (BDNF, IGF-1, PDGF). Сигнальний шлях з IL-1b, спрямований на посилення відстрочених механізмів загибелі нейронів після COVID-19, може регулюватися HSP70 [13, 19, 22]. Підвищення концентрації HSP70 у межах фізіологічної норми приводить до підвищення IL-1 $\beta$  до рівня, необхідного для участі в цито- і нейропротекції, дефіцит HSP70 може спричинити значну експресію IL-1. Надекспресія HSP70 послаблює експресію IL-1 $\beta$  за рахунок інгібування факторів транскрипції C/EBP $\beta$  і C/EBP $\delta$  [13, 22, 23]. HSP70 може запобігти продукції запальних цитокінів шляхом втручання в NF- $\kappa$ B-залежну транскрипцію [17, 18].

Відомо, що підвищена продукція TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6 та IL-8 відбувається на тлі дефіциту відновленого глутатіону [11, 12]. Відновлений глутатіон і його попередник N-ацетилцистеїн здатні модулювати NF- $\kappa$ B, знижують експресію IL-1 $\beta$  і виявляти протизапальну дію [17, 19]. IL-1 $\beta$  залежно від концентрації може регулювати транспорт відновленого глутатіону й впливати на механізми нейропротекції/нейродеструкції [20]. Інтермедіат тіол-дисульфідної системи глутатіон є важливим компонентом захисту нейрона, підвищує його стійкість до гіпоксії, обмежує гіперзбудливість NMDA, виступає як резерв цистеїну в клітині, регулює синтез і стабільність HSP70, гальмує NO-та IL-1b-залежні механізми.

Виявлено, що депривація рівня відновленого глутатіону в нейронах призводить до падіння HSP70, виявлено кореляційний взаємозв'язок між вираженістю неврологічних порушень і дефіцитом відновленого глутатіону й HSP70 при церебральній ішемії, нейроінфекції, нейродегенеративних захворюваннях [2, 3, 19]. Рациональна нейропротекція передбачає переривання каскадних механізмів загибелі нейронів, що і визначає IL-1b як важливу мішень фармакологічного впливу для запобігання неврологічним uszkodженням, викликаним інфекцією SARS-CoV-2, або їх зменшення [20].

Активнація нейроапоптозу, на думку багатьох дослідників, є першопричиною розвитку стійких порушень когнітивно-мнестичних функцій центральної нервової системи (ЦНС), викликаних інфекцією SARS-CoV-2. Нейроапоптоз розвивається як каскадний процес, що супроводжується активацією (індукцією утворення) специфічних про- або антиапоптичних білків, а також спеціальних протеолітичних ферментів — каспаз. Серед факторів запуску апоптозу слід відзначити утворення активних форм кисню в процесі «збоценого» шляху окисного метаболізму в клітині.

Існують переконливі докази того, що центральна роль у продукції АФК і подальшому розвитку апоптозу і некрозу належить мітохондріям, зміні проникності їх мембран у результаті формування специфічного комплексу мітохондріальних пор та ініціювання мітоптозу. У цьому зв'язку перспективним є застосування засобів, які виявляють мітопротективну дію (нейротрофічні церебропротектори, антиоксиданти, коензими). Як перспективні мішені нейропротекції при COVID-19 розглядаються гістондеацетилази (HDACi) й застосування інгібіторів гістондеацетилази (HDACi) через їх нейропротекторну дію. Так, інгібітори гістонацетилази здатні гальмувати нейроапоптоз, регулювати експресію генів нейротрофічного фактора головного мозку (BDNF) і нейротрофічного фактора глії (GDNF), а також генів білків — транспортерів зворотного захоплення серотоніну і генів білків пам'яті [21, 23].

У зв'язку з цим досліджуються відомі лікарські препарати, у механізмі дії яких є ланка, спрямована на інгібування гістонацетилази. Це вальпроат натрію (депакін), оксидбутират натрію, фенілбутират натрію (лікарський засіб для лікування порушення циклу сечовини). Крім того, інгібітори гістонацетилази пригнічують експресію прозапальних цитокінів (IL-6, IL-1b і TNF- $\alpha$ ), знижуючи нейротоксичність, що також обґрунтовує привабливість гістонацетилази як перспективної мішені нейропротекції. Інгібітори гістонацетилази також допоможуть уникнути проникнення вірусу в центральну нервову систему і зменшити реплікацію вірусу за рахунок пригнічення рецепторів вірусу. Клінічними спостереженнями протягом 2019–2022 років встановлено, що понад 15 % пацієнтів страждають від інсульту внаслідок COVID-19. Дослідження показали, що COVID-19 запускає хвилю запальних цитокінів, які викликають дисфункцію ендотеліальних клітин і коагулопатію, яка збільшує ризик інсульту або тромбозів [19–22].

Запалення ендотелію після інфекції може також дестабілізувати атеросклеротичну бляшку й спричинити тромботичний інсульт. Також були повідомлення про геморагічний інсульт, пов'язаний з COVID-19, чому сприяє коагулопатія, про що свідчить значне підвищення протромбінового часу в постковідних пацієнтів. Також фактором, що сприяє геморагічному інсульту, є підвищення артеріального тиску, спричинене інфекцією, що призводить до зниження рівня АПФ-2. Усе це призводить до дисбалансу ренін-ангіотензинової системи, зрештою, до ендотеліальної дисфункції, вазоконстрикції і порушення кровообігу в життєво важливих органах [11, 15, 17, 21].

Інші неврологічні порушення, пов'язані з COVID-19, включають енцефалопатію, аносмію, енцефаліт, психоз, сплутаність свідомості, головний біль, депресію і тривогу. Хоча в літературі повідомляється про кілька гіпотез, єдиний патофізіологічний механізм цих розладів залишається незрозумілим. Легенева дисфункція, що призводить до поганої оксигенації мозку, може пояснити енцефалопатію та інші розлади в пацієнтів із COVID-19. Вважають, що причиною цих станів може бути пряме ураження вірусом центральної нервової системи або порушення гематоенцефалічного бар'єра прозапальними цитокінами, рівень яких значно зростає під час COVID-19. Проте взаємозв'язок між рівнями запальних цитокінів і такими станами, як депресія та тривога, суперечливий. Можливо, соціальна ізоляція під час пандемії частково може бути фактором, що сприяє депресії.

Відомо, що COVID-19 призводить до дисбалансу серотонінових рецепторів 5HT<sub>1A</sub>/5HT<sub>2A</sub>, підвищення чутливості останніх. Як відомо, гіперзбудливість 5HT<sub>2A</sub> призводить до дезорієнтації, деперсоналізації, агітації, галюцинацій, суїциду, а десенситизація 5HT<sub>1A</sub> — до депресій, і особливо депресій, резистентних до антидепресантів. Нещодавні дослідження причин депресії після COVID-19 виявили, що навіть після послідовного лікування кількома антидепресантами майже 35 % пацієнтів не досягли ремісії. Передбачається, що в цих депресіях може бути епігенетичний компонент, який не усувається сучасними фармакологічними методами лікування. У пацієнтів після COVID-19 у середині депресивного епізоду виявили підвищену експресію мРНК гістонацетилази C2 і C5 порівняно з контрольною групою і пацієнтами в стадії ремісії. Гістонацетилази можуть регулювати експресію білків — транспортерів зворотного захоплення трансмітерів [22].

Є дані клінічних спостережень про поширеність неврологічних симптомів серед 2533 госпіталізованих пацієнтів з COVID-19. Неврологічні симптоми спостерігалися в 73 % госпіталізованих пацієнтів з COVID-19 і переважно включали головний біль, міалгії і порушення свідомості. Ураження центральної нервової системи, про які повідомлялося при COVID-19, були переважно неспецифічними енцефалопатіями, які становили від 13 до 40 % усіх неврологічних порушень. Це постінфекційні синдроми, що включають гострий демієлінізуючий енцефаломієліт, гостру некротизуючу енцефалопатію, енцефаліт Бікерстафа, генералізований міоклонус і гострий поперечний мієліт; енцефаліти, включно з лімбічним енцефалітом і змішаним енцефалітом з різними рентгенологічними даними; гострі цереброваскулярні захворювання, включно з ішемічними інсультами (від 1,3 до 14,7 % пацієнтів з COVID-19), геморагічними інсультами (0,5–1,3 %), церебральним венозним тромбозом. Порушення периферичної нервової системи, про які повідомлялося при COVID-19, були такими: синдром Гієна — Барре і його варіанти, включно із синдромом Міллера — Фішера, черепним поліневритом і лицьовою диплегією, ізолювана окорухова невралгія та міопатія критичного стану. Розтин пацієнтів із COVID-19, які померли від інсультів, показав наявність вірусу в мозку. У пацієнтів з COVID-19 з енцефалітом була позитивна полімеразна ланцюгова реакція на вірус у спинномозковій рідині [22].

#### УРАЖЕННЯ ПЕЧІНКИ ПРИ COVID-19

COVID-19 також викликає ураження печінки. За допомогою конфокальної мікроскопії високої роздільної здатності в недавньому дослідженні були виявлені віруси білків SARS-CoV-2 у синусоїдальних ендотеліальних клітинах печінки (LSEC) з тканин пацієнтів із COVID-19. Крім того, рецептори лектину С-типу L-SIGN з високою експресією на LSEC і запальних ендотеліальних клітинах були ідентифіковані як рецептори інфекції SARS-CoV-2. Після вірусної інфекції в пацієнтів з початком перебігу COVID-19 виникає цитокіновий шторм, особливо підвищена секреція прозапальних цитокінів IL-1b і IL-6. Нещодавні дослідження показали, що дисфункція LSEC поширена серед хворих із COVID-19. Також повідомлялося, що передача сигналів через IL-6 і IL-1b рецептори в LSEC призводить до ендотеліопатії, формування дисфункції ендотелію та ураження печінки в пацієнтів з COVID-19. У пацієнтів з постковідним синдромом реєстрували підвищені рівні маркерів коагулопатії, дисфункції ендотелію, оксидативного стресу й ураження печінки (АЛТ, АСТ, білірубін, кисла й лужна фосфатаза, нїтритрозин). Кореляційний аналіз показує, що рівень IL-6 позитивно корелює з рівнем маркерів ендотеліальної дисфункції (білок — рецептор протейнінази С (EPCR), eNOS, гомоцистеїн, D-димер). Активація транссигнального шляху з рецептора IL-6 на LSEC призводить до коагулопатії, підвищення експресії EPCR та iNOS, активації адгезії тромбоцитів до LSEC, а також активації позаклітинних механізмів апоптозу. Ці порушення блокуються розчинним глікопротеїном 130 (sgp130), селективними інгібіторами JAK-кінази, відновленим глутатіоном [4, 7, 10, 22].

#### УРАЖЕННЯ НИРОК ПРИ COVID-19

За даними звіту за 2020 р., у ЄС хронічна ниркова недостатність (ХНН) входить до числа основних супутніх патологій у померлих від COVID-19, становлячи 23,1 % і перебуваючи за частотою на 4-му місці після артеріальної гіпертензії (66 %), цукрового діабету 2-го типу (29 %) та ішемічної хвороби серця (ІХС) (27,9 %). При метааналізі 1389 спостережень встановлено значущий зв'язок між хронічною хворобою нирок (ХНН) і тяжкістю перебігу COVID-19 із відношенням шансів 3,03 (95% ДІ 1,09–8,47). Іншими дослідженнями (1203 пацієнти) показано, що COVID-19 викликає гостру ниркову недостатність, що включає дисфункцію ендотелію, запалення, некроптоз, закупорку капілярів, порушення фільтраційної та секреторної функції. Однак механізм пошкодження нирок при COVID-19 поки не зрозумілий. До цього часу встановлено, що для входження в клітину-мішень SARS-CoV-2 використовує АПФ-2. Ця сполука являє собою карбоксипептидазу, експресовану на клітинах нирки, яка розщеплює ангіотензин-1 (АТ1) на АТ1–9 і ангіотензин-2 (АТ2) — на АТ1–7. Тим самим АПФ-2 протидіє вазоконстрикторним, проліферативним і фіброзуючим ефектам АТ2, генерованим АПФ.



SARS-CoV-2 інфікує насамперед і переважно клітини респіраторного тракту, оскільки АПФ-2 експресується на альвеолярних епітеліальних клітинах I і II типу в нижніх відділах легень. SARS-CoV-2 може зв'язуватися з АПФ-2 і через спайковий глікопротеїн, що експресується на вірусній оболонці. Після проникнення в альвеолярні клітини SARS-CoV-2 використовує ендогенний транскрипційний механізм для реплікації й поширення по всій легені. Однак АПФ-2 широко представлений також і на клітинах інших органів, зокрема серця, печінки, шлунково-кишкового тракту й нирок, що дає можливість вірусу пошкоджувати і ці органи [3, 15, 20, 21].

Стратифікація органів людини за рівнем високої та низької експресії АПФ-2 дозволяє говорити про дуже високу вразливість нирки до інфекції SARS-CoV-2. При цьому найбільшою мірою (~82 %) АПФ-2 експресується на епітелії проксимальних канальців, менше — на вставних клітинах збірних трубочок, епітелії дистальних канальців, гломерулярних парієтальних клітинах і подоцитах. Припускається, що вірус може проникати в нирку, зв'язуючись спочатку з АПФ-2 на подоцитах, а потім поширюючись у канальцеву рідину і далі в клітини проксимальних канальців. Мультиорганный і, зокрема, нирковий тропізм SARS-CoV-2 розглядається багатьма авторами як фактор, що лежить в основі пошкодження нирок при COVID-19. При дослідженні біоптатів нирок пацієнтів, які померли від COVID-19, у 60 % випадків виявили присутність у них РНК SARS-CoV-2. При гострому ушкодженні нирок РНК вірусу визначалася частіше, ніж у випадках, що перебігали без гострого ушкодження нирок.

Отримані дані дозволяють зробити висновок про кореляцію між екстрареспіраторним, і зокрема нирковим, тропізмом SARS-CoV-2 і тяжкістю перебігу COVID-19. Вважають, що ураження нирок при COVID-19 обумовлене нефротропним ефектом вірусу і його цитопатичним впливом на канальцевий епітелій паралельно з легенеvim. Дисфункція нирок, що виникає при цьому, може посилювати запальний процес у легенях у рамках поєданого ураження. З одного боку, виділення циркулюючих запальних факторів (наприклад, TNF- $\alpha$  та інтерлейкінів) при запальній реакції в легенях може вести до додаткового пошкодження нирки, а з іншого — пошкодження ниркового епітелію може посилювати легенеvim процес і призводити до пошкодження інших органів. У якийсь момент такий взаємозв'язок викликає необоротний цитокіновий шторм, що самопосилюється, який швидко індукує поліорганный недостатність і смерть. Крім того, локальне запалення у відповідь на ушкодження й загибель ниркових клітин посилює гостре ушкодження нирок та ініціює ушкодження інших органів. Додаткову роль у розвитку гострого ушкодження нирок відіграє і обумовлена тяжким ушкодженням легень тривала вентиляційна підтримка. Вона супроводжується ризиком розвитку сепсису з вираженою гіпотензією і потребою в інотропних препаратах. Персистуюча гіпотензія і вазоконстрикція, що виникають у кінцевому підсумку, можуть індукувати або посилювати гострий тубулонекроз як морфологічний субстрат гострого пошкодження нирок [15, 18].

Нарешті, існує прямий доказ цитопатичної дії SARS-CoV-2 на проксимальний канальцевий епітелій. У більшості хворих з тяжким і вкрай тяжким перебігом COVID-19 виявлено ознаки проксимальної канальцевої дисфункції, якій на структурному рівні відповідали гострий тубулонекроз із втратою щіткової облямівки й значним зниженням у ній експресії мегаліну. При трансмісійній електронній мікроскопії в ендоплазматичному ретикулумі проксимальних канальців були ідентифіковані частки, які нагадують коронавірус, що може свідчити про пряму паренхіматозну інфекцію епітелію канальців і подоцитів. У пацієнтів у постковідному періоді виявлено значне підвищення молекулярних маркерів ураження нирок — цистатину С (підвищений при тубулярній дисфункції, є предиктором поганого результату в гетерогенній групі пацієнтів без початкової олігурії), молекули ушкодження нирок 1 (KIM-1) (трансмембранний глікопротеїн з ектодоменом, що містить Ig-подібний і муциновий домен, синтезується в дуже високій концентрації епітеліальними клітинами проксимальних канальців після ішемічного або токсичного пошкодження).

#### ПОРУШЕННЯ ЕНЕРГЕТИЧНОГО ОБМІНУ І МИТОХОНДРІАЛЬНА ДИСФУНКЦІЯ ПРИ COVID-19

Інфекція COVID-19 має перебіг з вираженим порушенням оксигенації крові, пошкодженням альвеол, мітохондрій і роз'єднанням окисного фосфорилування (клінічні спостереження 797 пацієнтів за листопад і грудень 2020 року). Єдиним шляхом вироблення енергії для життєво важливих процесів при тяжкому перебігу захворювання є анаеробне окиснення глюкози, яке насилило потребу організму в енергії. Ціною такому шляху вироблення енергії є виражений ацидоз зі стрімким зростанням лактатдегідрогенази венозної крові, протонів водню в цитоплазмі або лактату в артеріальній крові, безпосередньо корелюючи з розвитком гострого респіраторного дистрес-синдрому. Результат — загибель клітини.

Також було виявлено підвищений рівень кетонів тіл, зокрема 3-гідроксибутирату, який відіграє роль посередника сигнальних шляхів апоптозу, запалення й оксидативного стресу [17, 19, 22]. Підвищення 3-гідроксибутирату у хворих на COVID-19 супроводжується зниженням рівня ліпопротеїнів високої щільності та  $\alpha$ -токоферолу й підвищенням рівня тригліцеридів у плазмі крові. Також нами було встановлено дискоординацію в циклі Кребса, про що свідчило значне зниження рівня цитрату, малату й ізоцитрату в еритроцитах пацієнтів із COVID-19. Причому ці порушення зберігалися протягом місяця після гострого періоду захворювання. Також було встановлено депривацію компенсаторного шунта енергії — малат-аспартатного човникового механізму вироблення енергії в умовах гіпоксії. У крові пацієнтів було встановлено зниження рівня  $\alpha$ -кетоглутарату, малату, глутамату на тлі зниження активності малат-дегідрогенази.

Захворювання на COVID-19 супроводжується також порушенням транспорту жирних кислот у мітохондрії, про що свідчило зниження рівня L-карнітину й підвищення рівня вільних жирних кислот. Багато авторів вказують на формування вторинної мітохондріальної дисфункції. При розтині пацієнтів, які померли від COVID-19, у тканинах легень методом електронної мікроскопії було виявлено велику кількість мітохондрій з порушенням ультраструктури [9, 11, 18, 19].

Нині існує узагальнене поняття «мітохондріальна дисфункція». Це типовий патологічний процес, який не має етіологічної та нозологічної специфічності. Розвиток мітохондріальної дисфункції призводить до порушення зворотного захоплення медіаторів (катехоламінів, дофаміну, серотоніну), іонного транспорту, генерації і проведення імпульсу, синтезу білка *de novo*, процесів трансляції та транскрипції; також активізуються «паразитарні» енергопродуруючі реакції, що призводять до суттєвого зменшення енергетичних запасів нейрональної клітини. Крім того, під дією гідроксил-радикалу відбувається відкриття мітохондріальних пор з експресією та виходом у цитозоль проапоптотичних білків. Відкриття пор відбувається за рахунок окиснення тиольних груп цистеїнозалежної ділянки білка внутрішньої мембрани мітохондрій (аденозинтрифосфат (АТФ)/аденозиндифосфат (АДФ) антипортер), що перетворює його на проникий неспецифічний канал-пору. Відкриття пор перетворює мітохондрії з «електростанцій» на «топку» субстратів окиснення без утворення АТФ. Точними біохімічними дослідженнями було встановлено, що порушення кисневого режиму тканин, гіперпродукція ексайтотоксичних амінокислот, зниження «нормальної» акумуляції  $Ca^{2+}$  мітохондріями, пошкодження мембрани мітохондрій АФК посилює відкриття пор і вивільнення апоптогенних білків з пошкоджених мітохондрій [23].

#### ОСОБЛИВОСТІ КОМПЛЕКСНОЇ ТЕРАПІЇ ПРИ ПОСТКОВІДНОМУ СИНДРОМІ. МЕТАБОЛІТОТРОПНА ТЕРАПІЯ

Коронавірусна хвороба асоціюється з вираженим запальним процесом, у тому числі цитокіновим штормом. Останнім часом вчені все більше уваги приділяють ролі автоімунних механізмів у патогенезі COVID-19, особливо щодо механізмів розвитку ускладнень даної патології, найнебезпечнішим з яких є гострий респіраторний дистрес-синдром, який розвивається в 15–33 % хворих. Вважається, що однією з головних ланок його патогенезу є каскад цитокінових реакцій

(гіперцитокінемія IL-1 $\beta$ , IL-2, IL-6, IL-7, IL-8, IL-17, IFN- $\gamma$ , G-CSF, MCP1, TNF- $\alpha$  тощо), який умовно називається цитокіновим штормом і виникає в організмі хворого внаслідок надмірної активності нейтрофілів і їх здатності утворювати позаклітинні нейтрофільні пастки (NETs) [23, 24–27].

З цього випливає логічне питання про те, яку роль у патогенезі COVID-19 відіграють ейкозаноїди, які є медіаторами запальної реакції та нерозривно пов'язані з сигнальними каскадами, що реалізуються завдяки цитокінам та іншим сигнальним молекулам. Передбачається, що ейкозаноїди, особливо простагландин E2, виконують одну з провідних функцій розвитку автоімунних і запально-деструктивних процесів при COVID-19 [2, 10, 19, 22, 25]. Запалення при вірусній інфекції призводить до оксидативного стресу, вторинної мітохондріальної дисфункції, енергодефіциту й розвитку лактат-ацидозу в клітині. Так, запалення при COVID-19 супроводжується розвитком оксидативного стресу в органах і тканинах. При цьому відбувається утворення великої кількості активних форм кисню й монооксиду азоту (NO), вільних радикалів і продуктів пероксидації ліпідів і білків. Надлишок АФК і NO в умовах антиоксидантної недостатності призводить до окисної модифікації ліпідів, нуклеїнових кислот і білків. Окисна модифікація білкових фрагментів рецепторів, іонних каналів, синаптичних структур нейрона призводить до порушення генерації, утворення, провідності нервового імпульсу, синаптичної передачі і, як наслідок, до погіршення функції клітин [23].

Відомо також, що під впливом АФК у клітині відбувається активація експресії редокс-чутливих генів, одні з яких необхідні для захисту клітин від токсичних ефектів окиснювального стресу, а інші при надлишку АФК ініціюють апоптоз. У розвиток багатьох захворювань великий внесок робить також така патогенетична ланка, як ішемія. Її прямим наслідком є порушення кисневого режиму тканин, різке зниження аеробної продукції АТФ і його дефіцит, активація анаеробного гліколізу й формування метаболічного лактат-ацидозу, зміщення рН у кислу сторону, що призводить до зниження активності ферментів і активації багатьох патохімічних реакцій. Енергодефіцит гальмує роботу синапсів, іонних каналів, підвищується пасивна проникність мембран для  $Ca^{2+}$ . Надалі формується вторинна мітохондріальна дисфункція, і мітохондрії з «електростанцій» клітини, що виробляють АТФ, стають джерелами АФК і проапоптотичних білків [23]. У крові пацієнтів із COVID-19 на різних стадіях захворювання виявляється збільшення маркерів оксидативного стресу — нітритрозину й карбонілованих білків. Паралельно реєструють порушення в тиол-дисульфідній системі — підвищення рівня окиснених тиолів, окисненого глутатіону, пригнічення активності глутатіон-залежних ферментів на тлі дефіциту відновленого глутатіону. Усе це призводить до пошкодження мембран клітин і клітинних органел АФК вільними радикалами й продуктами пероксидації, що, у свою чергу, веде до порушення функції і загибелі клітин на кшталт апоптозу або навіть некрозу.

Останнім часом з'явилися дані щодо ініціювання піроптозу при COVID-19 [19, 21, 22]. Піроптоз — це запрограмований прозапальний вид загибелі лейкоцитів, насамперед моноцитів і макрофагів, що індукується протеазою каспазою-1 або іншими каспазами. Відомо, що ініціація піроптозу відбувається при попаданні в цитоплазму агентів бактеріального або вірусного походження, наприклад флагеліну (бактеріальний білок, що самоорганізується в порожнисті циліндричні структури й здатний зв'язуватися з рецептором TLR5). TLRs — це білкові рецептори до антигенів, що включають понад 20 підродів (NOD1, NOD2, NLRP1, NLRP2, NLRP3, NLRP4 тощо) [10]. При зв'язуванні з ними ініціюється вироблення прозапальних цитокінів: TNF, INF- $\alpha/\beta$ , IL-6, IL-8, IL-12, і насамперед IL-1 $\beta$ , IL-18. NLRP1, NLRP2, NLRP3, NLRP4 беруть участь у формуванні білкових комплексів — інфламасом, які, у свою чергу, активують каспазу-1, що збирається в активну форму з двох гетеродимерів. Під впливом каспази-1 відбувається утворення пор (шляхом розщеплення інгібітору білка GSDMD (Gasdermin D), фрагмент якого GSDMD-N вбудовується в мембрану з формуванням перфорацій у плазматичній мембрані діаметром до 10–14 нм, що призводить до осмотичного набухання клітини й лізису). Також відбувається фрагментація ДНК, яка активувалася ендонуклеазами. Цитокіни, які

вивільняються з клітини, що гине, активують макрофаги, T-лімфоцити, NK-клітини. Отже, клітина, що гине, стає фактором мобілізації та атракції нових лейкоцитів, необхідних для ефективної боротьби з інфекційним агентом [18].

Також встановлено, що піроптоз супроводжується зміною експресії білків теплового шоку (HSP). Активація оксидативного стресу при COVID-19, а також дефіцит відновлених інтермедіатів тиол-дисульфідної системи призводить до формування ендотеліальної дисфункції. Це підтверджується зниженням експресії ендотеліальної синтази монооксиду азоту й активності eNOS у крові пацієнтів. Усе це теоретично обґрунтовує перспективність застосування в комплексній терапії COVID-19 засобів метаболітотропної терапії.

#### СТАТИНИ

Статини широко застосовуються як ефективні засоби профілактики й лікування пацієнтів з гіперхолестеринемією та ішемічною хворобою серця завдяки їх гіполіпідемічній і плейотропній протизапальній, антиоксидантній, антитромботичній та імуномодуючій дії. Статини сьогодні розглядаються як засоби додаткової терапії для корекції ендотеліальної дисфункції при COVID-19. Однак використання статинів також може індукувати експресію АПФ-2, що може збільшити проникнення вірусу в клітину. Метааналіз (523 пацієнти) виявив позитивний ефект статинів у пацієнтів з COVID-19 (зниження лабораторних маркерів дисфункції ендотелію та ураження міокарда). Це відповідає даним нещодавнього звіту про підвищення ефективності терапії статинами в зниженні ризику летальності при COVID-19. У досліджах на культурі ендотеліальних клітин людини встановлено, що запалення й оксидативний стрес, індуковані COVID-19, пригнічують аторвастатином, який підвищує експресію KLF2. Цей факт обґрунтовує перспективність застосування активаторів KLF2 для корекції ендотеліальної дисфункції, пов'язаної з COVID-19. Також варто відзначити, що багато авторів скептично ставляться до терапевтичної цінності статинів при постковідному синдромі [2, 3, 12].

#### МЕТФОРМІН

Загальновідомо, що в пацієнтів із цукровим діабетом 2-го типу (ЦД2) COVID-19 частіше перебігає в тяжкій і критичній формі, і вони частіше гинуть від ускладнень з боку серцево-судинної системи (інсульт, інфаркти міокарда) порівняно з пацієнтами, які не мають в анамнезі ЦД2. Гіперглікемія та активація поліолового метаболізму глюкози ще більше посилює наявне формування ендотеліальної дисфункції в пацієнтів із COVID-19. Плейотропні ефекти метформіну контролюють гіперглікемію, інгібують проникнення вірусу й зменшують запалення після інфекції SARS-CoV-2. Поліфармакологічний профіль метформіну робить його перспективним лікарським засобом-кандидатом для перепрофілювання для зниження цитокінового шторму в пацієнтів з діабетом і COVID-19. Отже, метформін може бути включений у комплексну терапію COVID-19 у пацієнтів із ЦД2 [2, 3].

#### ІНГІБІТОРИ SGLT2

Інгібітори SGLT2 розглядаються як перспективні лікарські препарати для лікування серцево-судинних захворювань у силу їх кардіо-, ендотеліопротективних ефектів та антиапоптотичної дії. Інгібітори SGLT2 знижують летальність в експериментальних тварин з інфарктом міокарда, хронічною серцевою недостатністю зі зниженою фракцією викиду або зі збереженою фракцією викиду. У пацієнтів із COVID-19 із частими ускладненнями спостерігаються серцева недостатність і розвиток серцево-судинних захворювань, що обґрунтовує подальше вивчення інгібіторів SGLT2. Також експериментально доведено ендотеліопротективну активність інгібіторів SGLT, що обґрунтовує проведення клінічних випробувань при COVID-19 у пацієнтів із ЦД2 [1, 7, 11, 15, 18].

#### МОДУЛЯТОРИ РЕНІН-АНГІОТЕНЗИНОВОЇ СИСТЕМИ. ІНГІБІТОРИ АПФ-2, БЛОКАТОРИ АТ2

Відома роль АПФ-2 у проникненні вірусів SARS-CoV і SARS-CoV-2 у клітину. АПФ-2 експресується в багатьох основних органах/тканинах, включно із серцем, легенями, нирками, при



COVID-19. Розчинна форма АПФ-2 циркулює в крові пацієнтів із COVID-19 і може бути інформативним лабораторним маркером захворювання. SARS-CoV-2 викликає порушення балансу АПФ/АПФ-2 та активацію ренін-ангіотензин-альдостеронової системи, що в результаті призводить до прогресування COVID-19, особливо в пацієнтів із супутніми причинами, такими як гіпертонія, цукровий діабет і серцево-судинні захворювання, і запускає механізми пошкодження органів-мішеней. Експресія АПФ-2 може сприяти патогенності SARS-CoV-2. Спочатку передбачалося, що інгібітори АПФ або блокатори рецепторів АТ2 — широко застосовувані групи антигіпертензивних препаратів — можуть підвищити вразливість до SARS-CoV-2 за рахунок підвищення експресії АПФ-2. Подальші дослідження не підтвердили цю гіпотезу, було встановлено, що їх відміна призводить до серйозних ускладнень з боку серцево-судинної системи. У дослідженнях на 659 пацієнтах із COVID-19 було встановлено, що до 30-го дня дослідження вижили й виписалися з лікарні 91,8 % пацієнтів, які припинили прийом інгібіторів АПФ або блокатори АТ2 рецепторів, і 95 % — які приймали ці препарати. У групі пацієнтів, які приймали блокатори рецепторів АТ2, вірогідно знижувалися в крові маркери ендотеліальної дисфункції. Іншими дослідженнями виявлено, що прийом АТ2-блокаторів знижує опосередковану VEGF-А проангіогенну сигнальну гіперпроникність ендотелію при COVID-19. Захисна роль агонізму ACE2 у пригніченні ангіогенезу й підтримці цілісності ендотелію при COVID-19 потребує ретельного вивчення [14].

#### ТОЦИЛІЗУМАБ

Активовані цитокинові шторм і передача сигналів IL-6 спостерігалися при ендотеліальній дисфункції під час бактеріальної інфекції та інфекції SARS-CoV-2. IL-6 починає впливати на ендотеліальні клітини, збільшуючи проникність судин, адгезію формених елементів крові і активуючи каскад коагуляції. Рівень IL-6 у пацієнтів з COVID-19 був настільки ж підвищений, як і при інших синдромах вивільнення цитокинів (сепсис або гострий легеневи дистрес-синдром). Лікування тоцилізумабом, специфічним блокатором рецептора IL-6, супроводжувалося зниженням маркерів запалення і дисфункції ендотелію в пацієнтів із COVID-19. Також встановлено, що призначення тоцилізумабу знижує ризики ішемічного ушкодження міокарда при COVID-19 (зниження в крові пацієнтів MI-KФК і ST2 білка). Виявлено, що тоцилізумаб пригнічує експресію маркерів старіння (p21 і p16), утворення АФК, а також адгезію лейкоцитів, опосередковану ендотеліальними молекулами адгезії. Тоцилізумаб також пригнічує формування ендотеліальної дисфункції, збільшуючи товщину глікокаліксу, знижуючи маркери оксидативного стресу й апоптозу та підвищуючи експресію eNOS [2, 11, 14, 15].

#### АНАКІНРА (РАІЛ)

IL-1β є важливим цитокином, що вивільняється під час цитокинового шторму при COVID-19, а також при постковідному синдромі. Анакінра, що блокує рецептори IL-1β, виявляє кардіопротективну й ендотеліопротективну дію. Також є дані про нейропротективну дію РАІЛ. Анакінра та РАІЛ збільшують виживання інфікованих мишей. Анакінра добре переноситься пацієнтами з COVID-19 і дає обнадійливі результати, особливо в пацієнтів з концентрацією С-реактивного білка > 100 мг/л. РАІЛ нормалізує глутатіонову ланку тіол-дисульфідної системи головного мозку, підвищує експресію HSP70, гальмує нейроапоптоз [14].

#### ІНГІБІТОРИ JAK

Шлях JAK/STAT є канонічним шляхом виникнення запалення. Запальні цитокини, такі як IL-6 і IL-1β, індуюють фосфорилування JAK і STAT. Після цього STAT транслююється в ядро клітини, прискорюючи експресію запальних цитокинів, посилюючи повторну хвилю цитокинового шторму. Інгібітори JAK/STAT, такі як руксолітиніб, тофацитиніб і барицитиніб, можуть інгібувати сигнальний каскад цитокинів. У даній час були проведені клінічні випробування з метою оцінки безпеки й ефективності інгібіторів JAK/STAT [1, 14, 19].

#### СЕНОЛІТИКИ

Вірус-індуковане старіння є патогенним тригером ендотеліальної дисфункції. Рівні маркерів старіння, такі як PAI-1, p21 і сиртуїн-1, в ендотеліальних клітинах значно підвищені. Сенолітичні препарати, такі як навітоклакс і комбінація кверцетину/дазатинібу, вибірково знищують клітини, що старіють, і зменшують запалення в тварин, інфікованих SARS-CoV-2. Терапевтичний потенціал сенолітиків у пацієнтів з COVID-19 потребує подальшого вивчення [14].

#### L-АРГІНІН

COVID-19 ініціює формування ендотеліальної дисфункції, у якій важливу роль відіграє порушення у системі «L-аргінін — eNOS — NO». Препарати L-аргініну впливають на ендотеліальну дисфункцію, оскільки є субстратом утворення NO в ендотеліальних клітинах. Також встановлено, що L-аргінін має антиоксидатну й протизапальну дію, знижує рівень атерогенних ліпопротеїдів. У рандомізованому клінічному дослідженні додаткова терапія L-аргініном значно знижує тривалість госпіталізації в пацієнтів з постковідним синдромом, поліпшує показники ЕКГ [15, 20].

#### ФЛУВОКСАМІН

Нещодавні рандомізовані клінічні випробування показали, що лікування флувоксаміном (селективний інгібітор зворотного захоплення серотоніну) зменшує потребу в тривалій госпіталізації пацієнтів з COVID-19, знижує летальність і дає обнадійливий результат у перші 15 днів після захворювання. Флувоксамін також здатний збуджувати рецептори сигма-1 (S1R), які підвищують експресію IL-6 і одночасно значно посилюють експресію eNOS. Також показано, що стимуляція S1R-1 гальмує апоптоз ендотеліальних клітин, знижує ризики тромбоемболії й серцево-судинних катастроф. Ці дані свідчать про те, що у флувоксаміну можуть бути розширені показання до застосування, зокрема у складі комплексної терапії COVID-19. Усе це вимагає додаткових досліджень [5, 9, 14, 18, 20].

#### ТІОТРИАЗОЛІН

Тіотриазолін має імуномодулюючу, проти-запальну, антиоксидантну, протиішемічну, кардіопротекторну й гепатопротекторну активність [24–27]. Ефективність Тіотриазоліну за цими видами активності доведена як на доклінічному, так і на клінічному етапах дослідження й підтверджена більш ніж 20-річною історією застосування в охороні здоров'я країн пострадянського простору. Основний фармакологічний ефект Тіотриазоліну — антиоксидантний. У літературі накопичено численні дані щодо механізмів оксидативного стресу і його ролі в нормальному й патологічному функціонуванні клітин, проте, крім головного субстрату переокиснення — молекул біомембран і ядерного хроматину, АФК викликають окиснювальну модифікацію білків.

Вважається, що в стані окиснювального стресу атаці АФК піддаються не ліпіди, а насамперед білки плазматичних мембран. Підтвердженням цього може бути феномен, названий Бергelsonом молекулярною пам'яттю [23, 27]. Суть його в тому, що багато короткострокових подій, які перебігають у білковій молекулі клітинної мембрани, впливають на довготривалі параметри функціонування мембранного бішару. При впливі відповідного агента на мембранний білок-рецептор конформація останнього змінюється й надає індукуючі зміни білка — ліпідних контактів, стану ліпідів, що оточують білок. Ці зміни стану ліпідів зберігаються і після відщеплення ліганду від рецептора, тобто служать способом закріплення рецептора в збудженій конформації. Отже, «пам'ять» ліпідів забезпечує посилення сигналу, що передається із зовнішнього середовища на клітинну мембрану.

Підтвердженням первинності перекисного окиснення білка є наявність виражених змін при окиснювальному стресі в ділянці анулярних ліпідів, що свідчить про провідну роль окисної модифікації білків у деструкції клітинних білкових структур мембрани — іонних каналів, рецепторів тощо. Тіол-дисульфідна система реагує на будь-який вплив внутрішнього або зовнішнього характеру змінюючи свого окисно-відновного стану [28]. Цей стан можна охарактеризувати співвідношенням концентрації -SH- і -SS-груп (SH/SS) — тіо-

сульфідне співвідношення (ТДС). Зміна редокс-рівноваги в цій системі має різноспрямований (фазовий) характер і залежить від сили й тривалості діючого фактора. Іншими словами, початкова зміна в ТДС, що характеризується зсувом редокс-рівноваги у бік відновлення, замінюється змінною протилежною спрямованістю — зсувом редокс-рівноваги в бік окиснення [23, 26, 29]. Це можна розглядати як ознаку окиснювального ушкодження білкової молекули. Зсув ТДС у бік окиснених еквівалентів призводить до порушення фізіологічного механізму розвитку пострецепторного сигналітету.

Одним з механізмів формування десенситизації рецепторів є окиснювальна модифікація білкових структур рецептора, утворення карбонільних груп під дією надлишку АФК. Крім того, втрата чутливості рецепторів відбувається за рахунок непрямої взаємодії цитотоксичних форм NO (S-, N-, O-нітрозування) з тільними, фенольними, гідроксильними й аміногрупами білків. Нітрозування функціональних груп ДНК призводить до пригнічування експресії білків, які є рецепторами. Подібні механізми є основою формування толерантності (мітридатизму) до лікарських препаратів. Вищевикладене обґрунтовує включення антиоксидантів до комплексної терапії багатьох захворювань для переривання АФК/NO-залежних механізмів формування медикаментозної резистентності.

Найбільш вивченим із цієї точки зору є тіотриазолін [23, 25, 27]. Антиоксидантна дія тіотриазоліну полягає в тому, що препарат активує антиоксидантні ферменти — супероксиддисмутазу, каталазу, глутатіон-пероксидазу, сприяє більш економічному витриванню ендогенного антиоксиданту — α-токоферолу, нормалізує тіол-дисульфідну систему й підвищує рівень відновленого глутатіону, гальмує окиснювальну модифікацію білків, ліпідів, нуклеїнових кислот, знижуючи утворення маркерних продуктів цих процесів — нітротриозину, 8-гідроксигуаніну, карбонільованих білків і малонового діальдегіду.

За силою антиоксидантної дії тіотриазолін вірогідно перевершує в кілька разів такий природний антиоксидант, як α-токоферол, а також відомі синтетичні антиоксиданти — дибунол (іонол), емоксипін, мексидол, ацетилцистеїн. Дослідженнями *in vitro* було показано, що тіотриазолін у діапазоні концентрацій 10<sup>-5</sup>–10<sup>-7</sup> М знижує концентрацію таких АФК, як супероксидрадикал (O<sup>2-</sup>) і пероксинітрид (ONOO<sup>-</sup>). Подібну дію тіотриазолін виявляє завдяки тому, що в його структурі міститься тільки одна група, яка наділяє всю молекулу високими відновними властивостями й здатна приймати електрони від АФК. У результаті сірка в тільній групі переходить із двох- до чотиривалентного стану. Тіотриазолін зменшує утворення АФК у біоенергетичних реакціях у мітохондріях, а також у ксантинооксидазній реакції. Найбільш вивчено протективну дію тіотриазоліну щодо сульфгідрильних груп цистеїнових і метіонінових фрагментів білкових молекул. Тіотриазолін конкурує з цими структурами за супероксидрадикал, унаслідок чого запобігає як оборотній, так і необоротній їх модифікації [29].

Більш значуща за ефективністю дія тіотриазоліну реалізується щодо необоротної модифікації сульфгідрильних груп низки білкових молекул під дією АФК. Так, тіотриазолін гальмує утворення в білках необоротних сульфоксидів і сульфонових груп, які надає легко піддаються окисненню. Здійснюючи гальмівну дію на необоротну окиснювальну модифікацію сульфгідрильних груп цистеїнових фрагментів білкових молекул, тіотриазолін нормалізує зрушення red-oxi-регуляції в умовах оксидативного стресу [24–28]. Насамперед тіотриазолін запобігає розвитку порушення рівноваги тіосульфідної системи при гіперпродукції АФК, забезпечуючи такі функції, як передача клітинного сигналу через рецепторно-іоноформний комплекс, зберігаючи активність білків, ферментів, факторів транскрипції і цілісність клітинних мембран. Тіотриазолін перешкоджає необоротній інактивації фактора транскрипції NF-κB, захищаючи від надлишку АФК чутливі залишки цистеїну — Cys 252, Cys 154 і Cys 61 у його ДНК-з'язуючих доменах.

Крім того, тіотриазолін може брати участь у відновленні цих груп при оборотній інактивації, беручи на себе роль Redox Faktor-1 [23].

Гальмуючи окисну інактивацію фактора транскрипції NF-κB при надлишку АФК, тіотриазолін, можливо, посилює активацію експресії редокс-чутливих генів, відповідальних за синтез рецепторів білків.

Отже, у механізмі антиоксидантної дії тіотриазоліну можна виділити наступне: зменшуючи концентрацію АФК (супероксидрадикал і пероксинітрид) як за рахунок прямої взаємодії з ними, так і за рахунок гальмування шляхів їх утворення, даний препарат знижує ступінь окисної модифікації білкових структур рецепторів. Дослідженнями член-кор. І.С. Чекмана і проф. І.Ф. Беленічева було встановлено, що тіотриазолін підвищує ефективність бета-адреноблокаторів, блокаторів АТ2 при артеріальній гіпертензії та ІХС за рахунок збереження чутливості адренорецепторів і ангіотензинових рецепторів в умовах активації оксидативного стресу при цих патологіях серцево-судинної системи [29, 30]. Тіотриазолін сприяє підвищенню рівня відновленого глутатіону, який регулює Red-/Oxi-механізми експресії генів, відповідальних за синтез ферментів, у тому числі тих, що регулюють прозапальні каскади — ліпоксигеназний і циклооксигеназний. Тіотриазолін може й безпосередньо брати участь у регуляції транскрипційної активності, запобігає розвитку порушення рівноваги тіосульфідної системи при гіперпродукції АФК, забезпечуючи такі функції, як передача клітинного сигналу через рецепторно-іоноформний комплекс, зберігаючи активність білків, ферментів, факторів транскрипції і цілісність клітинних мембран. Є дані, що тіотриазолін виявляє імуномодулюючу активність, підвищуючи рівень інтерферону, а також кількість Т-лімфоцитів [31].

У численних дослідженнях встановлено, що тіотриазолін виявляє протизапальну активність, перешкоджаючи необоротній інактивації фактора транскрипції NF-κB, і гальмує експресію прозапальних цитокинів IL-1β, IL-6, TNF-α, а також С-реактивного білка, iNOS [14, 18, 31, 32]. Тіотриазолін стабілізує мембрани базофілів, тучних клітин та еозинофілів, збільшує фагоцитарну активність макрофагів. З огляду на вищевикладені дані, що переконливо доводять негативну роль АФК, цитотоксичних інтермедіатів оксиду азоту та оксидативного стресу в механізмах запалення, болю й набряків, включення тіотриазоліну в комплекс лікування дає прогнозоване потенціювання дії засобів базової терапії. Крім цього, якщо враховувати низку серйозних побічних ефектів базових нестероїдних протизапальних препаратів (НПЗП) і анагетичних ненаркотичних засобів, спрямованих на порушення тонких ланок метаболізму кардіоміоцитів, ендотеліоцитів, гепатоцитів тощо, уведення в комплексну терапію запальних захворювань антиоксидантів, у тому числі тіотриазоліну, може підвищити безпеку пропонованого медикаментозного лікування.

До дуже цікавих ефектів тіотриазоліну належить його захисна дія щодо ендотелію судин, що має велике значення при COVID-19, оскільки при даній патології неминує розвивається ендотеліальна дисфункція. У звітах з доклінічного вивчення тіотриазоліну й дисертаційних дослідженнях показано, що тіотриазолін збільшує біодоступність NO, підвищуючи рівень SH-сполук, а також самостійно утворюючи нітрозотіольні комплекси з NO. Усе це захищає NO від взаємодії з активними формами кисню і його перетворення на цитотоксичний і прозапальний пероксинітрид. Тіотриазолін підвищує щільність ендотеліоцитів і проліферуючих ендотеліоцитів, збільшує експресію васкулоендотеліального фактора (VEFF) та ендотеліальної синтази монооксиду азоту [23, 27, 32].

Відомо, що COVID-19 призводить до ускладнень і порушує систему згортання крові й тромбоемболії. Тіотриазолін виявляє фібринолітичні й антиагрегантні властивості. Отримано численні дані, що при ішемії міокарда тіотриазолін у тромбоцитах значно підвищує активність глутатіонпероксидази, знижує накопичення продуктів окисної модифікації ліпідів, що, імовірно, призводить до зменшення в крові рівня тромбоксанів, які беруть участь у тромбоемболії. Не виключається вплив тіотриазоліну на АФК-залежні механізми експресії тканинного плазміногену [23].



З огляду на ускладнення з боку серцево-судинної системи, спричинені впливом як самого коронавірусу, так і препаратів, що застосовуються при лікуванні COVID-19, актуальними є дані про кардіопротекторну дію тіотриазоліну, які були отримані в низці доклінічних і клінічних досліджень, а також унаслідок 20-річного досвіду застосування тіотриазоліну в кардіології. Тіотриазолін поліпшує показники ЕКГ, зменшує зону некрозу при експериментальному інфаркті міокарда, знижує летальність. Тіотриазолін посилює синтез АТФ, нормалізує дихальний ланцюг мітохондрій і підвищує утилізацію глюкози, вільних жирних кислот, глікогену в клітинах, обмежує малопродуктивний анаеробний гліколіз і запобігає розвитку лактат-ацидозу в кардіоміоцитах, нормалізує роботу ферментів циклу Кребса, а в умовах ішемії міокарда активує компенсаторний малат-аспартатний шунт енергії (продуктивніший і безпечніший, ніж анаеробний гліколіз) [23, 25, 26].

За силою кардіопротекторної дії тіотриазолін перевершує такі відомі кардіопротектори, як мілдронат, L-карнітин, триметазидин (предуктал), рибоксин, цитофлавін, янговіт, мітомін, коензим Q10, АТФ-Лонг. У клінічних дослідженнях за участю понад 1000 пацієнтів (у тому числі похилого віку) було показано позитивний вплив тіотриазоліну на стан кардіогемодинаміки при ІХС. Тіотриазолін помітно знижував загальний периферичний опір судин, вірогідно збільшував об'єм серцевого викиду з прогресивним зниженням витрат енергії міокардом. Поряд із цим у групі пацієнтів, які отримували тіотриазолін, підвищувалася толерантність до фізичного навантаження, що супроводжувалося помітним зростанням величини інотропного резерву міокарда [25, 27, 28].

Також тіотриазолін підвищував ефективність базової антигіпертензивної та антиангінальної терапії. На тлі призначення тіотриазоліну при гострому коронарному синдромі відбувалося вірогідне зниження смертності, пов'язане зі зменшенням кількості шлуночкових аритмій, більш швидке відновлення скорочувальної функції міокарда. Показано добру переносимість і безпеку курсового застосування (8 тижнів) тіотриазоліну в добовій дозі 600 мг для лікування ІХС, стабільної стенокардії напруги II–III функціонального класу. Останні дані вказують також на нейротоксичний вплив SARS-CoV-2, який, зокрема, проявляється у вигляді гострого респіраторного дистрес-синдрому внаслідок токсичного пошкодження стовбура мозку, що призводить до розладу кардіореспіраторного центру й зупинки дихання [31–35].

Доклінічними дослідженнями було встановлено нейропротективну активність тіотриазоліну при гострому порушенні мозкового кровообігу. Так, введення тіотриазоліну приводило до зменшення летальності, підвищення щільності нейронів сенсорної зони кори головного мозку, гальмування нейроаптозу, підвищення рівня аденозинтрифосфату й аденозиндифосфату в тканинах мозку й гальмування оксидативного стресу. Також введення тіотриазоліну приводило до зниження неврологічної симптоматики після моделювання гострих порушень мозкового кровообігу. Показано високу ефективність клінічного застосування тіотриазоліну при лікуванні судинної патології ока — трансудативних форм центральних хоріоретинальних дистрофій. Показано, що при включенні тіотриазоліну в комплексне лікування дітей з функціональною патологією центральної нервової системи поліпшення стану досягається в короткі терміни і дає віддалені добрі результати [23].

Тіотриазолін виявляє антиапоптичну активність, гальмуючи апоптоз кардіоміоцитів при хронічній серцевій недостатності, артеріальній гіпертензії, ІХС [23].

Медикаментозна терапія COVID-19 агресивна і має низку серйозних побічних реакцій з боку печінки й певні протипоказання (пацієнти з печінковою недостатністю, які перенесли гепатит, пацієнти похилого віку) [23, 25, 32]. Наприкінці 80-х років минулого століття було встановлено високу гепатопротекторну активність тіотриазоліну. Показано, що тіотриазолін приводить до нормалізації активності аланінамінотрансферази й аспартатамінотрансферази, лактатдегідрогенази, знижує тимолову пробу, підвищує рівень білка й знижує активність оксидативного стресу.

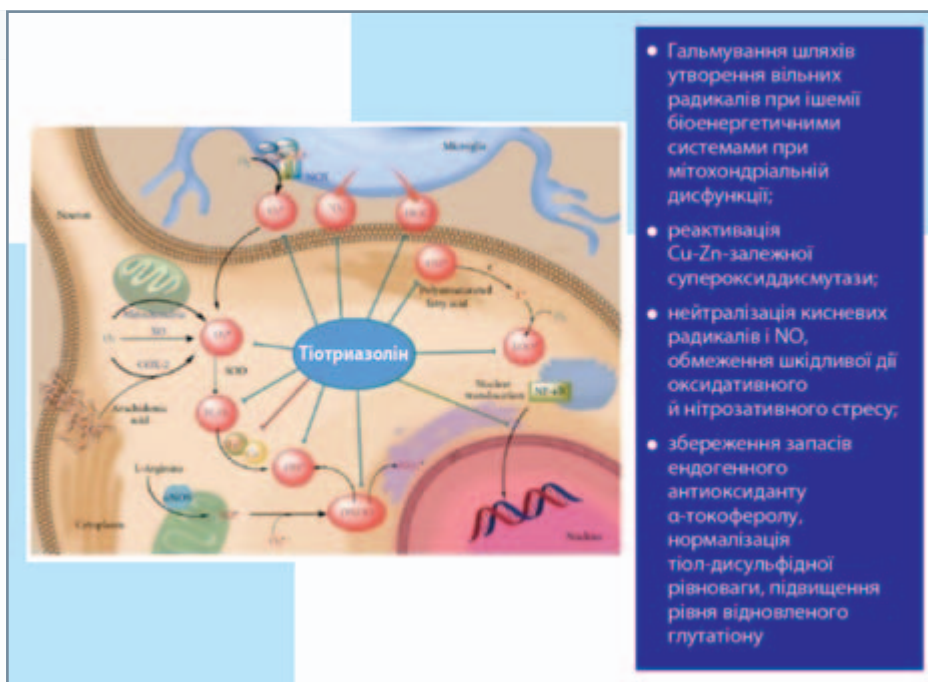


Рисунок 1. Механізм антиоксидантної дії тіотриазоліну

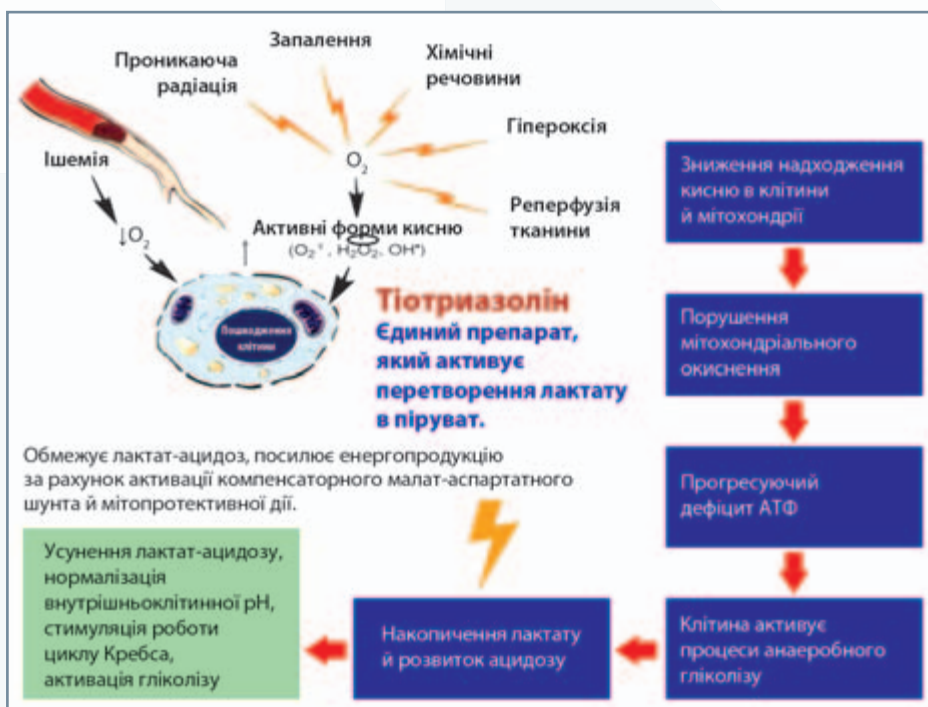


Рисунок 2. Роль тіотриазоліну в схемі розвитку патологічного процесу при ішемії

Показано, що застосування тіотриазоліну при лікуванні осіб з алкогольною хворобою печінки супроводжується позитивною динамікою клініко-біохімічної активності захворювання: регресією клінічних симптомів, значним зниженням вираженості цитолітичного синдрому, поліпшенням білково-синтетичної функції печінки. Включення тіотриазоліну з пірацетамом у комплексну терапію хворих на субкомпенсований цироз печінки приводить до істотного зниження симптомів печінкової енцефалопатії, поліпшуючи якість життя пацієнтів. Включення тіотриазоліну в лікування хворих на цироз пе-

чінки дає добрий терапевтичний ефект, зокрема призводить до нормалізації маркерів фібротичних процесів протягом 6 місяців [23].

Отже, тіотриазолін — вітчизняний препарат з імуномодуючою, протизапальною, антиоксидантною, кардіопротекторною, гепатопротекторною дією, великим досвідом застосування в клінічній практиці та добре вивченим профілем безпеки — є перспективним засобом для профілактики інфікування й лікування (у складі комбінованої терапії) хворих на COVID-19. Усе це підтверджує доцільність клінічних випробувань тіотриазоліну для подальшого обґрунтування його

застосування для профілактики інфікування коронавірусом і лікування коронавірусної хвороби, а також її ускладнень.

Нами проведені дослідження й отримані дані про ефективність застосування тіотриазоліну при його включенні до комплексної терапії постковідного синдрому.

Дослідження проводили на базі Університетської клініки ЗДМУ. У дослідженнях брали участь 15 відносно здорових добровольців і 62 хворі віком від 30 до 65 років з постковідним синдромом. З них 20 пацієнтів отримували базову терапію (антибіотики, антикоагулянти, ацетилсаліцилова кислота), а 42 хворі на тлі базової терапії додатково отримували тіотриазолін. 33 хворі отримували тіотриазолін у вигляді таблеток (по 200 мг), 9 пацієнтів — у вигляді супозиторіїв далмаксін по 0,2 г (діюча речовина — тіотриазолін) двічі на день протягом 30 діб. У дослідженнях було використано дві лікарських форми тіотриазоліну — таблетки й супозиторії. Використання супозиторіїв обумовлено тим, що пацієнти при лікуванні постковідного синдрому отримують значну кількість препаратів у таблетованій формі (у тому числі для лікування супутніх патологій), що може викликати незручності при дотриманні пацієнтами схеми прийому лікарських засобів. Крім того, для пацієнтів у тяжкому стані, тих, які знаходяться під кисневою маскою або ж на штучній вентиляції легень, такий шлях введення буде більш зручним. При цьому слід зазначити, що різниці в ефективності засобу тіотриазолін у різних лікарських формах — таблетки й супозиторії — немає (попередніми дослідженнями було доведено високу гепатопротективну ефективність тіотриазоліну саме у вигляді такої лікарської форми, як супозиторії). Критерієм включення в дослідження був позитивний ПЛР-тест на COVID-19; якщо ПЛР-тест був негативним — наявність IgM COVID-19 або IgG COVID-19 (при рентгенологічному підтвердженні пневмонії). Наявність пневмонії підтверджували за допомогою комп'ютерного або рентгенологічного дослідження органів грудної порожнини. Рівень ураження легень — до 45 % [36–38]. Пацієнти мали таку супутню патологію: цукровий діабет у стадії компенсації, артеріальну гіпертензію, ішемічну хворобу серця без серцевої недостатності. При надходженні та після закінчення лікування в усіх пацієнтів шприцом забиралася кров з літкової вени (10 мл), яку ділили для наступних видів дослідження — 1 мл уміщували у вакуумні пробірки з цитратом натрію для вивчення агрегації тромбоцитів, 0,5 мл — у вакуумні пробірки для аналізу лейкоцитарної формули крові. Решту використовували для отримання плазми методом центрифугування (20 хв при 1500 об/хв) на центрифугі Eppendorf centrifuge 5810 R (Німеччина) і додавання 0,129 моль/л цитрату натрію у співвідношенні до крові 1 : 9. Отриману плазму розливали по 0,5 мл по пробірках Eppendorf і зберігали в морозильній камері NZ-280/75A при -40 °C. У подальшому зразки розморожували й використовували для біохімічних досліджень — 0,2 мл, для імуноферментних досліджень — 0,1 мл.

Біохімічними методами визначали: С-реактивний білок — імунотурбодиметричним методом (набір виробництва Cormay, біохімічний аналізатор ACCENT-200, Польща); D-димер (набір виробництва «Вектор-Бест»), а також для встановлення гепатопротекторної дії тіотриазоліну при постковідному синдромі проводилось визначення печінкових ензимів: АЛТ, АСТ, γ-глутамілтрансферази (ГГТ), рівня загального білірубіну (діагностичні набори виробництва Cormay, біохімічний аналізатор ACCENT-200, Польща); турбодинамічним методом проводилась тимолова проба (НБП «Філісіт-Діагностика») [36–38].

Методом імуноферментного аналізу визначали наступні показники: IFN-γ (eBioscience (Bender MedSystems)); IL-4 (високочутливий, кат. номер BMS225HS, eBioscience (Bender MedSystems)); IL-2 (високочутливий, кат. номер BMS221HS, eBioscience (Bender MedSystems)); IL-17 (високочутливий (IL-17A hs), eBioscience (Bender MedSystems)); eNOS (Cloud-Clone Corporation) — імуноферментним методом (імуноферментний аналізатор — Immunochem-2200, США).

Імунохемилюмінесцентним методом визначався феритин (набір виробництва Siemens, аналізатор — Immulate 1000, Велика Британія).



Рисунок 3. Патолофізіологічні зміни у вогнищі запалення і тіотриазолін



Коагулометричним методом визначалось міжнародне нормалізоване відношення (МНВ) (набір виробництва Diagon, Австрія, прилад — коагулометр CoagChrom 3003, Польща).

Паралельно проводили визначення агрегації тромбоцитів для оцінки гемостатичної функції тромбоцитів. Агрегаційна активність тромбоцитів досліджувалась шляхом турбідиметричного методу (оптична агрегометрія) за допомогою агрегометра Solar AP 2110 (Республіка Білорусь).

Дослідження рівня агрегаційної активності тромбоцитів — при внесенні індуктора агрегації АДФ (5,0 мкМ). Матеріал для дослідження: збагачена тромбоцитами цитратна плазма в об'ємі 1,0 мл. За два тижні до дослідження пацієнти припиняли прийом препаратів, що впливають на агрегацію тромбоцитів. Цільну кров відбирали в пластикову пробірку з 3,2% (0,109 M) або 3,8% (0,129 M) цитратом натрію у співвідношенні 9 : 1 або у вакуумній системі для взяття крові з 3,2% (0,109 M) цитратом натрію. Одразу ж після взяття крові вміст пробірки обережно перемішували перевертанням не менше за 5 разів без спінування. Протягом 45 хв доставляли пробірку в лабораторію та центрифугували. Центрифугування зразка цільної крові проводили при кімнатній температурі (18–25 °C) протягом 5–7 хв при 1000 об/хв. Після завершення центрифугування відразу відбирали 1 мл збагаченої тромбоцитами плазми в чисту пластикову пробірку для подальшого дослідження. Отримання бідної тромбоцитами плазми (БТП) використовується як холоста проба (точка відліку). Для отримання БТП центрифугували зразок цільної крові при кімнатній температурі (18–25 °C) протягом 15 хв при 3000 об/хв. Після завершення центрифугування відбирали 1 мл БТП у чисту пластикову пробірку. Забір крові проводили тільки в вакуумній системі або пластикові пробірки з 3,8% цитратом натрію. Перед проведенням аналізу проводили попередній підрахунок клітин у плазмі на гематологічному аналізаторі або мікроскопічним методом, і відповідно до отриманих результатів збагачену тромбоцитами плазму розводили бідною тромбоцитами плазмою (від того ж пацієнта) так, щоб підсумкова кількість тромбоцитів в суміші становила  $200\text{--}300 \times 10^9/\text{л}$ . Як активатор агрегації використовували розчин АДФ з концентрацією 5,0 мкМ. Для приготування робочого розчину 4,7 мг АДФ додавали до 20 мл фізіологічного розчину, потім 1 мл отриманого розчину додавали до 9 мл фізіологічного розчину. Отримані результати вимірювали за відсотком світлопоглинання [36–38].

Дослідження показників рідкої крові (0,2 мл) проводили з використанням гематологічного автоматичного аналізатора Abacus 5 (Diatron, Угорщина). Досліджувались наступні показники: кількість лейкоцитів, лимфоцитів, моноцитів і тромбоцитів. При надходженні всі пацієнти пред'являли скарги на виражену слабкість, підвищену втому, серцебиття, підвищення температури тіла від 37,2 до 38,3 °C. Рівень ураження легень — до 45 %. Скарги на відсутність відчуття запаху й смаку мали 53,2 % пацієнтів, на кашель — 51,6 %, задишку — 45,1 %, діарею і біль у животі — у середньому 25,8 %. Пацієнти також відзначали коливання артеріального тиску, особливо ті, у яких є супутня артеріальна гіпертензія. Коливання відзначались, незважаючи на постійний прийом специфічної терапії (блокатори  $\text{Ca}^{2+}$ -каналів, інгібітори АПФ, сартани, бета-адреноблокатори). Після лікування в групі пацієнтів, які приймали тіотриазолін, зникли скарги на серцебиття, артеріальний тиск стабілізувався (без додаткової корекції гіпотензивними препаратами), зникли слабкість і підвищена втома. Сатурація в 40 (95,2 %) пацієнтів основної групи підвищилась до 98–99 %. У контрольній групі в 9 (45 %) з 20 пацієнтів сатурація була на рівні 98 %.

Проведеними біохімічними й коагулометричними дослідженнями було встановлено, що у хворих з постковідним синдромом на тлі базисної терапії (антибіотики, антикоагулянти, ацетилсаліцилова кислота) порівняно з відносно здоровими пацієнтами спостерігалась підвищена концентрація С-реактивного білка й феритину на тлі зниженого МНВ і зниженої концентрації eNOS у плазмі крові. Однак у цій групі спостерігалось вірогідне зниження С-реактивного білка порівняно з даними до початку лікування. При дослідженні вмісту D-димеру не було встановлено статистично вірогідних змін (референтні значення до 285 DDU).

**Апоптоз** — це генетично обумовлений процес фізіологічної загибелі клітин.  
**Некроз** — це патологічний процес, що виражається в місцевій загибелі тканини у живому організмі внаслідок будь-якого екзо- або ендогенного її пошкодження.

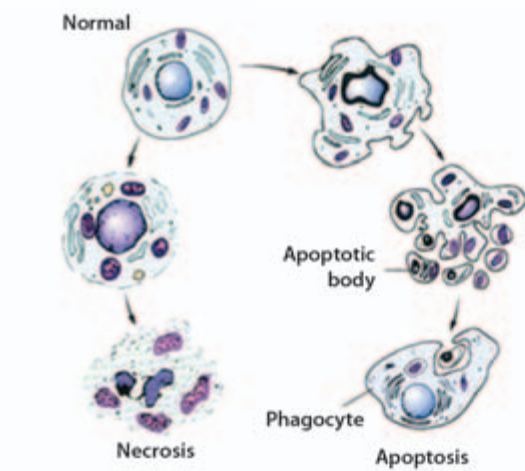


Рисунок 4. Вплив тіотриазоліну на загибель клітин

Введення в базисну терапію тіотриазоліну (протягом 1 місяця) приводило до нормалізації МНВ (вірогідне підвищення щодо показників пацієнтів при надходженні на 97,2 % і щодо групи базисної терапії — на 50 %) і підвищення вмісту eNOS (вірогідне підвищення щодо показників пацієнтів при надходженні в середньому на 134,3 % і щодо групи базисної терапії — на 73,8 %), зниження D-димеру (вірогідне зниження щодо групи пацієнтів при надходженні на 32,3 % і щодо групи базисної терапії — на 16,1 %). Міжнародне нормалізоване відношення — це одне з досліджень на протромбін. За його допомогою визначається стан системи згортання крові в пацієнта. Даний білок є попередником тромбіну — білка, що стимулює формування тромбу. Зниження вмісту eNOS є ознакою дисфункції ендотелію. D-димер є найбільш специфічним маркером деградації фібринових згустків будь-якої локалізації, простіше кажучи, маркером інтенсивності й характеру процесів тромбоутворення. Збільшення концентрації D-димеру чітко й однозначно свідчить про активацію фібринолізу, чому, у свою чергу, обов'язково передують надмірне утворення нерозчинного фібрину, тобто тромбу. Введення в базисну терапію тіотриазоліну приводило до зниження феритину (вірогідне зниження щодо показників пацієнтів при надходженні на 19,7 % і щодо групи базисної терапії — на 5,9 %). Показники С-реактивного білка статистично не відрізнялись від аналогічних значень контрольної групи хворих.

При визначенні агрегаційної активності тромбоцитів було встановлено, що у хворих з постковідним синдромом на тлі базисної терапії порівняно зі здоровими пацієнтами спостерігалось підвищення агрегаційної активності тромбоцитів. Відсоток світлопоглинання становив в середньому 99,4 % проти 60 % у відносно здорових пацієнтів. Паралельно спостерігалось підвищення швидкості на 30-й секунді при збереженні нормальної

кількості тромбоцитів —  $(380 \pm 54,8) \times 10^9/\text{л}$ . Показники відносно здорових пацієнтів не відрізнялись від референтних значень (агрегація тромбоцитів — 50–80 %; швидкість на 30-й секунді — 58–114 %; кількість тромбоцитів —  $260\text{--}600 \times 10^9/\text{л}$ ). Введення в базисну терапію тіотриазоліну (протягом 1 місяця) приводило до зменшення агрегаційної активності тромбоцитів на 32 % і швидкості агрегації на 30-й секунді — на 54 %. Варто зазначити, що показники пацієнтів цієї групи знижувались щодо показників відносно здорових пацієнтів.

Нами отримано дані стосовно захисної дії тіотриазоліну щодо ендотелію судин, що має велике значення при COVID-19, тому що при даній патології неминуче розвивається ендотеліальна дисфункція. Відзначено, що формування ендотеліальної дисфункції при COVID-19 більш швидко відбувається в літніх пацієнтів, які приймають інгібітори АПФ. Ендотеліальна дисфункція є предиктором таких грізних захворювань, як інсульту й інфаркту міокарда. Загальновідомо, що NO є нестабільним, короткоживучим радикалом і для його стабілізації і подальшого транспортування передбачені такі механізми, як взаємодія з тиолвмісними низькомолекулярними сполуками (глутатіон, цистеїн, метіонін) і відтворення стійких S-нітрозольних комплексів. В умовах дефіциту тиольних сполук при COVID-19 порушується транспорт NO, тому що він піддається атаці таких АФК, як супероксидрадикал і гідроксилрадикал з перетворенням у цитотоксичний продукт — пероксинітрил [23, 36]. При цьому спостерігається посилення формування дисфункції ендотелію. У звітах з доклінічного вивчення тіотриазоліну й у дисертаційних дослідженнях показано, що тіотриазолін підвищує біодоступність NO, підвищуючи рівень SH-сполук, а також самостійно утворюючи нітрозотіольні комплекси з NO. Усе це захищає NO від взаємодії з активними формами

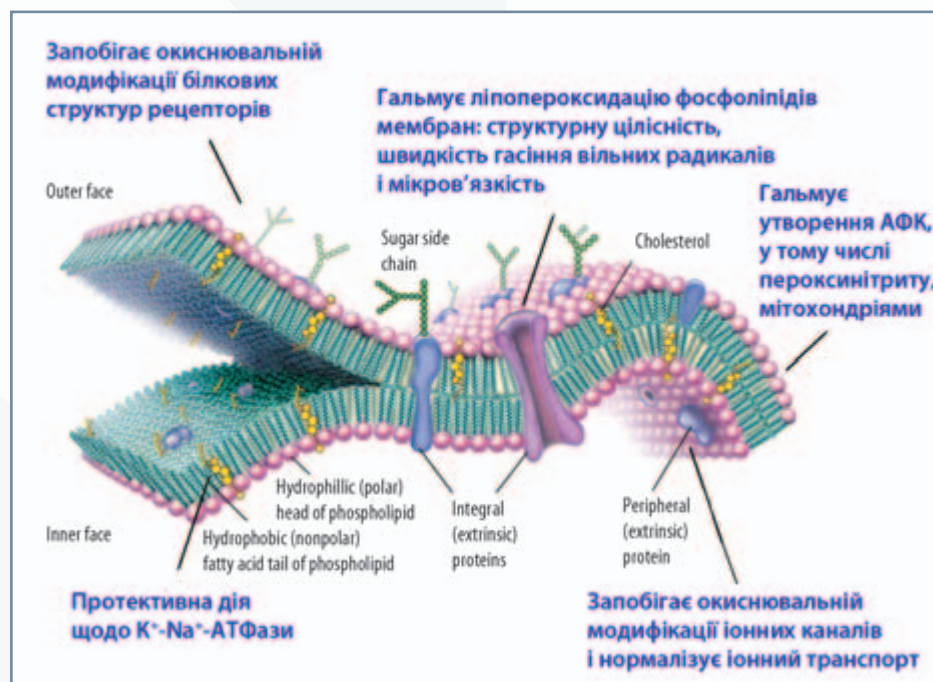


Рисунок 5. Механізм мембраностабілізуючої дії тіотриазоліну (далмаксину)

кисню і його перетворення в цитотоксичний і прозапальний пероксинітрил. Тіотриазолін підвищує щільність ендотеліоцитів, щільність проліферуючих ендотеліоцитів, підвищує експресію VEGF і eNOS. У клінічних дослідженнях показано, що комбінування тіотриазоліну й аргініну приводить до значного посилення ендотеліопротективної дії і дає протективний ефект відносно синтезу й транспорту NO, його біодоступності [37]. Також відомо, що тіотриазолін гальмує пошкодження ендотелію в зоні альтерації та індукує розвиток реакції адаптації, зокрема перетворення плазмінотому на плазміні з подальшим посиленням фібринолізу, що забезпечує лізис тромбів і нормалізацію кровообігу в зоні запалення. Тіотриазолін, знижуючи АФК-залежне пошкодження ендотелію в зоні альтерації, опосередковано зменшує трансформацію простагландину G2 у тромбоксан A2 під впливом тромбоксансинтетази тромбоцитів [23].

Також були отримані дані щодо антикоагулянтної дії тіотриазоліну. Відомо, що COVID-19 призводить до ускладнень і порушує згортання крові й тромбоутворення. Тіотриазолін виявляє антикоагулянтні й антиагрегантні властивості. Цей факт має підтвердження. Отримано численні дані, що при ішемії міокарда тіотриазолін у тромбоцитах значно підвищує активність глутатіонпероксидази, знижує накопичення продуктів окисної модифікації ліпідів, що, імовірно, приводить до зменшення в крові рівня тромбоксанів, які беруть участь у тромбоутворенні. Не виключається вплив тіотриазоліну на АФК-залежні механізми експресії тканинного плазмінотому.

Одним з важливих компонентів постковідного синдрому є розвиток несприятливих побічних ефектів лікарських засобів, що застосовуються для лікування коронавірусної хвороби, а саме порушення гепатобіліарної системи та захисної функції печінки. У пацієнтів спостерігалось підвищення печінкових ферментів у плазмі крові, підвищення вмісту білірубину. У 54 хворих з 57 при госпіталізації реєстрували астеновегетативний, холестатичний, больовий синдром в епігастрії і правому підребер'ї.

Введення в базисну терапію тіотриазоліну у вигляді таблеток (по 200 мг двічі на добу) або супозиторіїв (по 0,2 г двічі на добу) протягом 30 днів приводило до зменшення прояву цитолітичного синдрому, що проявлялось у зниженні АЛТ і АСТ на 56,4 і 67,1 % порівняно з показниками хворих при надходженні та на 48,5 і 61,0 % відповідно порівняно з групою хворих, які отримували базисну терапію. Важливо зазначити, що в групі хворих, які отримували базисну терапію, значення АСТ залишилися підвищеними. Крім того, нормалізувалась білоксинтезуюча функція печінки, про що свідчила нормалізація показника тимолової проби на відміну від групи хворих, які отримували базисну терапію; також відбувалось зменшення загального білірубину плазми крові й рівня ГГТ. У 40 хворих із 42 (95,2 %), які отримували курсом тіотриазолін, відзначалась позитивна динаміка, а саме зменшення астеновегетативного, холестатичного, больового синдрому в епігастрії та правому підребер'ї. У групі, що отримувала базову терапію, позитивна динаміка спостерігалась тільки в 9 хворих із 20 (45 %).

Згідно з результатами раніше проведених досліджень, механізм гепатопротективної дії тіотриазоліну полягає в його антиоксидантній, мембранопротективній і мітопротективній активності. Тіотриазолін здатний захищати ензими пентозофосфатного шунта, циклу трикарбонових кислот у гепатоцитах від їх окисного пошкодження, що забезпечує достатньо високий рівень енергетичних і пластичних процесів печінкової тканини [37]. Крім того, за рахунок наявності в молекулярній будові тіотриазоліну вільних SH-груп він здатний зв'язувати й інактивувати цитотоксичні деривати окисного стресу й метаболіти ксенобіотиків [36]. Тіотриазолін захищає мембрани мітохондрій печінки при токсичному гепатиті. Цей ефект підтверджується збереженням мембранного потенціалу мітохондрій і функціональним збереженням циклопорин-А-залежної мітохондріальної пори. Мембраностабілізуюча активність тіотриазоліну реалізується за рахунок гальмування процесів перекисного окиснення ліпідів у мембранах ендоплазматичного ретикулуму печінки (зниження утворення МДА, гальмування біохемілюмінесценції) при токсичному ураженні печінки. Мембранопротективна активність тіотриазоліну про-



являється також у здатності нормалізувати низку фізико-хімічних параметрів структури мембран (флуоресценція 1,8-аніліно-8-сульфонату амонію, що демонструє цілісність мембран, власна білкова флуоресценція, константа Штерна — Фольмера (швидкість гасіння вільних радикалів), мікров'язкість) [23, 25, 37].

Отримані клініко-біохімічні результати демонструють гепатопротективну дію тіотриазоліну. А з огляду на низку серйозних побічних ефектів базових засобів (антибіотиків, противірусних засобів, антиагрегантів, нестероїдних протизапальних засобів), спрямованих на порушення тонких ланок метаболізму кардіоцитів, ендотеліоцитів, гепатоцитів тощо, введення тіотриазоліну в комплексну терапію постковідного синдрому може підвищити безпечність пропонованого медикаментозного лікування.

Крім того, було досліджено вплив тіотриазоліну на вміст IFN- $\gamma$ , IL-4, IL-2 і IL-17 у плазмі крові хворих на постковідний синдром. Група хворих, які отримували тіотриазолін, мали статистично вірогідно вищий рівень IFN- $\gamma$  — в 1,72 раза порівняно з групою хворих при надходженні та в 1,62 раза — порівняно з групою хворих, які отримували базисну терапію. Широко відомо, що IFN- $\gamma$  є активатором моноцитарних клітин і стимулює експресію Мас-1, підсилює ендотеліоцитоз і фагоцитоз моноцитами, активує макрофаги. Крім того, IFN- $\gamma$  стимулює диференціювання Т- і В-лімфоцитів, підсилює проліферацію активованих В-клітин і взаємодіє із IL-2, що підсилює синтез легких ланцюгів імуноглобулінів. Важливо, що IFN- $\gamma$  активує нейтрофіли, НК-клітини й ендотеліальні клітини судин і знижує ризики формування дисфункції ендотелію.

Також було встановлено, що в пацієнтів з постковідним синдромом при надходженні в стаціонар була зареєстрована підвищена концентрація IL-4, IL-2 і IL-17 у 8,3; 9,4 раза і на 100 % відповідно порівняно з відносно здоровими людьми, що вказує на продовження запального процесу після гострого періоду SARS-CoV-2. Низкою досліджень встановлено, що системне гіперзапалення, пов'язане з уродженням імунітетом (провокується зв'язуванням спайкового білка SARS-CoV-2 (S1) з експресуючими АПО-2 клітинами), нейросудинною ендотеліальною дисфункцією, ушкодженням гематоенцефалічного бар'єра й активацією вродженого імунітету ЦНС, потенційно спричиняє розвиток ускладнень ЦНС, пов'язаних із SARS-CoV-2. Подальше ушкодження ендотелію периферичних судин через прямий ушкоджувальний вплив вірусної інфекції на ендотелій зумовлює ендотеліт і пригнічення ендотеліальної NOS.

Цитокіни, що виділяються при периферичному запаленні, можуть збільшувати проникність ГЕБ, забезпечуючи шлях вірусу до проникнення в мозок. Потрапляючи до ЦНС, SARS-CoV-2 може інфікувати астроцити й мікроглію, активуючи каскад нейрозапалення й нейродегенерації за рахунок

вивільнення фактора некрозу пухлини, цитокінів та інших медіаторів запалення. Прозапальні інтерлейкіни й TNF- $\alpha$  можуть призводити до апоптозу лімфоцитів. Активація цитокінів також може бути пов'язана з атрофією лімфоїдних органів, у тому числі селезінки, що також знижує кількість циркулюючих лімфоцитів. Нарешті, лактат-ацидоз, який є вираженим у пацієнтів у ранній постковідний період, також може інгібувати проліферацію лімфоцитів. Великомасштабні дослідження показали, що підвищені циркулюючі рівні IL-2, IL-4 і IL-17 є потенційними факторами ризику тяжкості й високої смертності при COVID-19. Більше того, сироваткові рівні IL-2, IL-4 і IL-17 були вищими в пацієнтів з тяжкою формою COVID-19 порівняно з пацієнтами з нетяжкою формою. На тлі базисної терапії з додаванням до неї тіотриазоліну концентрація IL-4, IL-2 і IL-17 знижувалася відповідно на 60, 56 і 62 % порівняно з показниками при надходженні. Причому в пацієнтів на тлі призначення тіотриазоліну показники всіх інтерлейкінів статистично вірогідно перевищували показники групи пацієнтів, яким було призначено базисну терапію. Відомо, що прогресування COVID-19 до ускладненого захворювання може бути наслідком надмірної, нерегульованої імунної відповіді хазяїна й аутоімунного ушкодження. Попередні дослідження показують, що інгібування цитокінового шляху на рівні IL-4 за допомогою лікарських засобів може бути ефективним способом керування даною дисрегуляцією. Інгібування IL-17 є важливим стратегічним аспектом запобігання респіраторному дистрес-синдрому при COVID-19. Також повідомлялося, що підвищення IL-17 призводить до більш тяжкого постковідного міокардиту. Це говорить про те, що потенційна анти-IL-17 терапія може відігравати роль у зниженні захворюваності й смертності, що пов'язані з міокардитом, спричиненим вірусом COVID-19.

У хворих з постковідним синдромом при надходженні спостерігалися лейкопенія і лімфопенія. У постковідний період виявляються клінічні прояви захворювання — виражене системне підвищення прозапальних цитокінів, лейкопенія і лімфопенія. При надходженні в переважній більшості пацієнтів спостерігалася лімфоцитопенія (83,2 %), тоді як у 36,2 % виявлено тромбоцитопенію, а в 33,7 % — лейкопенію. У разі тяжкого перебігу захворювання ці порушення були більш вираженими порівняно з помірним перебігом захворювання (96,1 % проти 80,4 % — лімфоцитопенія; 57,7 % проти 31,6 % — тромбоцитопенія і 61,1 % проти 28,1 % — лейкопенія). Показано, що лімфоцити експресують на своїй поверхні АПО-2, тому SARS-CoV-2 може безпосередньо інфікувати ці клітини і, зрештою, призводити до їх лізису. Лімфоцитопенія також може бути пов'язана з атрофією лімфоїдних органів, у тому числі селезінки, що також знижує кількість циркулюючих лімфоцитів. Базисна терапія з включенням до неї тіотриазоліну приводила до нормалізації досліджуваних

показників. Отримані результати не суперечать раніше проведеним доклінічним дослідженням, якими показано, що тіотриазолін знижує вміст циркулюючих імунних та імуномодуючих комплексів, обмежує викид ними медіаторів запалення, знижує експресію прозапального цитокіну IL-1b, стабілізує мембрани, підвищує рівень інтерферону. Тіотриазолін стимулює проліферацію лімфоцитів, синтез імуноглобулінів, посилює активність Т-лімфоцитів. Також тіотриазолін гальмує АФК-залежні шляхи синтезу прозапальних простагландинів і прозапальних цитокінів.

Отже, введення в комплексну базисну терапію постковідного синдрому препарату тіотриазолін у вигляді таблеток (по 200 мг двічі на день) або супозиторіїв далмаксін (0,2 г двічі на день) протягом 30 днів приводило до вірогідного посилення базисної ендотеліопротективної та антикоагулянтної терапії, сприяло профілактиці тромбоемболії на тлі поліпшення стану міокарда й ендотелію судин, а також зменшувало порушення гепатобілярної системи, обумовлені як самим захворюванням, так і побічними реакціями базисної терапії.

## ВИСНОВКИ

1. Включення в базисну комплексну терапію постковідного синдрому препарату тіотриазолін у вигляді таблеток (по 200 мг двічі на день) або супозиторіїв далмаксін (супозиторій 0,2 г двічі на день) протягом 30 днів (33 пацієнти отримували таблетки, 9 — супозиторії) приводить до вірогідного підвищення ефективності базисної антикоагулянтної та антиагрегаційної терапії і сприяє профілактиці тромбоемболії. Використання лікарської форми супозиторіїв обумовлено тим, що можуть виникати певні незручності при дотриманні пацієнтами з багатьма супутніми захворюваннями схеми прийому таблетованих лікарських засобів. Для пацієнтів у тяжкому стані такий шлях введення буде більш зручним. При цьому слід зазначити, що різниця в ефективності засобу тіотриазолін у різних лікарських формах — таблетки і супозиторії — немає (попередніми дослідженнями було доведено високу гепатопротективну ефективність тіотриазоліну саме у вигляді такої лікарської форми, як супозиторії). Введення в базисну терапію тіотриазоліну приводить до зменшення агрегаційної активності тромбоцитів і швидкості агрегації до показників відносно здорових пацієнтів.

2. Застосування тіотриазоліну приводить до вірогідного підвищення експресії eNOS (вірогідне підвищення щодо групи пацієнтів при надходженні в середньому на 134,3 % і щодо групи базисної терапії — на 73,8 %), що свідчить про ендотеліопротективну активність досліджуваного препарату.

3. Тіотриазолін вірогідно знижує в крові хворих рівень D-димеру (вірогідне зниження щодо групи пацієнтів при надходженні на 32,3 % і щодо

групи базисної терапії — на 16,1 %) (біохімічний маркер тромбоемболії), а також нормалізує показники МНВ, що відображає стан згортальної системи крові. Тіотриазолін вірогідно зменшує агрегаційну активність тромбоцитів на 32 % і швидкість агрегації на 30-ту секунду — на 54 % (щодо показників відносно здорових пацієнтів). Усе це свідчить про виражені антиагрегантні й фібринолітичні ефекти тіотриазоліну, а також про його здатність знижувати ризики інфарктів та інсультів при постковідному синдромі.

4. Введення в базисну терапію хворих з постковідним синдромом тіотриазоліну у вигляді таблеток або супозиторіїв дає гепатопротективний ефект, що проявляється в зниженні АЛТ і АСТ на 56,4 і 67,1 % порівняно з показниками групи хворих при надходженні і на 48,5 і 61,0 % порівняно з групою хворих, які отримували базисну терапію; у нормалізації тимолової проби, ГГТ і значень загального білірубіну й зменшенні прояву цитолітичного синдрому. Важливо зазначити, що в групі хворих, які отримували базисну терапію, значення АСТ залишилися підвищеними. Також у пацієнтів основної групи нормалізувалася білоксинтезуюча функція печінки, про що свідчила нормалізація показника тимолової проби на відміну від групи хворих, які отримували базисну терапію.

5. У 40 хворих з 42 (95,2 %), які отримували курсом тіотриазолін, відмічалася позитивна динаміка, а саме зменшення астеновегетативного, холестатичного, більового синдрому в епігастрії і правому підребер'ї. У групі, яка отримувала базисну терапію, позитивна динаміка мала місце тільки в 9 хворих із 20 (45 %). З огляду на низку серйозних побічних ефектів базових засобів, спрямованих на порушення тонких ланок метаболізму кардіоцитів, ендотеліоцитів, гепатоцитів тощо, введення в комплексну терапію постковідного синдрому тіотриазоліну підвищує безпеку базової медикаментозної терапії.

6. Призначення тіотриазоліну привело до вірогідного поліпшення загальноклінічних показників у пацієнтів з постковідним синдромом — зникли скарги на серцебиття, артеріальний тиск стабілізувався (без додаткової корекції гіпотензивними препаратами), зникли слабкість і підвищена втома. Сатурація в 40 (95,2 %) пацієнтів основної групи підвищилася до 98–99 %. У контрольній групі рівень в 9 (45 %) з 20 пацієнтів сатурація була на рівні 98 %.

7. Призначення тіотриазоліну приводить до вірогідного поліпшення показників імунної системи в пацієнтів із постковідним синдромом — вірогідно підвищувався рівень інтерферону (в 1,62 раза порівняно з групою хворих, які отримували базисну терапію) і знижувалася концентрація IL-4, IL-2 і IL-17 на 60, 56 і 62 % відповідно порівняно з показниками хворих при надходженні. Також тіотриазолін приводив до нормалізації показників периферичної крові — зменшення лейкопенії та лімфопенії. ■

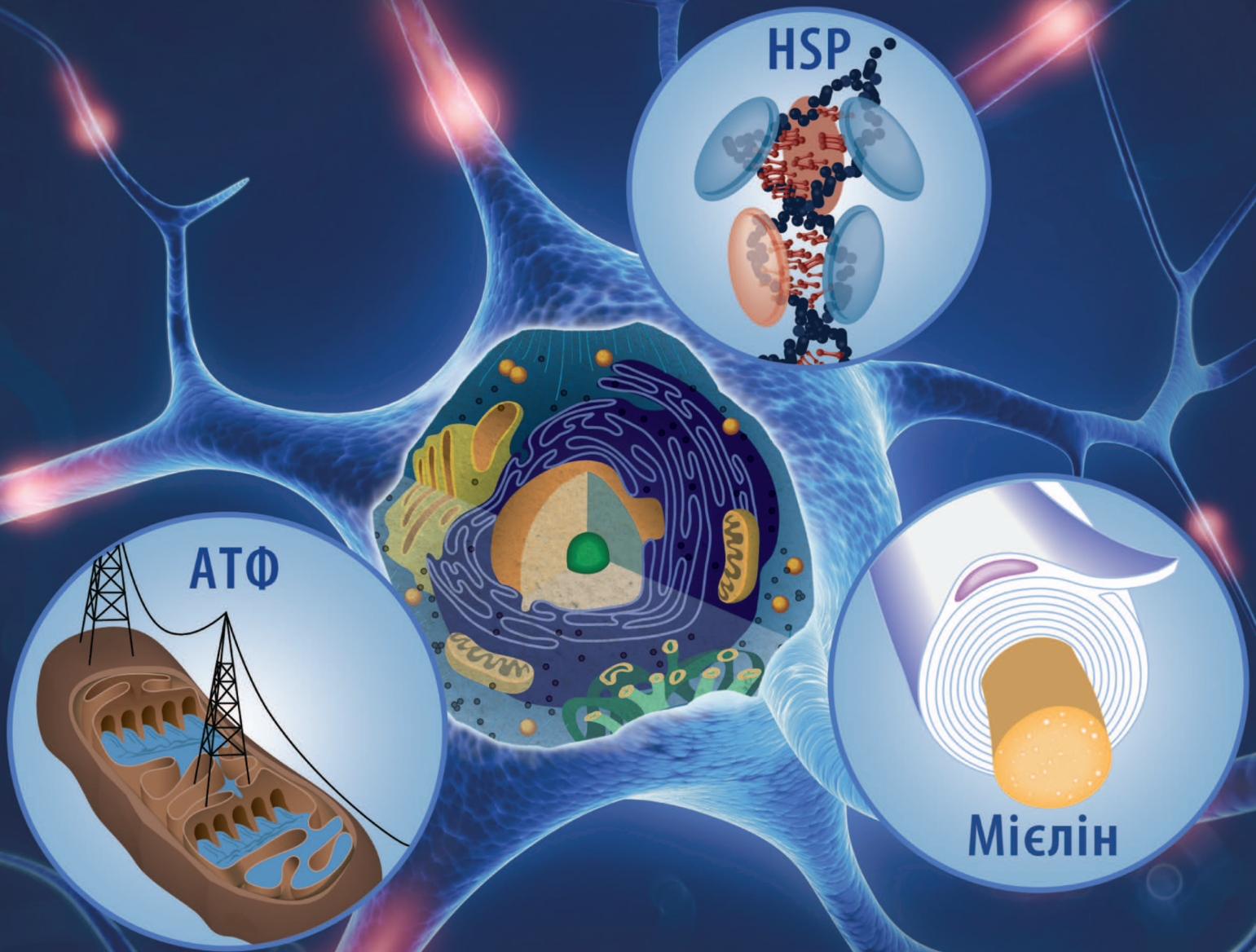
## СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Chary M.A., Barbuto A.F., Izadmeh S., Hayes B.D., Burns M.M. COVID-19: Therapeutics and Their Toxicities. *J. Med. Toxicol.* 2020. Vol. 16(3). 284–294. Published online 2020 Apr 30. doi: 10.1007/s13181-020-00777-5.
2. Fan E., Beitter J.R., Brochard L., Calfee C.S., Ferguson N.D., Slutsky A.S., Brodie D. COVID-19-associated acute respiratory distress syndrome: is a different approach to management warranted? *Lancet Respir. Med.* 2020 Aug. 8(8). 816–821. doi: 10.1016/S2213-2600(20)30304-0.
3. Wilson J.G., Simpson L.J., Ferreira A.M., Rustagi A., Roque J., Asuni A. et al. Cytokine profile in plasma of severe COVID-19 does not differ from ARDS and sepsis. *JCI Insight.* 2020 Sep 3. 5(17). e140289. doi: 10.1172/jci.insight.140289. PMID: 32706339; PMCID: PMC7526438.
4. Zhao Z., Xie J., Yin M. et al. Clinical and Laboratory Profiles of 75 Hospitalized Patients with Novel Coronavirus Disease 2019 in Hefei, China. *MedRxiv.* 2020. https://doi.org/10.1101/2020.03.01.20029785.
5. Barnes B.J., Adrover J.M., Baxter-Stoltzfus A. et al. Targeting potential drivers of COVID-19: Neutrophil extracellular traps. *J. Exp. Med.* 2020. Vol. 217. № 6. Art. ID e20200652.
6. Smeitink J., Jiang X., Pecheritsyna S. et al. Hypothesis: mPGES-1-derived Prostaglandin E2, a so far missing link in COVID-19 pathophysiology? *Preprints.* 2020. 2020040180.
7. Conti P., Ronconi G., Caroffo A., Gallenga C.E., Ross R., Frydas I., Kritas S.K. Induction of pro-inflammatory cytokines (IL-1 and IL-6) and lung inflammation by Coronavirus-19 (COVI-19 or SARS-CoV-2): anti-inflammatory strategies. *J. Biol. Regul. Homeost. Agents.* 2020 March-April. 34(2). 327–331. doi: 10.23812/CONTI-E. PMID: 32171193.
8. Landi L., Ravaglia C., Russo E. et al. Blockage of interleukin-1 $\beta$  with canakinumab in patients with Covid-19. *Sci Rep.* 2020. 10. 21775. https://doi.org/10.1038/s41598-020-78492-y.
9. Guan S.P., Seet R.C.S., Kennedy B.K. Does eNOS derived nitric oxide protect the young from severe COVID-19 complications? *Ageing Res. Rev.* 2020. 64. 101201. doi: 10.1016/j.arr.2020.101201.
10. Green S.J. Covid-19 accelerates endothelial dysfunction and nitric oxide deficiency. *Microbes Infect.* 2020. 22(4–5). 149–150. doi: 10.1016/j.micinf.2020.05.006.
11. Varga Z., Flammer A.J., Steiger P. et al. Endothelial cell infection and endothelitis in COVID-19. *Lancet.* 2020. pii: S0140-6736(20)30937-5. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30937-5.
12. Lapenna D. Antioxidant therapy in COVID-19: The crucial role of early treatment and antioxidant typology. *Clinical Infectious Diseases.* 2021. ciab055. https://doi.org/10.1093/cid/ciab055.
13. Fratta Pasini A.M., Stranieri C., Cominacini L., Mozzi C. Potential Role of Antioxidant and Anti-Inflammatory Therapies to Prevent Severe SARS-CoV-2 Complications. *Antioxidants (Basel).* 2021. 10(2). 272. Published 2021 Feb 10. doi: 10.3390/antiox10020272.
14. Impact of Thiol-Disulfide Balance on the Binding of Covid-19 Spike Protein with Angiotensin-Converting Enzyme 2 Receptor Sanchita Hati and Sudeep Bhattacharyya *ACS Omega.* 2020. 5(26). 16292–16298. DOI: 10.1021/acsomega.0c02125.
15. Miller B., Silverstein A., Flores M. et al. Host mitochondrial transcriptome response to SARS-CoV-2 in multiple cell models and clinical samples. *Sci Rep.* 2021. 11. 3. https://doi.org/10.1038/s41598-020-79552-z.
16. Chernyak B.V., Popova E.N., Prikhodko A.S., Grebenchikov O.A., Zinovkina L.A., Zinovkin R.A. COVID-19 and Oxidative Stress. *Biochemistry.* 2020. 85(12). 1543–1553. Published online 2020 Dec 28. doi: 10.1134/S0006279720120068.
17. Velavan T.P., Meyer C.G. Mild versus severe COVID-19: Laboratory markers. *Int. J. Infect. Dis.* 2020 Jun. 95. 304–307. Published online 2020 Apr 25. doi: 10.1016/j.ijid.2020.04.061.
18. Smith M., Smith J.C. Repurposing Therapeutics for COVID-19: Supercomputer-Based Docking to the SARS-CoV-2 Viral Spike Protein and Viral Spike Protein-Human ACE2 Interface. *ChemRxiv.* 2020. Preprint.
19. Iqbal A., Iqbal M.K., Hoda F., Najmi A.K., Haque S.E. COVID-19 and cardiovascular complications: an update from the underlying mechanism to consequences and possible clinical intervention. *Expert Rev. Anti Infect. Ther.* 2021. 1–10. Published online 2021 Mar 5. doi: 10.1080/14787210.2021.1893692.
20. Suhail S., Zajac J., Fossum C. et al. Role of Oxidative Stress on SARS-CoV (SARS) and SARS-CoV-2 (COVID-19) Infection: A Review. *Protein J.* 2020. 39. 644–656. https://doi.org/10.1007/s10930-020-09935-8.
21. Tyagi S.C., Singh M. Multi-organ damage by COVID-19: congestive (cardio-pulmonary) heart failure, and blood-heart barrier leakage. *Mol. Cell. Biochem.* 2021 Jan 22. 1–5. doi: 10.1007/s11010-021-04054-z [Epub ahead of print].
22. Yeshun Wu, Xiaolin Xu, Zijun Chen, Jiahao Duan, Kenji Hashimoto, Ling Yang, Cunming Liu, Chun Yang. Nervous system involvement after infection with COVID-19 and other coronaviruses. *Brain Behav. Immun.* 2020 Jul. 87. 18–22. Published online 2020 Mar 30. doi: 10.1016/j.bbi.2020.03.031.
23. Беленічев І.Ф., Бухтиярова Н.В., Черний В.И., Павлов С.В., Колесник Ю.М., Абрамов А.А. Рациональная нейропротекция. Донець: Издатель Заславский А.Ю., 2009. 262 с.
24. Беленічев І.Ф., Безруков В.В., Купраш Л.П., Горчанова Н.О., Назарна О.О., Гриненко Ю.О. та ін. Фармакотерапія в геріатричній клініці. Дніпро: Журфонд, 2020. 166 с.
25. Беленічев І.Ф., Мазур І.А., Волошин Н.А., Визур В.А. Метаболічні кардіопротектори: фармакологічні властивості та застосування в клінічній практиці: Метод. рек. Запоріжжя. — Київ: МОЗ України, 2007. 177 с.
26. Мазур І.А., Ченман І.С., Беленічев І.Ф., Горчанова Н.А., Волошин Н.А., Кучеренко Л.И. Метаболічні протектори. Запоріжжя. Запоріжський медичний журнал. 2019. Т. 21. № 1. С. 119–128.
27. Беленічев І.Ф., Визур В.А., Мамчур В.И. Место тиотриазолина в галерее современных метаболітопротекторных препаратов. Запоріжжя. Запоріжський медичний журнал. 2019. Т. 21. № 1. С. 119–128.
28. Мазур І.А., Волошин Н.А., Кучеренко Л.И., Беленічев І.Ф., Визур В.А. Тиотриазолін, тїодарон в ліченні серцево-судинної патології. Запоріжжя: Печатний Мир, 2011. 305 с.
29. Беленічев І.Ф., Назарна Е.А., Горбачева С.В., Горчанова Н.А., Бухтиярова Н.В. Тиол-дисульфідна система: роль в ендозенній цито- і органопротекції, пути фармакологічної модуляції. Київ: Юстон, 2020. 232 с.
30. Беленічев І.Ф., Резниченко Ю.Г., Резниченко Н.Ю., Руженко О.І. Перинатальні ураження нервової системи. Запоріжжя: Просвіта, 2020. 364 с.
31. Barker-Davies R., O'Sullivan O., Senaratne K. et al. The Stanford Hall consensus statement for post-COVID-19 rehabilitation. *Br. J. Sports Med.* 2020. 54. 949–959.
32. Hasichaolu Z.X., Li X. et al. Circulating cytokines and lymphocyte subsets in patients who have recovered from COVID-19. *Biomed. Res. Int.* 2020 Nov 26. 2020. 7570981.
33. Zhang W., Zhao Y., Zhang F. The use of anti-inflammatory drugs in the treatment of people with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19): the perspectives of clinical immunologists from China. *Clinical Immunology.* 2020. 214. 108393
34. Hu H., Pan H., Li R., He K., Zhang H., Liu L. Increased Circulating Cytokines Have a Role in COVID-19 Severity and Death With a More Pronounced Effect in Males: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front. Pharmacol.* 2022. 13. 802228. doi: 10.3389/fphar.2022.802228
35. Pacha O., Sallman M.A., Evans S.E. COVID-19: a case for inhibiting IL-17? *Nat. Rev. Immunol.* 2020 Jun. 20(6). 345–346. doi: 10.1038/s41577-020-0328-z. PMID: 32355880; PMCID: PMC7194244.
36. Belenichev I., Kucherenko L., Pavlov S., Bukhtiyarova N., Popazova O., Derevianko N., Nimenko G. Therapy of post-COVID-19 syndrome: improving the efficiency and safety of basic metabolic drug treatment with tiazotic acid (thiotriazoline). *Pharmacia.* 2022. 69(2). 509–516. https://doi.org/10.3897/pharmacia.69.e82596.
37. Інформаційний лист «Підвищення ефективності комплексного лікування хворих з постковідним синдромом». Київ, 2021.
38. Інформаційний лист «Оптимізація імунореабілітації при коронавірусній інфекції COVID-19». Київ, 2022. ■



# Цереброкурин®

## Максимально повне відновлення



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



\* Знаменская Т.К. и др. Применение цереброкурина в комплексном лечении асфиксии у новорожденных. Медицина неотложных состояний. № 5. 2007.

\*\* Ihor Belenichev, Sokolik Elena (11. 2011) Nitrozone Stress and Neurological Disorders in Experimental Alcohol Intoxication and Their Pharmacological Correction by Neuropeptides. Inventi 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 Цереброкуруну: активних нейропептидів, отриманих з мозку ембріонів великої рогатої худоби. **Лікарська форма.** Розчин для ін'єкцій. **Фармакотерапевтична група.** Психостимулюючі та ноотропні засоби. Код АТХ N06В Х. **Фармакологічні властивості.** Пептидний модулятор Цереброкурун® впливає на вищу нервову діяльність шляхом активації енергопродуруючої та біосинтезуючої функції нервових клітин, підвищення активності синаптичного апарату нейронів. Цереброкурун® сприяє збільшенню діаметра мітохондрій, збільшенню їх площі в одиниці об'єму та відновленню мієлінових оболонок у нейронах мозку, мозаїчне руйнування яких відбувається при гіпоксичному ураженні нейронів. Препарат чинить ноотропну та вазоактивну дію, виявляє регулюючий вплив на біоелектричну активність мозку. Цереброкурун® покращує артеріальний та венозний церебральний кровообіг. Ноотропна, гіполіпідемічна, гелатопротекторна, анаболічна дія сприяє реституції порушених функцій центральної нервової системи, зумовлених як функціональними, так і органічними ураженнями головного мозку, нормалізації емоційно-мнестичних функцій, розширює діапазон адаптаційних реакцій, що сприяє фізичній, психічній та соціальній реабілітації хворих із нервовими та психічними захворюваннями. При спадково детермінованих і генетично зумовлених захворюваннях Цереброкурун® чинить стабілізуючий ноотропний ефект. **Показання. Захворювання, які характеризуються порушенням функцій центральної нервової системи,** зокрема різні форми нейроциркуляторної дистонії, хронічні ішемічні дисциркуляторні та посттравматичні енцефалопатії, залишкові явища гострого порушення мозкового кровообігу, після перенесених нейрохірургічних реконструктивних операцій на магістральних судинах голови; при хворобі Альцгеймера, синдромі Бінсвангера, при синдромі хронічної втоми та віковому слабомустві судинного генезу, деменції змішаних форм, інтелектуальних динамічних порушеннях, психоорганічному синдромі з інтелектуальною недостатністю; наслідках енцефаліту; хворобі Дауна, синдромах Ретта та Мартіна-Белла. **У педіатричній практиці** – при затримці психічного розвитку та мовлення, вродженій алалії та дислексії, наслідках інсульту з афазією, церебральному паралічі з психомовною затримкою (нетяжкого ступеня), апалічному (декортикаційному) синдромі – у підгострому періоді та при його наслідках без частих епілептичних нападів, наслідках енцефаліту або черепно-мозкової травми з розладами інтелектуальних функцій та стійких цефалгіях, млявих паралічах. У неонатальному періоді – при помірній та тяжкій асфіксії, наслідках тяжкої хронічної гіпоксії. **В офтальмологічній практиці** – синільна макулодистрофія (суха та волога форми), висока ускладнена короткозорість, стани після відшарування сітківки, часткова атрофія зорового нерва, посттравматична макулодистрофія, центральна серозна хоріоретиніопатія, непроліферативна діабетична ретиніопатія без вираженого набряку макулярної ділянки, глаукома з компенсованим внутрішньоочним тиском. **Противопоказання.** Підвищена індивідуальна чутливість до компонентів препарату, вагітність, період годування груддю. **Спосіб застосування та дози.** Внутрішньом'язово. Дорослим по 2 мл щоденно, мінімальний курс лікування – 10 ін'єкцій. Хворим з тяжкими органічними ураженнями головного мозку, хворобою Альцгеймера курс може бути збільшений до 40 ін'єкцій, повторні курси рекомендується проводити 2-3 рази на рік. У педіатричній 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; дітям віком 1-3 роки – по 1-2 мл через день, курс – 10 ін'єкцій; віком від 3 років – 2 мл через день, 10-20 ін'єкцій. Доцільні повторні курси (2-4) через 1-3 місяці. Новонародженим та дітям віком до 3 років лікування препаратом слід проводити в умовах стаціонару. В офтальмологічній практиці Цереброкурун® вводити внутрішньом'язово: по 2 мл щоденно або перші п'ять ін'єкцій внутрішньом'язово, потім 1 мл периферично, 1 мл внутрішньом'язово. Ін'єкції здійснювати щоденно, без перерви. 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 фахівців у сфері охорони здоров'я. Повна інформація міститься в інструкції для медичного застосування препарату.

[www.cerebrocurin.com.ua](http://www.cerebrocurin.com.ua)

IGP  
pharm





# КАРАЛЬНА ПСИХІАТРІЯ, АБО ДІАГНОЗ «ІНАКОДУМСТВО»: історія зловживань у психіатрії

*Майбутнє належить історії превентивній!*

*Слід наголосити, що запропонований контент має виключно ретроспективну спрямованість і в жодному разі не проводить паралель із сьогоденням.*

*Інформація, викладена в цій статі, є квінтесенцією багаторічного особистого спілкування зі свідками цих подій і поглибленого вивчення спогадів, які залишилися про ті непрості часи...*



СІДЕЛКОВСЬКИЙ О.Л., професор, д.юрид.н., к.м.н., лікар-невролог  
Клініка сучасної неврології «Аксімед», м. Київ, Україна

Іноді в житті трапляються незабутні зустрічі, які бурхливо річкою торкаються кожної частки твоєї душі. У такі хвилини ти відчуваєш хвилю почуттів, що зароджується в ділянці серця й теплотою розливається по всьому тілі.

Така емпатія можлива тільки при спілкуванні з добрими, мудрими й прозорливими людьми. А коли ця особистість ще й мученик свого часу і на її тілі й душі безліч невиліковних ран, що кровоточать уже понад п'ятдесят років, тебе не покидає відчуття незламності й віри в людство.

## Нотатки на полях

*Найстрашніші ті випадки зловживань в психіатрії, коли лікар діяв щиро, переконано, не сумніваючись у наявності серйозної психічної патології в цілком розсудливої людини.*

Формулу життя видатного нашого співвітчизника, психіатра, правозахисника, президента Асоціації психіатрів України, члена Королівського коледжу психіатрів Великої Британії, колишнього дисидента і політ'язня Семена Глузмана можна подати так:

*ідеалізм + совість + політичні тортури = мудрість і велич душі.*

Семен Фішелевич народився в сім'ї медиків, тому, мабуть ще в дитинстві спрацював генетичний механізм успадкування тих самих рідкісних і вкрай необхідних складових, які формують тонку і разом з тим багатогранну структуру душі й розуму, усі фібри яких налаштовані на боротьбу за здоров'я, а іноді й життя пацієнта.

Зрозуміло, що така організація інтелектуально-моральної сфери в окремо взятої людини має широкий універсальний механізм реагування на зовнішні подразники.

І така рефлексія не тільки стосується суто професійних обов'язків і щоденної побутової компетенції, але має, без сумніву, універсальний, безграничний соціальний резонанс дії.

70-ті роки минулого сторіччя. Що могло бути краще для Homo Sovieticus (тим більше порівняно з нинішнім часом)? Адже тоді можна було побачити зовнішні й багато в чому внутрішні ознаки щасливої людини.

Базовий соціальний захист більшої частки населення, достатнє фінансове благополуччя і впевненість у завтраш-



Семен Глузман, Віктор Некрасов і Рафаїл Нахманович, 1971 р.

ньому дні нівелювали безліч іритаційних складових періоду застою.

І тільки жменька людей, як сигнальні антени, уловлювали тривожні імпульси небезпеки суспільства і хворобливий характер усіх складових цього, на перший погляд, успішного «розвинутого соціалізму».

Ім'я цих альтруїстів, які віддали своє благополуччя, здоров'я і життя безкорисному служінню совісті й майбутньому, нам відомі.

## Нотатки на полях

*У 1954 році Міністерством охорони здоров'я СРСР було опубліковано інструкцію «Про порядок застосування примусового лікування та інших заходів медичного характеру щодо психічно хворих, які вчинили злочин».*

Серед них скромна, але і разом з тим велична постать Семена Фішелевича

Глузмана, ім'я якого вписане в історію безкінечної боротьби моральних принципів співіснування влади та її громадян. У радянській системі прав і обов'язків все було переплутане — і комуністична ідеологія, і любов до рідної країни, і соціалістичні зобов'язання, і робота «за того хлопця», і безліч інших «і».

І все було б нічого, якби цю ідилію любові не зіпсували інакодумці, ті, хто мав особливий, свій погляд на об'єктивну реальність.

Мабуть, тоді в лабіринтах людської совісті, десь в кулуарах кабінетної темряви, народилась жадливе явище — використання медицини в боротьбі з інакодумцями.

В арсеналі комуністичної доктрини контролю за «несогласними» в період розвиненого соціалізму було тільки два пояснення вільнодумству: зрада на користь західним країнам та Америці або недіагностоване психіатричне захворювання, яке підлягало негайному виявленню й стаціонарному лікуванню з використанням засобів і методів середньовічної медицини.

На жаль, суспільству така рецептура терапії була зрозуміла, а її результати підтримувала майже вся велика країна.

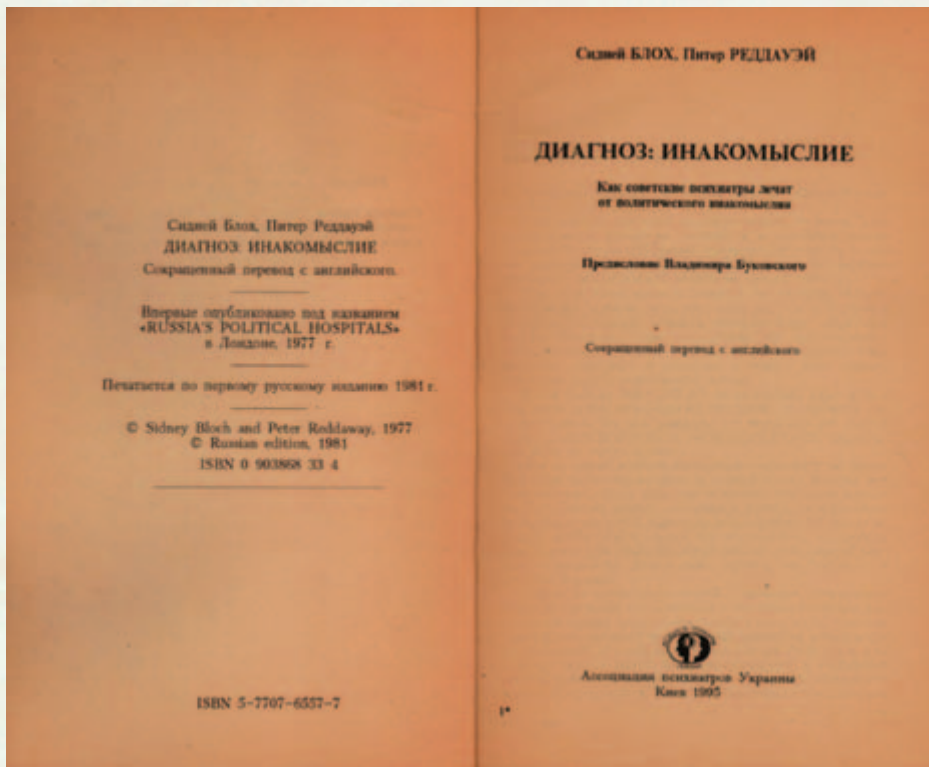
Був створений універсальний, майже бездоганний механізм придушення й контролю тих, хто мав інший погляд і краще розумів, «*что такое хорошо и что такое плохо*».

Психіатрія, як ніяка інша дисципліна, підпадала під всі критерії каральної медицини, де катом виступав лікар (а іноді і колега) тієї радянської системи охорони здоров'я.

## Нотатки на полях

*Зловживання психіатрією слід розрізняти за наявністю чи відсутністю прямого наміру в лікаря, що зловживає. Ті випадки переслідування правозахисників, які стали символом зловживання психіатрією в політичних цілях, зазвичай відбулися за свідомим наміром цинічних психіатрів, які виконували «замовлення».*

У цій спеціальності все зійшлося: відсутність чітких нозологічних границь і лапідарних критеріїв діагностики психіатричних захворювань, часта бездіяльність пацієнтів, яким уже була пришта бира з діагнозом, і, врешті-решт, особлива інтелігентність і вихованість фахівців цієї професії, яким незручно було відмовлятися від «вказівок згори».



Книга «Діагноз: інакодумство». Автори: Сідней Блох і Пітер Редауей





Родина Петра Григоренка

Підкреслимо, що вихованість і природна інтелігентність у цій науково-практичній галузі іноді перетинались з відвертою грубістю і неохайністю щодо пацієнтів як з боку лікарів, так і з боку обслуговуючого персоналу, наприклад санітарів.

Зрозуміло, що тільки одиниці «лікарів» погоджувались на співпрацю з системою, формуючи надійний загін для інквізиції.

Кожен такий добродій мав свій шлях зловживань. Хтось через нерозуміння причинно-наслідкових зв'язків, хтось навмисно, підтримуючи лінію партії, а хтось отримував із цього свої матеріально-довільні дивіденди. Але ми не прокурори обвинувачення, та й наротив цієї емоційної новели зовсім в іншому...

Нам, тим, хто не був свідком тих подій, дуже складно бути об'єктивними й неупередженими в трактуванні отриманих фактів, тому ми більшою мірою будемо покладатися на друковані праці безпосередніх учасників і жертв каральної психіатрії.

#### Нотатки на полях

*Різноманітність радянських психіатричних шкіл і напрямів (ленінградська, київська, харківська тощо) за дуже короткий час змінилася однією жорсткою одноманітністю московської монополії на знання — школою академіка Сніжневського.*

Відомі дослідники протиправних методів боротьби з інакодумцями в Радянському Союзі Сідней Блох і Пітер Реддауей у своїй книзі «Діагноз: інакодумство» зазначають: «Яка все ж таки дійсна роль психіатра, де починається і де закінчується його робота? Навколо цих питань — як у світі психіатрії, так і поза ним — безперервно йдуть запеклі сварки.

Незалежно від результатів цієї дискусії розвиток психіатрії останніх років демонструє, що психіатри вийшли далеко за межі лікарні, яка була місцем їх роботи. У наш час їхня діяльність поширюється на армію, школи, університети, дитячі консультації, судові зали, тюрми та безліч інших громадських закладів».

Колишній президент Американської психіатричної асоціації доктор Евадл Буссе писав, що психіатру належить скоротити своє поле діяльності потребами хворого: «...Психіатрія не повинна слугувати гарматою оновлення суспільства, вирішення економічних проблем або створення нових людських цінностей. Вона мусить орієнтуватися на хворого, її функція — полегшувати страждання та допомагати людям досягати задовільного рівня адаптації».

Відомо, що складність морфологічного підтвердження більшості душевних хвороб полягає в неможливості ідентифікації патологічного субстрату захворювання, а діагностичний алгоритм зазвичай базується на клінічному спостереженні й аналітичній роботі психіатра.

Значимо, що вже із середини минулого сторіччя почали формуватися нові погляди на роль психіатрії в суспільстві та виняткову місію психіатра як посередника в регулюванні соціально-політичної рівноваги в бурхливому житті держави.

Як тільки не називали психіатрів — і «соціальними інженерами», і «контролерами поведінки», але всі ці ярлики були прямою ознакою формування нової ери — ери радикальної психіатрії.

Усіх працюючих у галузі психіатрії закликали взяти безпосередню участь у політичній боротьбі на благо суспільства, в удосконаленні й покращанні державного устрою.

Безумовно, ставлення лікаря до пацієнта має виключно особистий характер, їх взаємодія — це вектор досягнення терапевтичних завдань на тернистому шляху одужання. Інших інтересів і цілей у лікаря бути не може.

Але якщо він є часткою, наприклад, державної інституції: військової або медичної частини, в'язниці, закритого психіатричного відділення, він може стикатися з ситуацією, коли інтереси й цілі закладу не збігаються з інтересами хворого. Тоді перед психіатром постає питання: на якій стороні бути?

Найчастіше такі колізії виникають, коли лікар знаходиться в матеріальній або посадовій залежності від закладу, коли відмова від вказівки згори може призвести до серйозних наслідків. І таких прикладів було безліч.

Один з найвідоміших випадків застосування каральної психіатрії у вищих ешелонах влади стався на початку 60-х років минулого сторіччя, коли орденосний офіцер Радянської армії, генерал Петро Григоренко дійшов висновку про невідповідність радянської системи ідеалам лєнінізму.

#### Нотатки на полях

*Найбільш зручними діагностичними «масками» психіатричної інквізиції були супутньо-паранояльний розлад і млява шизофренія.*

7 вересня 1961 року він публічно виступив на партійній конференції із закликом до підсилення демократизації виборів і відродження лєнінських принципів управління. Майже відразу на вимогу присутніх делегатів конференції Петро Григоревич був позбавлений депутатського мандату «за політичну незрілість» і відсторонений від функціональних обов'язків.

Не припинивши свою антирадянську діяльність, Григоренко започаткував «Спілку боротьби за відродження лєнінізму» і в 1964 році був заарештований і розміщений у внутрішній в'язниці КДБ.

На першому допиті генерал відхилив пропозицію голови КДБ В. Семічасного покаятися та уникнути арешту й подальшого суду. Йому інкримінували «виго-

товлення рукописного тексту листівки антирадянського змісту». Петро Григоревич заявив, що вважає листівки не антирадянськими, а антиурядовими.

Незламна воля українця була неохитною, він був звинувачений за ст. 70 КК РРФСР і направлений на судово-психіатричну експертизу в інститут ім. В.П. Сербського.

19 квітня 1964 року судово-психіатрична експертиза визнала Григоренка неосудним з діагнозом «*паранояльний розвиток особистості, що виник в особистості з психопатичними рисами характеру*».

Інші члени «Спілки боротьби за відродження лєнінізму» були визнані «такими, що потрапили під вплив душевнохворого» і піддалися позасудовим переслідуванням.

Петра Григоревича виключили з партії, позбавили генеральського звання, бойових нагород і пенсії, а на довершення до всього етапували до спеціальної психіатричної лікарні на примусове лікування.

Через півроку, коли вахту керманіча країни прийняв Л.І. Брежнєв, Петра Григоревича звільнили, але не надовго...

7 травня 1969 року Петра Григоренка знову заарештували. На підставі діагнозу «*психічне захворювання у формі патологічного (паранояльного) розвитку особистості з наявністю ідей реформаторства*» його знову ізолювали в спеціальній психіатричній лікарні.

Лише через 5 років, під тиском міжнародної кампанії протестів, Петра Григоренка випустили.

Він став співзасновником Московської та Української Гельсінських груп, забезпечував зв'язок українських правозахисників із Заходом. Виступав на захист євреїв, месхів, вірмен, німців Поволжя, чеченців та інших пригноблених націй СРСР.



С.Ф. Глузман і О.Л. Сіделковський обговорюють складні й незручні питання психіатрії сьогодення

#### Нотатки на полях

*У 1892 році Верніке ввів у психіатрію поняття «надіцинна ідея», у 1924 році Ціен описав стани «метафізичної (філософської) інтоксикації», у 1962 році Ірль ініціював дефініцію «інтуїтивне почуття шизофренії», але ніхто з них не припускав, що пізніше їх іменами буде освячене полювання на інакодумців в умовах тоталітарного ладу!*

Підкреслимо, що зловживання в психіатрії зустрічались не тільки в Радянському Союзі, але тільки в СРСР цей феномен був виявленням свідомої державної політики, коли інакодумців шаблонно зараховували до душевнохворих, які потребували госпіталізації з наступним примусовим лікуванням.

В одній із своїх наукових робіт С.Ф. Глузман виділяє шість основних передумов виникнення зловживань у медицині, передусім у психіатрії.

**Перша** — специфіка психіатричної парадигми в умовах тоталітарного суспільства.

**Друга** — відсутність правової свідомості громадян, у тому числі лікарів.

**Третя** — ігнорування державою основних прав людини.

**Четверта** — декларативність законодавчих актів, які регулюють діяльність психіатричної допомоги в країні.

**П'ята** — патерналістський державний устрій.

**Шоста** — незадовільні умови функціонування психіатричної допомоги й загальне зубожіння медицини.

Зрозуміло, що ці причинно-наслідкові компоненти під загальною назвою «зловживання в психіатрії (медицині)» взаємодіють між собою, підсилюючи одна одну, й еволюціонують залежно від умов зовнішнього (політичного, економічного тощо) середовища.

Завершуючи цю історико-аналітичну новелу, хочу навести фрагмент з наукового нариса авторства С.Ф. Глузмана, А.І. Коротенка на тему судової психіатрії для юристів.

У 70-ті роки минулого століття на циклі лекцій із судової психіатрії в інституті ім. Сербського стався такий випадок.

Лекцію читав директор інституту академік Г.В. Морозов, аудиторію становили переважно керівники судово-психіатричних підрозділів з усіх республік СРСР. Хтось із присутніх поставив Морозову досить провокаційне питання: «Скажіть нам, Георгію Васильовичу, що ж насправді є фундаментом для постановки діагнозу млявої шизофренії?» Морозов відповів, іронічно посміхаючись: «Знаєте, шановні колеги, це дуже своєрідне захворювання, маячних розладів немає, галюцинацій немає, а шизофренія є!»

#### СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Економічна оцінка психіатричної допомоги / Під ред. М. Кнаппа: Пер. з англ. Київ: Сфера, 2002. 353 с.
2. Блох С., Реддауей П. Діагноз: інакомисліе. Київ: Асоціація психіатрів України, 1995. 287 с.
3. Глузман С.Ф., Коротенко А.И. Психологические и психиатрические аспекты совершенствования системы исполнения наказаний в Украине. Вестник Ассоциация психиатров Украины. 2007. № 1. С. 129-137.
4. Луц Д.Р. Проблема невменяемости в теории и практике судебной психиатрии. Москва: Медицина, 1966.
5. Нуллер Ю.Л. Структура психических расстройств. Киев: Сфера, 2008.
6. Судебная психиатрия (учебник) / Под ред. А.С. Дмитриева и Т.В. Клименко. Москва: Юрист, 1998.
7. Глузман С.Ф., Коротенко А.И. Очерки на тему судебной психиатрии для юристов. Киев: Прометей, 2017. 243 с. ■







# ІНФЛАМАФЕРТИН

(inflamafertin) Відновлення репродуктивного здоров'я



## Профілактика та лікування



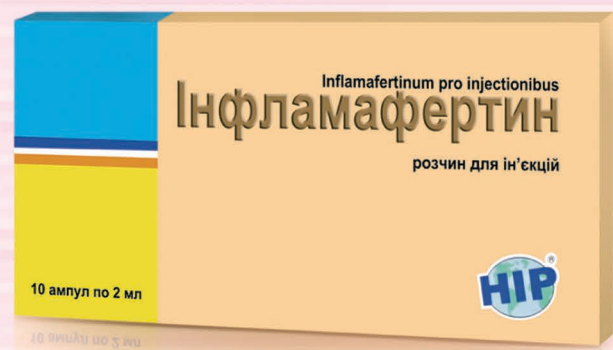
запобігає розвитку хронічного запалення та утворенню спайок



знищує патогени, посилює ефективність етіотропної терапії



сприяє відновленню пошкодженого ендометрія



**Склад:** діюча речовина: 1 мл розчину містить не менше 5 мг інфламафертину (регуляторних пептидів, отриманих із плацентарної тканини великої рогатої худоби); допоміжні речовини: натрію хлорид, вода для ін'єкцій, хінозол. **Лікарська форма.** Розчин для ін'єкцій. **Фармакотерапевтична група.** Імуностимулятори. Код АТХ L03A X. **Фармакологічні властивості.** **Фармакодинаміка.** Лікарський засіб має імунотропну дію: стимулює функціональну здатність фагоцитів слизових оболонок і крові, посилює синтез протизапальних цитокінів, впливає на регуляторну активність субпопуляцій лімфоцитів. При аутоімуніагресивних захворюваннях або синдромах зменшує прояви імунізаалежного запалення, збільшує кількість CD4+/25+ та CD8+/25+ клітин, особливо рівня ІL-10 у сироватці крові. Препарат має значну протизапальну та розсмоктувальну дію, зменшує інтенсивність деструктивних, інфільтративних та проліферативних процесів у вогнищі запалення. Прискорює процеси епітелізації, регенерації, попереджає розвиток спайкового процесу. Зменшення вищ набряку та спайкутворення забезпечує попередження розвитку трубного безпліддя. За впливом на проліферативну та ексудативну фазу запалення суттєво перевищує екстракт плаценти. **Фармакокінетика.** Інфламафертин® – складний комплекс регуляторних пептидів, частина з яких присутня у вільному стані або у вигляді високомолекулярних білків-попередників в організмі людини та тварин, тому вивчення фармакокінетичних властивостей не є можливим. **Клінічні характеристики.** **Показання.** Профілактика та лікування жіночого безпліддя, причиною якого є хронічні запальні захворювання (сальпінгіт, оофорит, періоофорит, сальпінгоофорит, параметрит), а також вказаних патологічних станів, що виникають після абортів. **Протипоказання.** Підвищена індивідуальна чутливість до компонентів препарату. **Гострі інфекції,** наявність в анамнезі алергії до тваринних білків. **Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.** Жодної взаємодії не спостерігалось. **Особливості застосування.** Через потенційну можливість виникнення алергічних реакцій лікарський засіб слід з обережністю призначати особам, в анамнезі яких є відомості про схильність до алергії на тваринні білки. Бажане моніторне імунологічне спостереження при лікуванні аутоімунних захворювань. **Застосування у період вагітності або годування груддю.** Препарат протипоказано застосовувати жінкам у період вагітності або годування груддю. Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами. Клінічні випробування не виявили впливу препарату на здатність керувати автотранспортом або працювати з іншими механізмами. **Спосіб застосування та дози.** Препарат вводити внутрішньом'язово по 2 мл (1 ампула) через день. Усього на курс лікування – 10 ін'єкцій. При лікуванні аутоімунних системних захворювань рекомендовано після кожних 5 щоденних ін'єкцій робити 1–2-тижневі перерви. З інтервалом в 1 місяць можна повторити кілька курсів. **Діти.** Досвід застосування дітям відсутній, тому препарат не слід застосовувати у педіатричній практиці. **Передозування.** Випадки передозування препарату не спостерігалися. **Побічні реакції.** Найтиповішими побічними реакціями, що спостерігаються після 3–4 ін'єкцій, є зміни в місці введення, включаючи гіперемію, набряк, свербіж, які пов'язують з ефектом препарату через розвиток протизапальних реакцій. У поодиноких випадках можливе підвищення температури до субфебрильної, а саме – 37–37,2 °С. Ці реакції не вимагають спеціального лікування, однак коли вони спричиняють занепокоєння, бажано припинити лікування на 3–5 днів, потім курс закінчити. Така перерва не впливає на результат лікування. Після припинення введення препарату усі побічні реакції минають самі по собі протягом 2–5 днів. В осіб із підвищеною гіперчутливістю можливі алергічні реакції. **Термін придатності.** 2 роки. **Умови зберігання.** Зберігати в оригінальній упаковці при температурі від +2 °С до +8 °С у недоступному для дітей місці. Не заморозувати! **Несумісність.** Несумісність не виявлена. Не змішувати в одному шприці з іншими лікарськими засобами. **Упаковка.** По 2 мл в ампулах № 10 у картонній коробці з полімерною шаруноквою вкладкою. **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 фахівців у сфері охорони здоров'я. Повна інформація міститься в інструкції для медичного застосування препарату.

[www.immunologs.com.ua](http://www.immunologs.com.ua)

IGP  
pharm





## ЗМІСТ

КЛІНІЧНА  
ПРАКТИКА

Гіпоглікемія:  
різновиди етіології,  
патогенезу  
та клініки.  
Спостереження з практики ..... 3

НОБЕЛІВСЬКІ  
ЛАУРЕАТИ

Нобелівські лауреати  
з медицини,  
фізики та хімії  
2022 року ..... 5

ДОВІДНИК  
ФАХІВЦЯ

Шляхи підвищення  
ефективності менеджменту  
цукрового діабету 2-го типу,  
акцент на статини ..... 6

МЕДИЦИНА  
СЬОГОДНІ

Сучасні можливості  
етіопатогенетичної  
та симптоматичної терапії  
респіраторних  
вірусних інфекцій ..... 8

Вплив стресу на ендотелій  
та формування  
інсулінорезистентності ..... 12

АКТУАЛЬНА  
ТЕМА

Система згортання крові  
у новонароджених:  
концепція  
«розвиваючого гемостазу» ..... 14

ПОГЛЯД  
НА ПРОБЛЕМУ

Біоритми і здоров'я ..... 18

# ГІПОГЛІКЕМІЯ: РІЗНОВИДИ ЕТІОЛОГІЇ, ПАТОГЕНЕЗУ ТА КЛІНІКИ. СПОСТЕРЕЖЕННЯ З ПРАКТИКИ

ЛЯШУК П.М.<sup>1</sup>, ЛЯШУК Р.П.<sup>1</sup>, МАРЧУК Ю.Ф.<sup>1</sup>, СТАНКОВА Н.І.<sup>2</sup>, КУДІНА М.Б.<sup>2</sup><sup>1</sup> Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці, Україна<sup>2</sup> Чернівецький обласний ендокринологічний центр, м. Чернівці, Україна

## ВСТУП

Одним із несприятливих ефектів лікування у хворих на цукровий діабет (ЦД), що застосовують інсулін, є гіпоглікемія. Гіпоглікемія — це клінічні прояви, зумовлені зниженням вмісту глюкози в крові менше ніж 3,2–2,8 ммоль/л. У нормі вміст глюкози в плазмі крові перебуває в межах 3,3–8,6 ммоль/л (постійно циркулює 5,0 г цього вуглеводу). Виділяють понад 50 етіопатогенетичних різновидів гіпоглікемії. Проте найчастіше цей синдром асоціюється з ЦД і розглядається як ускладнення цукрознижувальної терапії. Сучасні тенденції лікування хворих на ЦД, що ґрунтуються на досягненні суворого метаболічного контролю, істотно збільшують ризик розвитку гіпоглікемії.

СИНДРОМ НЕРОЗПІЗНАВАННЯ  
ГІПОГЛІКЕМІЙ [1]

Під час лікування хворих на ЦД, особливо за допомогою інсуліну, у клінічній практиці часто відзначають синдром нерозпізнання гіпоглікемії (СНГ). Цей синдром проявляється симптомами, зумовленими нейроглікопенією (недостатнім надходженням глюкози в головний мозок, який утилізує 20 % усієї глюкози). СНГ трапляється доволі часто, приблизно в 40 % осіб, хворих на ЦД 1-го типу [2].

Гіпоглікемію зазвичай діагностують за зниженням рівня глікемії менше ніж 3,2 ммоль/л. Гіпоглікемізуючу дію має лише один гормон — інсулін. Відомо, що при гіпоглікемії активуються контрінсулярні механізми, які полягають, зокрема, в інгібуванні продукції ендогенного інсуліну, стимуляції виділення глюкагону, катехоламінів, кортизолу та гормону росту, що призводить до зростання рівня глікемії [3].

При зниженні глюкози до 2,8 ммоль/л активується автономна нервова система й виникають типові клінічні прояви гіпоглікемії — різка пітливість, тремтіння рук, серцебиття, тривожність, відчуття голоду тощо. Якщо вміст глюкози в крові опускається нижче від 2,0 ммоль/л, то настають прояви нейроглікопенії — погіршення когнітивних функцій, зміна поведінки, судоми аж до непритомності [4].

➔ Наводимо найчастіші ознаки нерозпізнаних гіпоглікемії та ознаки хронічного передозування інсуліну (5, 6):

1. Раптова загальна слабкість, яка минає після споживання багатої на вуглеводи їжі.

2. Несподіваний біль голови, який минає після споживання їжі, багатої на вуглеводи.

3. Запаморочення.

4. Раптові короточасні порушення зору.

5. Зниження фізичної працездатності.

6. Зниження інтелектуальної працездатності.

7. Порушення сну (кошмарні сновидіння, поверхневий тривожний сон).

8. Тяжке прокидання, відчуття розбитості зранку.

9. Сонливість протягом дня.

10. Немотивована раптова зміна настрою та поведінки: поганий настрій, депресія, сльозливість, капризи (зазвичай у дітей), агресивність, негативізм, відмова від їжі, інколи — ейфорія.

➔ Найчастіші ознаки хронічного передозування інсуліну:

1. Тяжкий лабільний перебіг цукрового діабету.

2. Різкі коливання рівня глікемії протягом доби.

3. Наявність постійних явних або прихованих гіпоглікемії.

4. Схильність до кетоацидозу.

5. Підвищений апетит.

6. Відсутність втрати (або навіть наростання) маси тіла за наявності виражених ознак декомпенсації захворювання.

7. Зниження фізичної та інтелектуальної працездатності.

8. Покращення (а не погіршення) показників вуглеводного обміну на тлі інтенсивних захворювань.

9. Погіршення (а не покращення) показників вуглеводного обміну та самопочуття хворого на тлі підвищеної дози інсуліну.

10. Ацетонурія без високої глюкозурії.

ПОСТПРАНДІАЛЬНА (РЕАКТИВНА)  
ГІПОГЛІКЕМІЯ

Це клінічний синдром різної етіології, що проявляється гіпоглікемічним станом у найближчі години після приймання їжі, особливо легкозасвоюваних вуглеводів. У більшості випадків відзначається порушення гіпоталамічної регуляції вуглеводного обміну, а в клінічній картині переважають симптоми активації симпатоадреналової системи. Хворі часто скаржаться на неприємні відчуття в період між прийманням їжі, водночас вони можуть переносити тривалі періоди голодування без будь-якої клінічної

симптоматики. Така гіпоглікемія зазвичай минає, оскільки рівень глюкози швидко нормалізується внаслідок викиду контрінсулярних гормонів. Про важливе значення останніх у регуляції секреції інсуліну свідчить те, що після перорального навантаження глюкозою визначається вищий рівень секреції інсуліну, ніж у разі внутрішньовенного введення еквівалентної дози [7].

У клінічній неврології синкопальні пароксизми (СП) при спонтанній гіпоглікемії (СГ) відносяться, згідно з класифікацією R. Adams і M. Victor, до групи дисметаболических синкопальних станів. Вони пов'язані з надлишковим викидом інсуліну після прийому їжі (через 1,5–2 години).

Під нашим спостереженням перебували протягом тривалого часу (до 5–10 років) 18 пацієнтів (віком 12–38 років), у яких виникали СП при СГ (через 1,5–2 години після прийому їжі), у 12 з них — у дитячому віці. Вони починалися з відчуття нестерпного голоду, загальної слабкості, тремтіння у тілі, тахікардії, різкого зниження артеріального тиску (АТ), запаморочення аж до потьмарення свідомості і судом у м'язах тощо. В окремих пацієнтів СП виникали після надмірного вживання легкозасвоюваних вуглеводів (так звані реактивні СГ), які розвивалися за рахунок підсиленої або ж запізнілої секреції інсуліну з появою гіперглікемії та подальшим підвищенням його виділення β-клітинами панкреатичних островців. У таких хворих максимальна секреція інсуліну з'явилась лише через 90–120 хв замість 30–75 хв у нормі, що зумовлено ослабленням чутливості блукаючого нерва. У більшій частині хворих проводилися, крім неврологічних обстежень, електрофізіологічні і біохімічні дослідження, у тому числі й гістохімічні, для визначення вмісту глюкози в крові, інсуліну та катехоламінів в еритроцитах: натще, через 30, 60, 90 і 120 хв. Діагностика різноманітних проявів СП при СГ була своєчасною тільки у чотирьох пацієнтів, у решти вони розцінювались як неврози, вегетативно-судинні кризи, у тому числі епілептиформні тощо. Троє із 18 пацієнтів навіть проходили строкову військову службу (вони завжди використовували для запобігання СП легкозасвоювані вуглеводи), лікарі на такий їх стан не звертали уваги. У шести хворих тяжкість СП швидко наростала, був діагностований ЦД (через 2–3 роки після перших СП) з прогресуючим ожирінням (до 150–200 кг



маси тіла) і летальним наслідком (у трьох осіб). Тобто такі СП після СГ були провісниками ЦД.

У частини хворих вдалося виявити гіпоглікемію в межах 2,5–3,8 ммоль/л, а іноді вміст глюкози у крові був нормальним, у частини осіб встановлено порушення толерантності до глюкози (ПТГ). У таких пацієнтів характерні симптоми стимулювалися вегетативними реакціями, зумовленими компенсаторним виділенням адреналіну, що супроводжувалося загальною слабкістю, пітливістю, блідістю, збудливістю, серцебиттям, зниженням АТ та анокією головного мозку: затьмаренням свідомості, порушенням зору, ейфорією, агресивністю. Але при цьому не наставала втрата свідомості, не виникали судоми тощо. У більшості хворих у генезі СП при СГ провідне місце займає різке зниження глюкози в крові, що надходить до мозку — єдиного органа, який отримує енергію виключно при окисненні вуглеводів (у ЦНС глікоген відсутній).

Безумовно, такі пацієнти підлягають обстеженню, оскільки гіпоглікемічний симптомокомплекс може бути дебютом ЦД, інсуліноми та спадкової патології [8].

Постпрандіальна гіпоглікемія трапляється також у хворих, які перенесли операцію на травному каналі (гастректомія, гастроентеротомія, ваготомія з пілоропластиком, резекція шлунка). Те, що гіпоглікемія у таких осіб розвивається лише після перорального прийому глюкози, дає змогу припустити порушення регуляторних механізмів секреції кишкових гормонів, наслідком чого є надмірна продукція інсуліну. Аналогічний механізм розвитку гіперінсулінізму з подальшою гіпоглікемією притаманний також частині пацієнтів з виразковою хворобою.

#### КЛІНІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ ГІПОГЛІКЕМІЇ У ХВОРИХ НА ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ У ЛІТНЬОМУ ВІЦІ

Американська діабетична асоціація й Американське геронтологічне товариство визначають літнім вік понад 65 років. Істинну поширеність гіпоглікемічних станів у хворих на ЦД у літньому віці складно встановити внаслідок відмінностей у їх визначенні, до того ж у більшості досліджень береться до уваги лише розпізнана гіпоглікемія. Гіпоглікемічний стан літнього пацієнта з ЦД характеризується нечіткою симптоматикою, яка може розвинути при нижчих концентраціях глюкози в крові, ніж у пацієнтів молодшого віку.

У пацієнтів літнього віку на тлі гіпоглікемії частіше розвиваються неврологічні порушення (сплутана свідомість, делірій, запаморочення, слабкість і падіння), ніж адренергічні (серцебиття, тремтіння, відчуття голоду). Ці симптоми можуть бути помилково прийняті за ознаки цереброваскулярної ішемії, як наслідок, гіпоглікемії адекватно не виявляються й не лікуються. Крім гострих несприятливих наслідків гіпоглікемії (падіння з травмами, серцево-судинні катастрофи), гіпоглікемічний епізод може мати довгострокові наслідки. Часті гіпоглікемічні стани справляють значний психологічний вплив, а також є чинником ризику розвитку деменції.

Клінічні переваги інтенсивного контролю глікемії, доведені для осіб молодого і середнього віку, неприйнятні для літніх хворих. Тому лікувальна стратегія при ЦД

у літньому віці повинна передусім запобігати розвитку гіпоглікемічних станів і зводити до мінімуму їх ризик.

У декількох дослідженнях останніх років для визначення глікемічного контролю в літніх людей із ЦД 2-го типу використаний метод безперервного моніторингу глікемії (БМГ). При цьому встановлено, що жіноча стать, тривалість ЦД, рівень глікованого гемоглобіну є значущими чинниками впливу на варіабельність глікемії, тоді як сам по собі вік не має асоціації з варіабельністю глікемії. Однак висока варіабельність глікемії — більш значимий показник несприятливого впливу ЦД на когнітивну функцію літніх осіб, ніж середній рівень глікемії. Результати вивчення глікемічного контролю за допомогою БМГ у літніх хворих на ЦД 2-го типу, які перебувають на інсулінотерапії в умовах стаціонару, свідчать про високу частоту гіпоглікемічних станів у цієї категорії пацієнтів, причому встановлено, що предиктором гіпоглікемії, крім віку і тривалості ЦД, була варіабельність глікемії.

Пацієнти із ЦД 2-го типу вважають своє захворювання не певним способом життя, а хворобою. Їх ставлення до самого ЦД, його симптомів і лікування загалом більш негативне, ніж у молодих пацієнтів із ЦД 1-го типу. У хворих на ЦД похилого віку спостерігається зниження якості життя за шкалами фізичного, емоційного функціонування, життєздатності, психологічного й загального здоров'я. При цьому рівень якості життя прогресивно знижується зі збільшенням віку [9, 10].

#### ГІПЕРІНСУЛІНІЗМ

Гіперінсулінізм — захворювання, зумовлене надмірною продукцією інсуліну підшлунковою залозою. Виділяють дві форми гіперінсулінізму: органічний (інсулінома) і функціональний, викликаний підвищеною функціональною активністю β-клітин панкреатичних островців при початкових стадіях ЦД 2-го типу, у новонароджених від матерів, які хворіють на ЦД, у жінок із токсикозом першої половини вагітності, при демпінг-синдромі, жировій дистрофії печінки, гіпоталамічному та метаболічному синдромі, психонервовому збудженні, проносах, при швидкому рості пухлин, особливо тих, які розміщені в позаочеревинному просторі [10].

Інсулінома — інсулінопродукуюча нейроендокринна пухлина, яка розвивається з β-клітин підшлункової залози і клінічні прояви якої зводяться до розвитку гіпоглікемічного синдрому. Інсулінома становить майже 70–75 % усіх гормонально активних пухлин підшлункової залози, хоча загальна її частота — 2–4 випадки на 1 млн населення на рік.

Частота нападів гіпоглікемії суттєво різниться: від щогодинної до одного разу на декілька місяців. Поліморфізм клінічних проявів інсуліноми, виступаючи на перший план нервово-психічні порушення і недостатня обізнаність лікарів загальної практики про цю недугу часто призводять до того, що в результаті діагностичних помилок хворі тривало й безуспішно лікуються з різними діагнозами (епілепсія, тетанія, цереброваскулярні порушення, дієнцефальний синдром, психози тощо). Для топічної діагностики використовують комп'ютерну томографію (КТ), магнітно-резонансну томографію, екстракорпоральне та інтраопераційне ультразвукове дослідження, селективну артеріографію [3]. За вчасного діагносту-

вання та хірургічного лікування інсуліноми прогноз як для життя, так і для соціальної реабілітації сприятливий.

Під нашим спостереженням перебували два пацієнти з інсуліномою. В одному випадку захворювання проявлялося нападами, які супроводжувалися запамороченням, боєм голови, пітливістю, нудотою, загальною слабкістю, відчуттям голоду, підвищенням АТ, іноді непритомністю. Другий пацієнт довготривало лікувався у неврологів з приводу епілептичних нападів, що наставали зазвичай після короточасного голодування [11].

Хворий П., 38 років, протягом п'яти років перебував під наглядом неврологів (лікувався амбулаторно і стаціонарно) з приводу епілепсії. Епізоди епілептичних нападів спочатку повторювалися від кількох нападів на рік до 8–10. Улітку минулого року, відпочиваючи на природі, хворий майже цілий день не приймав їжі, і надвечір у нього розвинувся епілептичний напад, допомогли солодкі напої, які вливали йому в рот товариші. Через деякий час на цей факт звернув увагу ендокринолог і провів низку досліджень.

Терапевтичний статус пацієнта без особливостей. АТ — 135/70 мм рт.ст. Глюкоза крові натще — 3,9 ммоль/л; С-пептид — 6,8 нг/мл (норма — 1,1–4,4); інсулін — 32 мкОд/мл (норма — 2,6–24,9). КТ органів черевної порожнини: помірні дифузні зміни паренхіми підшлункової залози (ПЗ) та печінки; на вентральній поверхні головки ПЗ виявлено пухлину розміром 1,2 × 1,5 см (зміни характерні для нейроендокринної пухлини). З діагнозом «інсулінома» пацієнта направлено для хірургічного лікування до Національного інституту хірургії та трансплантології ім. О.О. Шалімова НАМН України. Проведено локальну резекцію вентрального сегмента головки ПЗ. Патогістологічний висновок: інсулінома з ділянками помірної диференціації переважно солідної будови, з великою кількістю гіалінозної стромы. Операційна рана загоїлась первинним натягом. Протягом двох останніх років епілептичні напади не спостерігались, рівень глюкози у крові в межах норми. Хворий перебуває під нашим спостереженням, почуває себе добре.

Наведений випадок демонструє той факт, що гіпоглікемічний синдром, зумовлений інсуліномою, супроводжувався клінічними проявами, характерними для епілептичного нападу. Тому при епілептиформних епізодах неясного генезу необхідно пацієнтів обстежити з метою виявлення інсуліноми. Низький рівень глюкози крові під час епілептичного нападу або позитивний тест із голодування є підставою для топічної діагностики захворювання.

Отже, усі чинники, що сприяють розвитку гіпоглікемічного синдрому, можна розділити на три групи: підвищення вмісту інсуліну в організмі внаслідок надлишкового його уведення, стимуляції секреції чи підвищення його впливу у тканинах-мішенях; недостатнє надходження глюкози в організм; неадекватна реакція систем, що підтримують сталість гомеостазу глюкози в організмі.

#### ВИСНОВКИ

1. Гіпоглікемія — це проблема, що ускладнює можливість успішної цукрознижувальної терапії пацієнтів з цукровим діабетом.

2. Знайомство з клінічними особливостями гіпоглікемії важливе не тільки для ендокринологів, але й для лікарів загальної практики — сімейних лікарів, які одними з перших виявляють цукровий діабет і беруть участь у лікуванні даної ендокринопатії.

3. Титрація дози базального інсуліну як у бік підвищення, так і у бік зниження має проводитися лікарем або здійснюватися пацієнтом самостійно (якщо рівень знань та навичок достатній) відповідно до цільового рівня показників глюкози крові натще.

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

#### СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

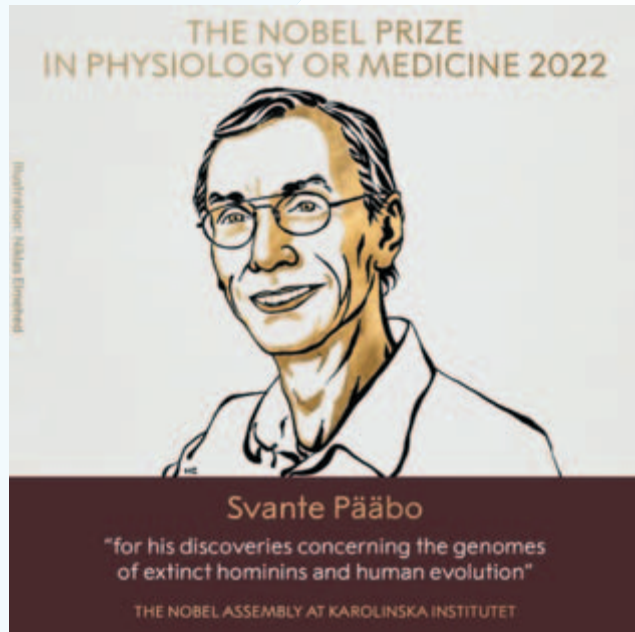
1. International Hypoglycaemia Study Group. Glucose Concentrations of Less Than 3.0 mmol/L (54 mg/dL) Should Be Reported in Clinical Trials: A Joint Position Statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care*. 2017. 40(1). 155–157. doi: 10.2337/dc16-2215.
2. Martín-Timón I., Del Cañizo-Gómez F.J. Mechanisms of hypoglycemia unawareness and implications in diabetic patients. *World J. Diabetes*. 2015. 6(7). 912–26. doi: 10.4239/wjd.v6.i7.912.
3. Ratner R.E. Hypoglycemia: New Definitions and Regulatory Implications. *Diabetes Technol. Ther.* 2018. 20(S2). S250–S253. doi: 10.1089/dia.2018.0113.
4. Silbert R., Salcido-Montenegro A., Rodriguez-Gutierrez R., Katabi A., McCoy R.G. Hypoglycemia Among Patients with Type 2 Diabetes: Epidemiology, Risk Factors, and Prevention Strategies. *Curr. Diab. Rep.* 2018. 18(8). 53. doi: 10.1007/s11892-018-1018-0.
5. Lin Y.K., Fisher S.J., Pop-Busui R. Hypoglycemia unawareness and autonomic dysfunction in diabetes: Lessons learned and roles of diabetes technologies. *J. Diabetes Investig.* 2020. 11(6). 1388–1402. doi: 10.1111/jdi.13290.
6. Szadkowska A., Czyżewska K., Pietrzak I., Mianowska B., Jarosz-Chobot P., Myśliwiec M. Hypoglycemia unawareness in patients with type 1 diabetes. *Pediatr. Endocrinol. Diabetes Metab.* 2018. 2018(3). 126–134. doi: 10.5114/pedm.2018.80994.
7. Altuntaş Y. Postprandial Reactive Hypoglycemia. *Sisli Etfal Hastan Tip Bul.* 2019. 53(3). 215–220. doi: 10.14744/SEMB.2019.59455.
8. Chernetsky V.K., Lyashuk P.M., Bilous I.I., Khomenko O.D., Meshchishena N.O., Batig N.O. Diagnosis of syncopal paroxysms in spontaneous hypoglycemia. *Bulletin of Psychiatry and Psychopharmacotherapy*. 2006. 2(10). 101–102. (in Ukrainian)
9. Pankiv V. Antihyperglycemic therapy of elderly and senile patients in real clinical practice. *International Journal of Endocrinology (Ukraine)*. 2018. 14(2). 199–204. <https://doi.org/10.22141/2224-0721.14.2.2018.130567>. (in Ukrainian)
10. Inzucchi S.E., Bergenstal R.M., Buse J.B., et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes, 2015: a patient-centered approach: update to a position statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetologia*. 2015. 58(3). 429–42. doi: 10.1007/s00125-014-3460-0.
11. Lyashuk P.M., Shkodnytsky I.P., Klymenko L.I., Lyashuk R.P. Case of insulinoma. *Bukovinian Medical Bulletin*. 2012. 2. 225–226. (in Ukrainian) ■



# НОБЕЛІВСЬКІ ЛАУРЕАТИ З МЕДИЦИНИ, ФІЗИКИ ТА ХІМІЇ 2022 РОКУ

## НОБЕЛІВСЬКА ПРЕМІЯ З МЕДИЦИНИ: СВАНТЕ ПААБО

3 жовтня у Стокгольмі оголосили лауреата премії з фізіології та медицини. Ним став шведський біолог та генетик **Сванте Паабо** за його авторську методику вивчення ДНК стародавніх людей.



Основні дослідження Паабо породили нову наукову дисципліну – палеогеноміку. Завдяки виявленню генетичних відмінностей, які відрізняють усіх живих людей від вимерлих гомінідів, його відкриття забезпечують основу вивчення того, що робить нас унікальними людьми, заявили в Нобелівському комітеті.

«ДНК у стародавніх кістках сильно розкладається, а також піддається хімічному пошкодженню. До того ж ДНК сильно забруднюється через контакт з бактеріями і людьми, що працювали із зразками. Паабо використовував існуючі технології в міру їх розвитку та впровадив свої власні методи для уточнення аналізу давньої ДНК», — сказав Нільс-Йоран Ларссон з Нобелівського комітету.

Сванте Паабо — шведський біолог, є одним із засновників палеогенетики, науки, що вивчає геноми стародавніх людей. Перша ДНК, яку йому вдалося розшифрувати, належала неандертальцю. Вчений виявив, що передавання генів цим прадавнім людям відбулося понад 70 000 років тому від гомінідів — низки людиноподібних приматів, які нині вимерли.

Це стало великим досягненням для науки, адже гени за сторіччя розсипалися і вилучити їх було практично неможливо. Паабо скористався вже існуючими методами роботи з ДНК та створив власну спеціальну методику максимального повного вилучення їх з решток.

Завдяки відкриттю науковця у 2010 році вдалося розшифрувати послідовність ДНК так званої денісівської людини (вид стародавніх людей, перші рештки яких знайшли у Денисовій печері на півдні Сибіру, звідси і назва). Це дослідження вплинуло на наукові уявлення про еволюцію. Зокрема, завдяки розшифровці геному з'ясувалося, що у той час, коли Homo sapiens мігрував з Африки, Євразію населяли щонайменше дві популяції вимерлих людей: неандертальці — у західній частині Євразії, денісівці — у східній частині.

Також Паабо довів, що гени гомінідів продовжують впливати на сучасну людину, наприклад, на те, як реагує наш імунітет на інфекції.

## ПРЕМІЯ НОБЕЛЯ З ФІЗИКИ: АЛЕН АСПЕКТ, ДЖОН Ф. КЛАУЗЕР, АНТОН ЦАЙЛІНГЕР

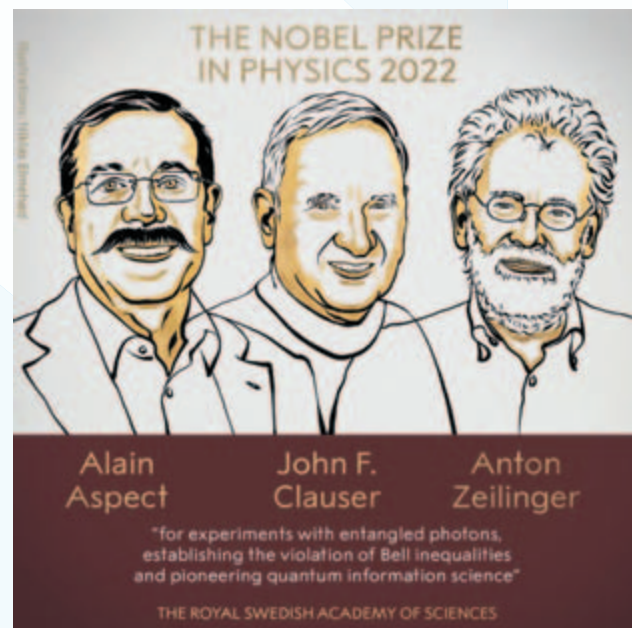
Науковці 4 жовтня отримали премію за спільну роботу у галузі квантової механіки. Зокрема, науковці провели успішні експерименти із заплутаними фотонами, встановленням порушення нерівностей Белла та в галузі новаторської квантової інформатики.

Заплутані фотони — одна із загадок сучасної квантової фізики. Фактично це елементарні частинки, з яких складається світло. Якщо такий фотон певним чином розділити, між часточками встановиться певний зв'язок. На якій би відстані одна від одної вони не знаходилися, зміна стану однієї з них відразу ж викличе зміну стану іншої. Ця властивість, як вважають більшість вчених, є шляхом до створення найбезпечнішого у світі каналу зв'язку.

«Стає все більш очевидним, що з'являється новий вид квантової технології. Ми бачимо, що робота лауреатів із заплутаними станами має велике значення, навіть поза фундаментальними питаннями щодо інтерпретації квантової механіки», — заявив голова Нобелівського комітету з фізики Андерс Ірбек.

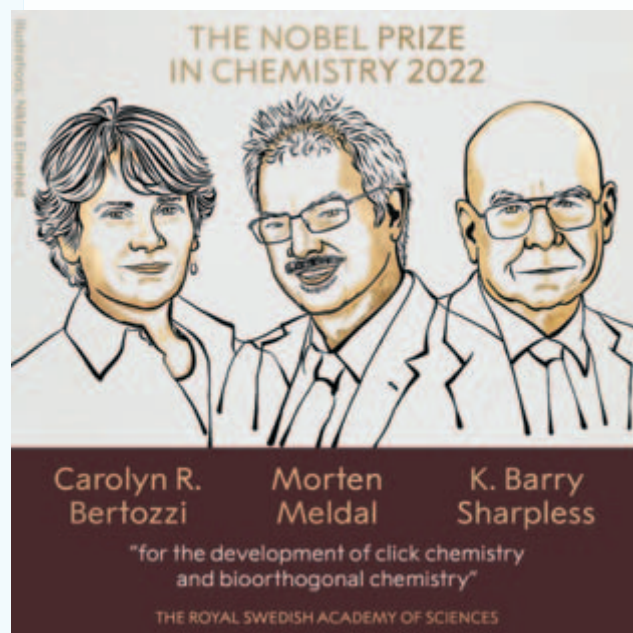
**Джон Клаузер** розвинув ідеї Джона Белла щодо відмінностей квантової фізики від класичної механіки. Це дало можливість провести практичний експеримент. Коли Клаузер робив вимірювання, вони підтверджували квантову механіку, явно порушуючи нерівності Белла. Це означає, що квантову механіку не можна замінити теорією, яка використовує приховані змінні.

Деякі лавірки залишилися після експерименту Джона Клаузера. **Ален Аспект** розробив установку, використовуючи її таким чином, щоб закрити їх. Використовуючи вдосконалені інструменти та довгу серію експериментів, **Антон Цайлінгер** почав використовувати заплутані квантові стани. Серед іншого, його дослідницька група продемонструвала явище під назвою «квантова телепортація», яке дозволяє переміщати квантовий стан від однієї частинки до іншої на відстані.



## НОБЕЛІВКА З ХІМІЇ 5 ЖОВТНЯ: КАРОЛІН БЕРТОЦЦІ, МОРТЕН МЕЛДАЛЬ ТА БАРРІ ШАРПЛЕСС

Вчені отримали нагороду за розробку та впровадження методів застосування «клік-хімії» та розвиток біоортогональної хімії. У цій новій галузі науки молекулярні будівельні блоки швидко й ефективно з'єднуються, йдеться на офіційному сайті премії.



«Цьогорічна премія направлена на те, щоб не ускладнювати речі, а працювати з тим, що легко і просто. Функціональні молекули можна побудувати навіть прямим шляхом», — розповів голова Нобелівського комітету з хімії Йохан Аквіст.

Хіміки давно намагаються створювати дедалі складніші молекули. У фармацевтичних дослідженнях це часто пов'язано зі штучним відтворенням природних молекул, щоб вивчити лікувальні властивості. Таким чином було знайдено чимало молекулярних конструкцій, однак цей процес тривав довго і коштував дорого.

**Баррі Шарплесс**, якому присудили вже другу Нобелівську премію, почав цю справу. Приблизно в 2000 році він увів концепцію, у рамках якої реакції відбуваються швидко та є можливість уникнути утворення небажаних побічних продуктів.

**Мортен Мелдаль** і **Баррі Шарплесс** незалежно один від одного працювали над концепцією і представили азидаолкінове циклоприєднання, яке каталізується міддю. Це ефективна хімічна реакція, яка

тепер широко використовується в розробці фармацевтичних препаратів та картографування ДНК. Керолін Бертоцці згодом вивела її на новий рівень. Вона на практиці розробила реакції клацання, які працюють усередині живих організмів. Такі біоортогональні реакції відбуваються без порушення будови клітини.

«Ці реакції вже використовуються у всьому світі для дослідження клітин і відстеження біологічних процесів. Використовуючи біоортогональні реакції, дослідники покращили націлювання на ракові препа-

рати, які зараз тестуються в клінічних випробуваннях. Таким чином клік-хімія та біоортогональні реакції перенесли хімію в епоху функціоналізму. Це надає найбільшу користь людству», — пояснили у Нобелівському комітеті.

## НОБЕЛІВСЬКІ ЛАУРЕАТИ ПІДПИСАЛИ ВІДКРИТОГО ЛИСТА НА ПІДТРИМКУ УКРАЇНИ

Близько двохсот лауреатів Нобелівської премії у галузях фізики, хімії, медицини, економіки, миру та літератури підписалися під розміщеним 2 березня 2022 року відкритим листом на підтримку українського народу та вільної незалежної української держави перед обличчям російської агресії. «Подібно до того, як нацистська Німеччина напала на Польщу у 1939 році (використовуючи подібні трюки та провокації) та

на Радянський Союз у 1941-му, уряд Російської Федерації під проводом президента Путіна розпочав необгрунтовану військову агресію — не що інше як війну — проти сусідньої держави, України. Усі разом ми засуджуємо ці військові дії та заперечення президентом Путіним самої легітимності існування України», — зазначають автори звернення, підкреслюючи, що «тут ми ретельно добираємо слова, оскільки не віримо, що російський народ відіграє свою роль у цій агресії». «Ми об'єдналися навколо цього звернення, щоб закликати російський уряд припинити вторгнення до України та вивести свої війська з України», — наголошується в листі лауреатів Нобелівської премії. Звернення завершується словами: «Ми поважаємо спокій та силу українців. Ми з вами. Наші серця линуть до родин та друзів усіх, українців та росіян, хто вже загинув чи поранений. Хай прийде мир до нашого прекрасного світу». Серед видатних діячів науки, які підписали звернення, лауреати Нобелівської премії з економіки Джордж Акерлоф, Ангус Дітон, Пітер Даймонд, Роберт Енгл, Деніел Канеман, Фінн Кідланд, Роджер Маєрсон, Деніел Макфадден, Роберт Кархарт Мертон, Ерік Мескін, Пол Мілгром, Крістофер Пісарідес, Елвін Рот, Вернон Сміт, Джозеф Стігліц, Юджин Фама, Едмунд Фелпс, Олівер Харт, Джеймс Хекман, Бенгт Хольмстрем, Роберт Шиллер.

Список містить ім'я лауреата, рік присудження премії та область знань, за якою вона присуджувалась. Основне джерело — список на сайті [nlcampaigns.org](http://nlcampaigns.org). На цьому ж сайті наведено окремі виступи нобелівських лауреатів на підтримку України. Також наведені заяви, підписані лауреатом Нобелівської премії з фізики (2010) Костянтином Сергійовичем Новосьоловим, лауреатом Нобелівської премії миру (2021) Дмитром Андрійовичем Муратовим, представником Міжнародної кампанії із заборони ядерної зброї (ICAN), лауреатом Нобелівської премії з літератури (2015) Світланою Олександрівною Алексієвич. ■



# ШЛЯХИ ПІДВИЩЕННЯ ЕФЕКТИВНОСТІ МЕНЕДЖМЕНТУ ЦУКРОВОГО ДІАБЕТУ 2-го ТИПУ, АКЦЕНТ НА СТАТИНИ

Статини — обов'язковий компонент терапії цукрового діабету (ЦД) 2-го типу. У пацієнтів з цією патологією порушені практично всі процеси метаболізму, що підвищує ризик розвитку серцево-судинних захворювань. Тільки за допомогою багатofакторного управління цими процесами з використанням статинів можливо знизити смертність пацієнтів і збільшити тривалість їхнього життя.

18 листопада відбулася Українська фахова школа з міжнародною участю «Сучасні академічні знання у практиці лікаря загальної практики — сімейного лікаря», у рамках якої розглядалися актуальні проблеми особливостей реабілітації хворих з перенесеним ішемічним інсультом, лікування післяопераційних вентральних гриж, зв'язок між кишковим мікробіомом та алергічними захворюваннями, контроль цукрового діабету 2-го типу та підвищення ефективності його лікування за допомогою статинів.

З доповіддю «Шляхи підвищення ефективності менеджменту цукрового діабету 2-го типу, акцент на статини» виступив завідувач відділу клінічної діабетології, експерт МОЗ України з ендокринології, професор **Паньків Володимир Іванович**.

На сьогодні реальна частота цукрового діабету 2-го типу становить 8 %, і тільки 30 % хворих із цього числа знають про наявність у них захворювання. Приблизно 40 % чоловіків мають порушену толерантність до глюкози, інсулінорезистентність виявляється у 44,4 % жінок і 37,8 % чоловіків у дорослій українській популяції.

Активне виявлення цукрового діабету, інформаційна робота з пацієнтами, спрямована на роз'яснення необхідності контролю глюкози крові, — важливе завдання для лікаря, що обумовлено високим ризиком розвитку ускладнень. Доведено, що цукровий діабет підвищує ризик ішемічної хвороби серця у 2–6 разів, інсульту — у 2–3 рази, сліпоту — у 10–25 разів, уремії — у 15–20 разів, гангрени — у 20 разів.

У своєму розвитку цукровий діабет 2-го типу проходить низку стадій: інсулінорезистентність, гіперглікемію, гіперінсулінемію, зниження функціональної активності β-клітин та розвиток ЦД. На стадії інсулінорезистентності, порушеної толерантності до глюкози, гіперглікемії цей процес можливо зупинити і повернути його в зворотному напрямку; на інших стадіях це необоротний процес.

Індивідуальний підхід до лікування — це головне ідеологічне положення. Пріоритетом у виборі терапії, безумовно, є її безпека та ефективність. Однак перш ніж лікувати, необхідна повна інформація про стан пацієнта — показники вуглеводного, ліпідного обміну, обстеження серцево-судинної та ниркової систем. Найбільша частка випадків пов'язана з лікуванням ускладнень ЦД, розвиток яких практично неминучий за відсутності адекватного глікемічного контролю.

Ми стоїмо на позиціях доказової медицини, що спирається на результати високоякісних наукових досліджень (міжнародні, вітчизняні настанови щодо цукрового діабету), які лікарі повинні використовувати у своїй практиці. При цьому брати до уваги індивідуальні особливості пацієнта, застосовувати клінічне мислення й особистий професійний досвід.

Глікемічний контроль — лише одна грань успішної терапії ЦД 2-го типу. Крім нього, необхідно управління серцево-судинними ризиками, коли на перший план виходять показники ліпідограми, які так само важливі, як і показники глікемії та артеріального тиску. Також рекомендовано акцентувати увагу на зниженні ризику гіпоглікемії, цільовому рівні HbA1c та контролі маси тіла. У результаті цього можливо досягти зниження частоти ускладнень, більшої тривалості життя та поліпшення її якості.

➔ **Для пацієнтів з уперше виявленим ЦД 2-го типу рекомендований план обстеження містить:**

➔ **вуглеводний обмін:** глікемія (натще, постпрандіальна), HbA1c, інсулін крові (С-пептид), індекс інсулінорезистентності, НОМА-IR, антитіла до декарбоксілази глутамінової кислоти (за відсутності ожиріння);

➔ **ліпідний обмін:** загальний холестерин, ХС ЛПНЩ, ХС ЛПВЩ, ХС ЛПДНЩ, тригліцериди, коефіцієнт атерогенності, лептин;

➔ **антропометричні показники:** індекс маси тіла, обвід талії, обвід стегон;

➔ **серцево-судинна система:** АТ, ЧСС, ЕКГ (велоергометрія), ехокардіографія, доплерівське дослідження судин головного мозку, нижніх кінцівок;

➔ **нирки:** УЗД, загальний аналіз сечі, альбумінурія (мікроальбумінурія), креатинін, сечовина, швидкість клубочкової фільтрації;

➔ **ендокринна система:** УЗД щитоподібної залози, тиреотропний гормон, вільний тестостерон (для чоловіків), УЗД органів малого таза (для жінок);

➔ **пуриновий обмін:** сечова кислота;

➔ **вітаміни і мінеральний обмін:** вітамін D, вітамін B<sub>12</sub> (маючи на увазі подальший прийом метформіну), кальцій іонізований, калій, натрій, магній, фосфор, хлориди;

➔ **печінка:** УЗД, білірубін, альбумін, активність аланінтранспетидази, аспартаттрансамілази, гамма-глутамілтранспетидази, лужної фосфатази, показники тимолової проби;

➔ **очі:** консультація окуліста;

➔ **нервова система:** консультація невролога;

➔ **психологічний стан:** консультація психотерапевта;

➔ **життя з ЦД:** школи навчання самоконтролю ЦД.

Лікування ЦД 2-го типу, згідно з Наказом МОЗ України від 21.12.2012 р. № 1118 («Уніфікований клінічний протокол первинної і вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги»), розпочинають з модифікації способу життя пацієнта та призначення метформіну.

Пацієнти з ЦД належать до групи дуже високого ризику ІХС (стенокардія, інфаркт міокарда в анамнезі, аортокоронарне шунтування або стентування; розрахунковий 10-річний ризик за SCORE  $\geq 10$  %), інсульту, ПІА, захворювань коронарних чи периферичних артерій, тяжкої ХХН (ШКФ менше ніж 30 мл/хв/1,73 м<sup>2</sup>), ЦД 2-го або 1-го типу з ураженням органів-мішеней або принаймні з одним значущим фактором ризику (артеріальна гіпертензія, куріння).

До факторів ризику серцево-судинних захворювань відносяться гіподинамія. Цільовим рівнем є помірний/значна фізична активність  $\geq 150$  хв/тиждень. Методом впливу на гіподинамію є використання аеробних вправ та вправ на опір (рівень доказів А). При надмірній масі тіла необхідна стабілізація та зменшення маси тіла принаймні на 5 % в осіб із діабетом та предіабетом. З цією метою призначається обмеження споживання калорій (рівень доказів А). При курінні важливе обов'язкове його припинення для всіх пацієнтів. Тому необхідно призначати замісну терапію (бупропіон, вареніклін), заохочувати та мотивувати пацієнтів.

При гіпертензії слід визначити індивідуальний цільовий тиск: систолічний < 130 мм рт.ст., за умови доброї переносимості — до 120 мм рт.ст.; діастолічний < 80 мм рт.ст., але не нижче ніж 70 мм рт.ст. (рівень доказів С). Для боротьби з артеріальною гіпертензією застосовується модифікація способу життя, ініціація терапії блокаторами РАС при офісному АТ > 140 мм рт.ст., хворим на ЦД за потреби додають БКК/тіазидний діуретик (рівень доказів А). Для пацієнтів із високим ризиком цереброваскулярних подій (інсульт в анамнезі) чи діабетичної нефропатії систолічний АТ слід підтримувати на рівні < 130 мм рт.ст. При цьому перевага віддається блокаторам РАС та діуретикам (рівень доказів А).

При гіперглікемії необхідно досягнення рівня HbA1c < 7 %, що зменшує ризик мікросудинних та макросудинних ускладнень. При цьому беруть до уваги вік, тривалість ЦД, коморбідність та уникнення

гіпоглікемії. Для оптимізації глікемічного контролю доцільні структурований самоконтроль рівня глікемії та/або тривалий моніторинг глюкози (рівень доказів А).

Для первинної профілактики ССЗ у хворих на ЦД із високим і дуже високим ризиком за відсутності протипоказань призначають ацетилсаліцилову кислоту 75–100 мг/добу в комбінації з інгібітором протонної помпи (рівень доказів А).

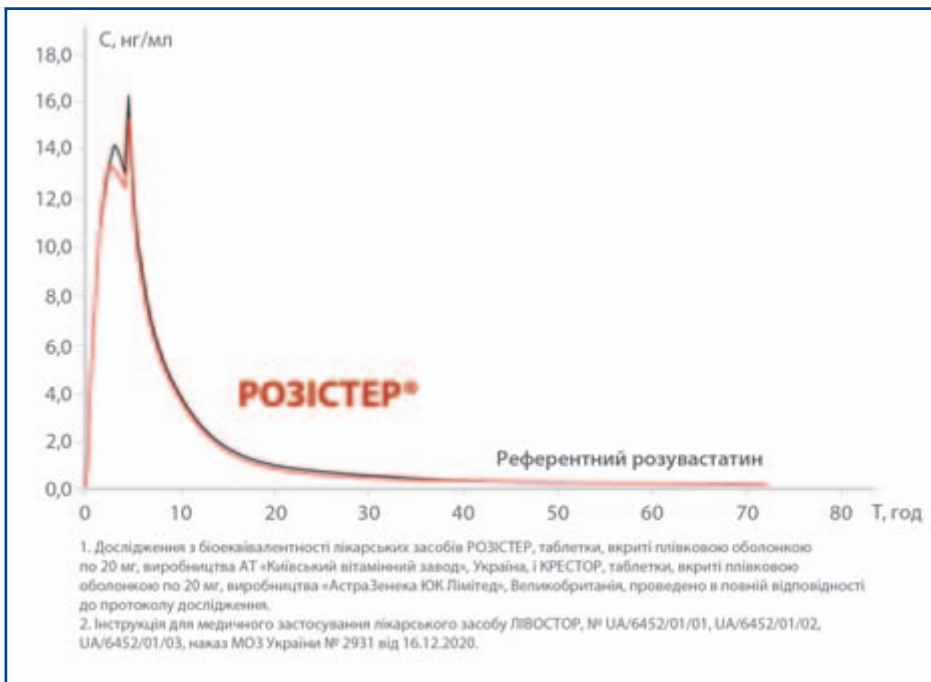
Також до факторів ризику серцево-судинних захворювань відноситься підвищений рівень ХС ЛПНЩ. Для пацієнтів із ЦД з помірним ризиком ХС ЛПНЩ знижують до < 2,5 ммоль/л, для пацієнтів з високим ризиком — < 1,8 ммоль/л або зниження на 50 %, з дуже високим ризиком — < 1,4 ммоль/л або зниження на 50 %. З цією метою застосовується модифікація способу життя, включно з корекцією маси тіла та здоровим харчуванням: середземноморський стиль або DASH, зменшення споживання насичених жирів і трансжирів, збільшення споживання клітковини; підвищення фізичної активності; терапія статинами (рівень доказів А).

Пацієнтам з ЦД 2-го типу можливо призначення статинотерапії середньої або високої інтенсивності: високоінтенсивні дози — 40–80 мг аторвастатину або 20–40 мг розувастатину; середньоінтенсивні дози — 10–20 мг аторвастатину, 5–10 мг розувастатину або 20–40 мг симвастатину.

Лікування статинами показано для пацієнтів з ЦД віком 40–75 років, які не мають атеросклеротичних серцево-судинних захворювань. При цьому використовують терапію статинами середньої інтенсивності і корекцію способу життя. Пацієнтам з ЦД віком 20–39 років з додатковими факторами ризику розвитку атеросклеротичних серцево-судинних захворювань також доцільно розпочати терапію статинами і корекцію способу життя. У хворих на ЦД з підвищеним ризиком, особливо у тих, які мають множинні фактори ризику розвитку атеросклеротичних серцево-судинних захворювань або віком 50–70 років, доцільно застосовувати високоінтенсивну терапію статинами.

Для вторинної профілактики в першу чергу необхідно звертати увагу на холестерин ліпопротеїдів низької щільності. Про це свідчать результати метааналізів, що містять дані понад 18 000 пацієнтів з ЦД, які отримували терапію статинами протягом 4,3 року. Цей метааналіз, який містив результати 14 рандомізованих досліджень, продемонстрував 9% пропорційне зниження смертності від усіх причин та 13% зниження смертності від судинних причин на кожний 1 ммоль/л зниження рівня холестерину ЛПНЩ. Таким чином, статини є необхідними препаратами для зниження рівня холестерину ЛПНЩ та кардіопротекції. Високоінтенсивна терапія статинами дозволяє досягнути приблизно  $\geq 50\%$  зниження рівня





**Рисунок 1.** Усереднені фармакокінетичні криві по препарату Розістер® та референтному розувастатину

**Примітка:** Розістер® біоеквівалентний референтному розувастатину. Аналіз результатів дослідження свідчить про біоеквівалентність і порівнянню переносимість лікарського засобу Розістер® та референтного розувастатину.

ХС ЛПНЩ, а схеми статинів середньої інтенсивності — 30–49% зниження ХС ЛПНЩ. Низькодозова терапія статинами, як правило, не рекомендується пацієнтам із ЦД, але іноді низька доза статину є єдиною, яку пацієнт може переносити.

У декількох дослідженнях повідомлялося про помірно підвищений ризик розвитку ЦД при застосуванні статинів в осіб з наявністю факторів ризику його виникнення. Аналіз одного з початкових досліджень показав, що хоча використання статинів було пов'язане з ризиком

розвитку ЦД, зниження частоти серцево-судинних подій статинами значно перевершувало ризик розвитку ЦД навіть у пацієнтів з найвищим його ризиком. Абсолютний приріст ризику був незначним (за 5 років спостереження ЦД розвинувся в 1,2 % учасників на плацебо та в 1,5 % — на розувастатині).

Метааналіз 13 рандомізованих досліджень статинів з 91 140 учасниками показав співвідношення шансів 1,09 для нового діагнозу ЦД. Отже, у середньому лікування 255 пацієнтів статинами протягом

4 років призвело до одного додаткового випадку ЦД, одночасно запобігаючи 5,4 судинної події.

Серед усіх статинів, які призначаються пацієнтам з ЦД 2-го типу, найбільш ефективним у зниженні ХС ЛПНЩ є розувастатин. Терапія розувастатином у дозі 20 мг на 50 % знижує рівень ХС ЛПНЩ порівняно з початковим рівнем, тоді як для аторвастатину та симвастатину ці показники становлять 41 та 33 % відповідно. Це також стосується ефективності розувастатину в підвищенні рівня ХС ЛПВЩ: його ефективність перевершує аторвастатин та симвастатин.

**!** На вітчизняному ринку розувастатин представлений препаратом **Розістер®** (Київський вітамінний завод, Україна). Він біоеквівалентний референтному розувастатину, має доказану ефективність, безпеку та хорошу переносимість.

Доведено, що препарат **Розістер®** починає діяти та обумовлює швидкий ефект з першого тижня застосування, має найменшу кількість взаємодій з іншими ліками, безпечний для хворих з цукровим діабетом. Тому у менеджменті цукрового діабету 2-го типу основний акцент при лікуванні робиться на **Розістер®**.

Також найважливішим аспектом лікування ЦД 2-го типу є комплайєнс пацієнтів до терапії. Відсутність його проявляється тим, що близько половини хворих із хронічною патологією не виконують медичних рекомендацій (75 % роблять це свідомо). Труднощі з прихильністю

до терапії можуть виникнути в будь-якій віковій групі, незалежно від статі, освіченості, соціально-економічного статусу. Недисциплінованість хворого, вчасно не розпізнана, призводить до перегляду терапії та призначення нових ліків.

Маркерами відсутності прихильності до лікарської терапії є наявність психологічних проблем, особливо депресії (необхідно знизити рівень страху і паніки), наявність когнітивних порушень, відсутність контакту з лікарем, неадекватне спостереження і виконання рекомендацій, погана інформованість про ЦД, побічні ефекти, складність терапії, висока вартість лікування.

Для підвищення прихильності до лікування слід чітко озвучити хворому мету і завдання терапії, разом з пацієнтом обговорити план лікування з огляду на його спосіб життя, обговорити ймовірність виникнення побічних ефектів, призначити ліки з мінімальною кратністю прийому, брати до уваги фінансові можливості пацієнта.

Тобто на сьогодні спостерігається дуже цікавий феномен сучасної медицини: розрив між найвищим рівнем медичних наукових знань, з одного боку, і низькими результатами — з іншого. Здавалося б, медицина має приголомшливі досягнення, але ні на захворюваності, ні на показниках смертності, ні на тривалості життя людей це принципово не позначається. Серед причин неефективності — некомплектність пацієнта. Тому потрібні спільні зусилля всіх сторін лікувального процесу — як медиків, так і пацієнтів.

Підготувала Тетяна Чистик ■

Львівська МОЗ України, серія АГ, № 5999254, від 21.11.2011 р.

А. Сиделковский  
**ВРАЧЕБНЫЕ ОШИБКИ И ВРАЧЕБНЫЕ ДЕВИАЦИИ**

КАФЕДРА НЕВРОЛОГІЇ №1  
**КРОКУЮЧИ СТОЛІТТЯМИ**  
ЮВІЛЕЙНИЙ АЛЬБОМ

А. Сиделковский  
**ПРИКЛАДНА НЕВРОЛОГІЯ**

**НЕВРОЛОГІЯ**

УГОДИ ІСТОРІЇ КЛАСИЧЕСЬКОЇ НЕВРОЛОГІЇ  
STORY OF CLASSICAL NEUROLOGY HISTORY

АКСІМЕД  
НАУКОВИЙ ПОТЕНЦІАЛ,  
ВТІЛЕНИЙ В УСПІШНУ  
ПРАКТИЧНУ ДІЯЛЬНІСТЬ

АКСІМЕД  
КЛІНІКА СУЧАСНОЇ НЕВРОЛОГІЇ



# СУЧАСНІ МОЖЛИВОСТІ ЕТІОПАТОГЕНЕТИЧНОЇ ТА СИМПТОМАТИЧНОЇ ТЕРАПІЇ РЕСПІРАТОРНИХ ВІРУСНИХ ІНФЕКЦІЙ



ТКАЧЕНКО В.І., д.м.н., професор

Гострі респіраторні вірусні інфекції (ГРВІ) — захворювання вірусної етіології, що характеризуються переважним ураженням слизової оболонки дихальних шляхів та загальним інтоксикаційним синдромом (1, 2). Сьогодні відомі понад 200 збудників, які спричиняють ГРВІ, але найчастіше етіологічними чинниками є представники 9 груп вірусів — віруси грипу, парагрипу, аденовіруси, коронавіруси, пікорнавіруси, риновіруси, ентеровіруси, герпесвіруси, респіраторно-синцитіальний вірус тощо.

У 2020–2022 рр. у структурі захворюваності на ГРВІ у світі та Україні, за даними ВООЗ та Європейського центру профілактики та контролю захворювань, на перший план вийшла коронавірусна інфекція, спричинена різноманітними штамми вірусу SARS-CoV-2. Крім того, актуальними збудниками ГРВІ залишаються віруси грипу, парагрипу, аденовіруси, пікорнавіруси, риновіруси, ентеровіруси, герпесвіруси, респіраторно-синцитіальний вірус тощо [3].

У патогенезі ГРВІ можна виокремити такі етапи [1]:

- Ураження чутливого епітелію. Для частини ГРВІ існує певна вибірковість ураження верхніх дихальних шляхів, пов'язана з рецепторно-лігандними відношеннями, що дозволяє клінічно запідозрити етіологію ГРВІ.

- Розмноження вірусів в епітелії верхніх дихальних шляхів та його ушкодження.

- Генералізація процесу, вірусемія, ураження судинної стінки з розвитком вторинних процесів.

- Формування системної клітинної імунної відповіді, стимуляція розвитку гуморальної відповіді.

- Усунення інфекційного процесу, формування протівірусної гуморальної імунної відповіді, репаративні процеси відновлення.

Важливим аспектом патогенезу ГРВІ є те, що одужання відбувається за рахунок клітинного імунітету, а антитіла з'являються на стадії реконвалесценції і мають значення для захисту при повторному інфікуванні.

Лікування більшості ГРВІ є симптоматичним згідно з чинними клінічними протоколами [1, 2]. При цьому лікування коронавірусної хвороби та грипу повинно відбуватися згідно з відповідними клінічними протоколами та включати препарати, в першу чергу протівірусні, які мають доведену ефективність. Міністерство охорони здоров'я України наполегливо рекомендує лікарям уникати надмірного призначення ліків та бездоказових методів у лікуванні чи профілактиці грипу та інших респіраторних вірусних інфекцій.

Створення доказової бази щодо визначення ефективності застосування окремих препаратів із великого різноманіття лікарських засобів, які існують сьогодні на фармацевтичному ринку, є утрудненим у зв'язку з широким спектром збудників ГРВІ, короткотривалим перебігом захворювання, обмеженістю можливостей виділення й визначен-

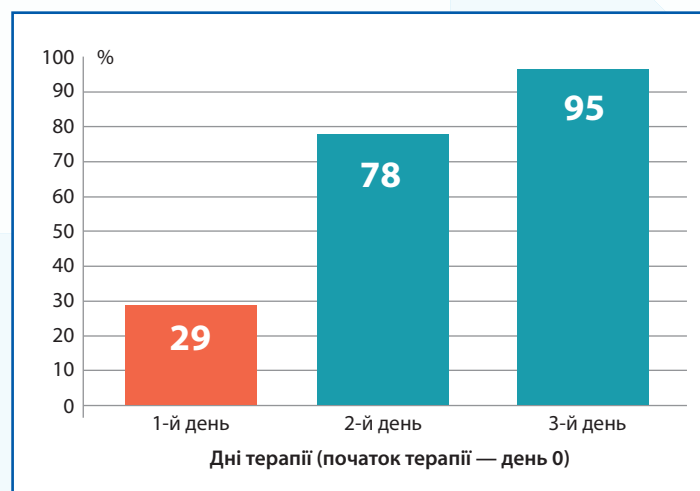


Рисунок 1. Кількість пацієнтів з нормальною температурою тіла  $< 37^{\circ}\text{C}$  на тлі лікування залежно від дня терапії

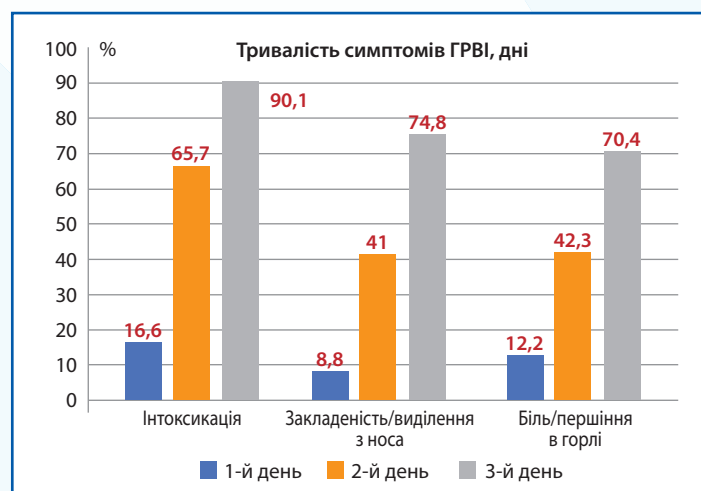


Рисунок 2. Динаміка інтоксикаційного та катарального синдрому протягом 3 днів лікування Ергофероном (11)

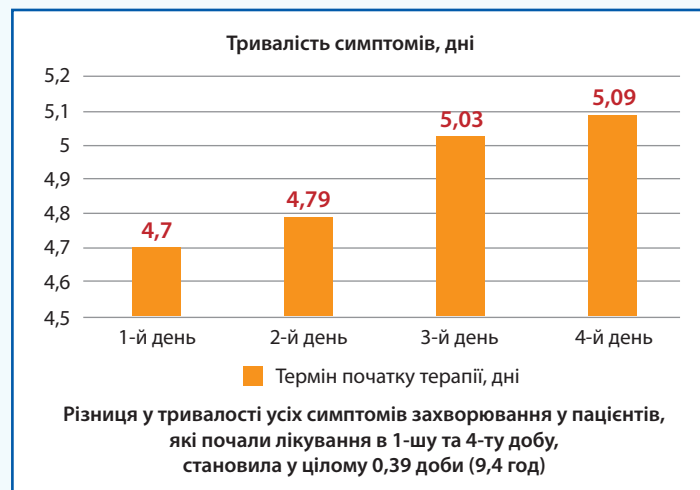


Рисунок 3. Середня тривалість симптомів захворювання залежно від дня початку терапії Ергофероном (у днях) (11)

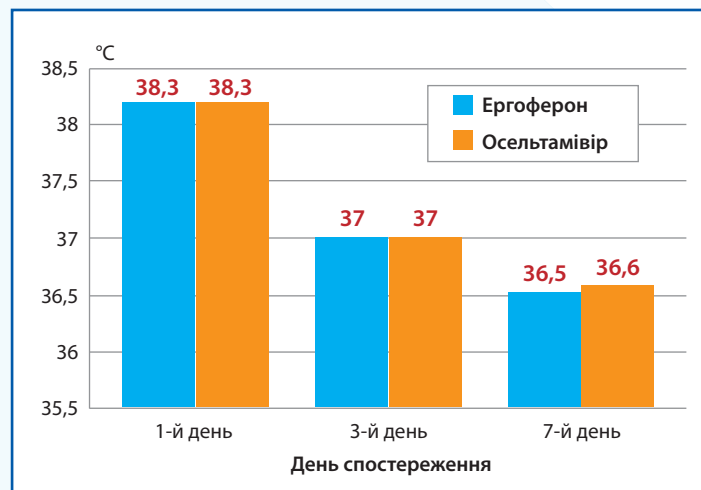


Рисунок 4. Динаміка температури тіла хворих на грип А і В при лікуванні Ергофероном і осельтамівіром

ня збудників лабораторними методами в кожного хворого та високою вартістю проведення багатоцентричних рандомізованих плацебо-контрольованих досліджень.

Оскільки важливим напрямком етіопатогенетичної терапії ГРВІ є застосування протівірусних і симптоматичних засобів [4], метою даної статті є аналіз опублікованих даних проведених клінічних досліджень щодо ефективності та безпечності застосування протівірусного лікарського засобу Ергоферон та протикашльового препарату Ренгалін як етіопатогенетичної та симптоматичної терапії респіраторних вірусних інфекцій.

Ергоферон впливає на широкий спектр респіраторних вірусів (віруси грипу А і В, парагрипу, аденовіруси, герпесвіруси, респіраторно-синцитіальні віруси та інші), у тому числі й мікст-інфекції, що обумовлене комплексним складом препарату і унікальним механізмом його дії [5].

Ергоферон створений на основі антитіл до інтерферону  $\gamma$  (ІФН- $\gamma$ ), гістаміну й рецептора CD4. Протівірусна та імунomodуюча дія Ергоферону досягається

шляхом впливу на систему інтерферонів у поєднанні з активацією процесів розпізнавання вірусів системою CD4-клітин, що забезпечує зупинку розмноження вірусів, їх знешкодження та видалення. ІФН- $\gamma$  і CD4-клітини впливають на адаптивний відділ вродженого імунітету: запускається вироблення довгоіснуючих Т-клітин пам'яті, стимулюється утворення сигнальних шляхів толерантності (IL-2, IL-4, IL-10 та ін.), рівновага зміщується від алергічної імунної відповіді Th2-типу в бік дезактивації антигенів за Th1-типом [8, 21].

Протизапальна та антигістамінна дія Ергоферону переважно реалізується за рахунок ефектів антитіл до гістаміну, які впливають на патогенетичну ланку — алергічний компонент вірусних інфекцій — і модифікують гістамінзалежну активацію периферичних і центральних  $\text{H}_2$ -рецепторів. Це призводить до зменшення набряку слизової оболонки дихальних шляхів, вираженості алергічних реакцій і зниження тону мускулатури бронхів [8, 21]. Таким чином, трикомпонентний склад Ергоферону дозволяє впливати на різні механізми

інфекційно-запального процесу та формувати адекватну протівірусну відповідь широкого спектра без ризику розвитку резистентності [6].

Ергоферон часто використовується в клінічній практиці з метою профілактики й лікування широкого спектра вірусних інфекцій, а також у складі комплексної терапії бактеріальних інфекцій. Його дія підтверджена численними клінічними дослідженнями [9–11], проведеними відповідно до чинних стандартів дослідження лікарських препаратів та принципів доказової медицини.

У міжнародній наглядній програмі «Ермітаж» [11] досліджувалася терапевтична ефективність та безпека застосування препарату Ергоферон. У неї були включені дані 8411 пацієнтів із ГРВІ та грипом віком від 6 місяців до 90 років. Усі пацієнти отримували лікування Ергофероном незалежно від термінів звернення за медичною допомогою, із них 26 % пацієнтів почали лікування після 48 годин від початку захворювання.

Результати програми показали високу терапевтичну ефективність Ергоферону, що проявлялося у швидкому зменшенні



симптомів ГРВІ та грипу на будь-яких термінах від початку терапії в пацієнтів незалежно від віку. При цьому терміни нівелювання основних синдромів грипу та ГРВІ (гарячкового, інтоксикаційного, катарального) не перевищували трьох днів. **Ергоферон нормалізує температуру тіла вже після 1-го дня лікування в 1/3 пацієнтів** (рис. 1, 2).

Крім того, **відзначена ефективність Ергоферону при початку лікування ним на будь-якій стадії захворювання.**

Різниця в тривалості всіх симптомів захворювання у пацієнтів, які почали лікування у 1-шу та 4-ту добу, становила 9,4 год (рис. 3). Його використання значно скорочувало кількість симптомів та симптоматичних ліків, а в половині випадків (49 %) дозволяло повністю виключити прийом засобів для симптоматичної терапії ГРВІ та грипу, що робило терапію більш безпечною й економічно вигідною.

Ергоферон добре переносився пацієнтами. Рідкісні небажані явища, які були відмічені в процесі лікування, не мали причинно-наслідкового зв'язку з прийомом препарату. На підставі цього практично всі лікарі (98,9 %) оцінили терапію препаратом Ергоферон як ефективну та безпечну [11].

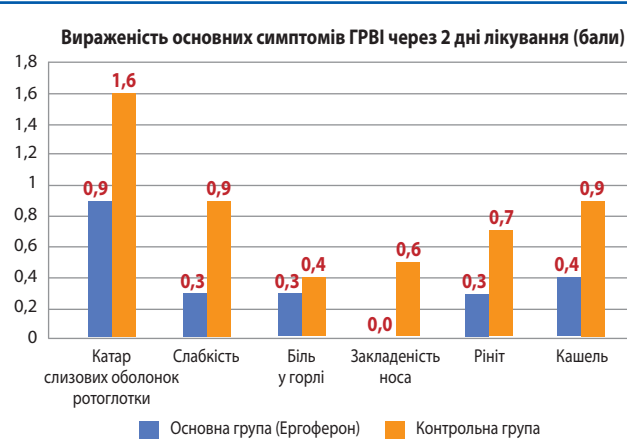
У багатоцентровому порівняльному рандомізованому клінічному дослідженні В.В. Рафальського [10] оцінювалися ефективність і безпека Ергоферону порівняно з осельтамівіром, рекомендованим ВООЗ як препарат 1-ї лінії в лікуванні грипу. У дослідження були включені пацієнти (n = 161), які звернулися до медичного закладу протягом перших 24 годин після появи симптомів грипу.

Результати дослідження показали, що **терапевтична дія Ергоферону порівнянна з ефектом осельтамівіру.** На тлі лікування Ергофероном до 3-го дня спостереження відзначалося зменшення вираженості інтоксикаційного синдрому в 2 рази. Середня тривалість симптомів грипу в цілому становила близько 2 днів і була порівнянна з ефектом осельтамівіру. Крім того, статистичний аналіз вказував на порівнянність показників частоти прийому жарознижуючих препаратів у досліджуваних групах.

Автори дійшли висновку про порівнянну терапевтичну ефективність осельтамівіру та Ергоферону: в обох групах відзначалося зниження температури тіла  $\leq 37,0$  °C на 3-й день лікування (рис. 4). Також на 3-й день терапії Ергофероном у 2 рази зменшувалися симптоми грипу (головний, м'язовий і суглобовий біль), що було порівнянне з групою, яка отримувала осельтамівір. При цьому у всіх учасників дослідження не було зафіксовано жодного випадку погіршення перебігу захворювання і розвитку ускладнень. Поліпшення якості життя пацієнтів, які отримували Ергоферон, підтверджувалося значущою позитивною динамікою сумарних балів опитувальника EQ5D і шкали суб'єктивної оцінки стану здоров'я.

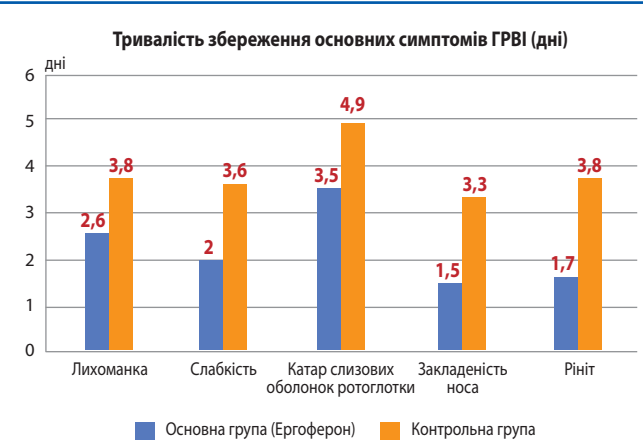
Таким чином, результати багатоцентрових порівняльних рандомізованих клінічних досліджень свідчать про високу ефективність і безпеку застосування Ергоферону в лікуванні пацієнтів із ГРВІ. Його призначення ефективне на будь-яких термінах від початку терапії, зменшує симптоми ГРВІ та запобігає розвитку бактеріальних ускладнень. Ергоферон добре переноситься у всіх вікових групах, практично не викликає побічних ефектів.

У дослідженні Крамарьова С.О. вивчалася ефективність застосування препарату Ергоферон в лікуванні дітей. Під наглядом перебували 60 дітей з ГРВІ середнього ступеня тяжкості віком від 4 до 17 років. Діти основної групи (30 осіб) в комплексній терапії отримували препарат Ергоферон. Діти контрольної групи (30 осіб) отримували тільки симптоматичну терапію ГРВІ. На перший і третій



Крамарьов С.О., Закардонцев Л.В. Ротавірусна інфекція: профілактика та лікування. Здоров'я дитини. 2019. Т. 14. № 3. С. 49-54.

Рисунок 5. Ергоферон у 2 рази швидше зменшує вираженість основних симптомів ГРВІ: кашлю, риніту, закладеності носа



Крамарьов С.О., Закардонцев Л.В. Ротавірусна інфекція: профілактика та лікування. Здоров'я дитини. 2019. Т. 14. № 3. С. 49-54.

Рисунок 6. Ергоферон більш ніж у 1,5 рази скорочує тривалість основних симптомів ГРВІ: лихоманки, слабкості, катаральних проявів

## ЕРГОФЕРОН ПРОТИВІРУСНИЙ ПРЕПАРАТ З ПРОТИЗАПАЛЬНОЮ ТА АНТИГІСТАМІННОЮ ДІЯМИ



**Посилена  
протівірусна дія<sup>1</sup>**



**Комбінований ефект:  
імуотропний, протівірусний,  
протизапальний та антигістамінний<sup>1</sup>**



**Ефективність співставна  
з осельтамівіром<sup>1, 2</sup>**



Застосовують у дорослих  
та дітей віком від 6 міс

ergoferon.com.ua

<sup>1</sup>Інструкція для медичного застосування препарату Ергоферон.

<sup>2</sup>Rafalsky V. et al. Efficacy and safety of Ergoferon versus oseltamivir in adult outpatients with seasonal influenza virus infection: a multicenter, open-label, randomized trial. International Journal of Infectious Diseases, 2016 Oct; 51:47-55.

Інформація для медичних та фармацевтичних працівників, для розміщення в спеціалізованих виданнях для медичних закладів та лікарів, а також для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозиумах з медичної тематики. РП МОЗ України від 21.03.2018 р. № УА/12931/01/01. Виробник: ЗАТ «Сантонка», Литва.





день лікування збирали зразки слини для визначення рівня секреторного імуноглобуліну А, альфа-інтерферону і гамма-інтерферону.

Результати дослідження продемонстрували, що на тлі застосування Ергоферону на один-два дні скорочувалася тривалість основних проявів ГРВІ (закладеність носа, риніт, катаральні прояви, лихоманка, слабкість) (рис. 5, 6). Скорочення термінів закладеності носа та риніту у пацієнтів основної групи також може бути пов'язане з наявністю в препараті Ергоферон антитіл до гістаміну, які модифікують гістамінзалежну активацію периферичних та центральних  $H_1$ -рецепторів, зменшують проникність капілярів, що і призводить до скорочення тривалості та вираженості ринореї, набряку слизової оболонки носа та закладеності

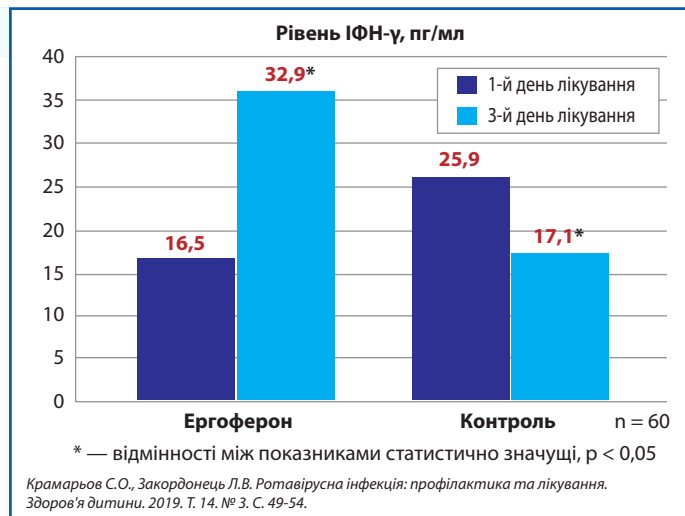


Рисунок 7. Ергоферон відновлює рівень ІФН-γ у пацієнтів з низькими вихідними показниками ІФН

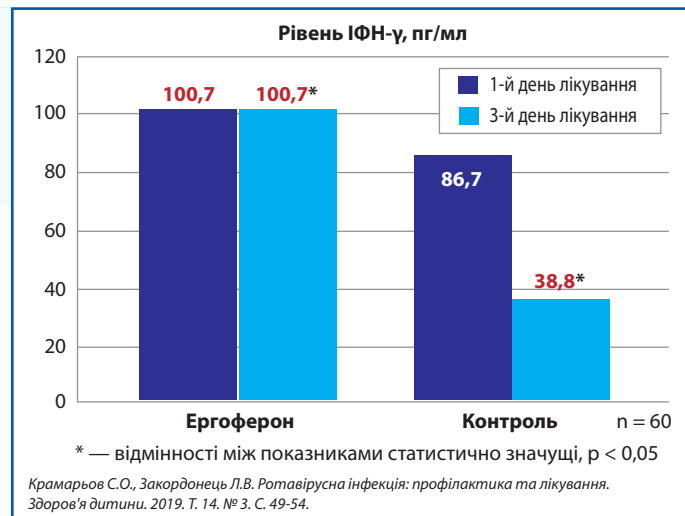


Рисунок 8. При високому вихідному рівні ІФН-γ застосування Ергоферону не призводить до посилення продукції ІФН

# Ренгалін

**Лікування сухого та вологого кашлю з 1-го дня терапії з протизапальною дією<sup>1,3</sup>**

- Чинить комбіновану дію: протизапальну, бронхолітичну, протикашльову<sup>1</sup>
- Ренгалін має протизапальний ефект, в порівнянні з фенспіридом зменшує вираженість денного кашлю в 2,5 раза<sup>2</sup>
- Ренгалін сприяє нормалізації аускультативної картини гострого бронхіту у 50 % пацієнтів уже на 4-й день<sup>2</sup>



1. Інструкція для медичного застосування препарату Ренгалін.
2. Кочуєва М.М. Застосування препарату Ренгалін — новий напрямок у регуляції кашлю. Новини медицини та фармації. 2020. № 10 (728); Чуловська У.Б. Сучасні підходи до діагностики та лікування продуктивного кашлю в амбулаторній практиці. Здоров'я України. 2021, листопад. № 22 (515).
3. Матюха Л.Ф. Ренгалін: застосування інноваційних технологій у лікуванні кашлю. Здоров'я України. 2021, лютий. № 3 (496); Кочуєва М.М., Грек І.І. Ренгалін — нові можливості ефективної терапії кашлю. Здоров'я України. 2021, лютий. № 4 (497).

Детальна інформація згідно з інструкцією для медичного застосування лікарського засобу Ренгалін.  
Інформація для медичних та фармацевтичних працівників, для розміщення в спеціалізованих виданнях для медичних закладів та лікарів, а також для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики.  
Ренгалін. Р.П. МОЗ України UA/17860/01/01 від 13.01.2020 р. Виробник: ЗАТ «Сантоніка», Литва.  
Будь-які відомості щодо побічних реакцій препарату повідомте за телефоном +38 (044) 400-90-78.



носа. Зменшення тривалості збереження інших симптомів ГРВІ у дітей основної групи зумовлене комплексним впливом складових препаратів Ергоферон. Проти-запальна активність антитіл до гістаміну в складі Ергоферону доповнюється результатами впливу антитіл до ІФН- $\gamma$  та антитіл до CD4, які регулюють функціональну активність CD4-рецептора CD4 лімфоцитів, що, у свою чергу, призводить до нормалізації імунорегуляторного індексу CD4/CD8, а також субпопуляційного складу імунотропних клітин (CD3, CD4, CD8, CD16, CD20). Також встановлений імунотропний вплив препарату — збільшення секреції секреторного імунoglobulinу А, альфа- та гамма-інтерферонів при зниженому початковому рівні продукції (рис. 7, 8). Усе це дозволило авторам дослідження зробити висновок, що застосування Ергоферону при ГРВІ у дітей є безпечним і перспективним методом лікування.

Також доведено, що **профілактичний курс Ергоферону протягом 1 місяця і більше знижує ймовірність повторного захворювання у 2 рази**. При профілактичному прийомі препарат підтримує готовність організму до зустрічі з вірусом, підвищує чутливість рецепторів до інтерферонів, а у відповідь на інфекцію вибірково підвищує здатність клітин виробляти ІФН- $\gamma$  [7].

Слід зазначити, що одним із найчастіших симптомів ГРВІ є кашель. Проникнення вірусу запускає кілька шляхів його формування: продукти запалення справляють тригерну дію на хеморецептори, одночасно підвищуючи чутливість усіх тусогенних (кашльових) рецепторів. Порушення мукоциліарного кліренсу поряд зі змінами обсягу і в'язкості властивостей мокротиння також бере участь у патогенезі кашлю. Непродуктивний характер кашлю, що має місце в перші дні захворювання, підвищує реактивність бронхів і сприяє зменшенню просвіту бронхіального дерева шляхом посилення запальних реакцій [12]. Нерідко навіть на тлі припинення інших загальних і місцевих симптомів ГРВІ кашель зберігається більш тривалий час, перестаючи виконувати свою захисну функцію [13]. Патогенетичною основою такого кашлю є поєднання зниженого порогу збудження кашльових рецепторів, гіперзбудливості кашльового центру і гіперреактивності бронхів в умовах збереження локального запального процесу [14–16].

З точки зору патогенезу для адекватного медикаментозного лікування кашлю необхідно розірвати патологічне коло: зменшити збудливість аферентної і центральної частини кашльового рефлексу (кашльові рецептори і кашльовий центр), нормалізувати реактивність бронхіального апарату, встановити контроль над продукцією і в'язкістю бронхіального секрету [16, 17]. При цьому важливим аспектом є скоординованість роботи всіх захисних компонентів дихальної системи (кашльовий рефлекс, утворення бронхіального секрету, мукоциліарний кліренс, тонування бронхів) і повноцінне виконання ними своїх функцій. Для досягнення множинних ефектів пропонується використовувати комплексні ліки, склад яких забезпечує не тільки багатоцільовий вплив, але і синергічність ефектів [16].

Препарат **Ренгалін**, що має додаткові протизапальні властивості, вигідно відрізняється від інших протикашльових засобів.

Ренгалін створений на основі афінно очищених високорозбавлених розчинів антитіл (АТ) до медіаторів запалення — брадикініну й гістаміну та АТ до морфіну. Ренгалін реалізує свої ефекти за рахунок модифікації лігандрецепторної взаємодії ендогенних регуляторів з відповідними рецепторами. Так, АТ до брадикініну впливають на запальний процес і фор-

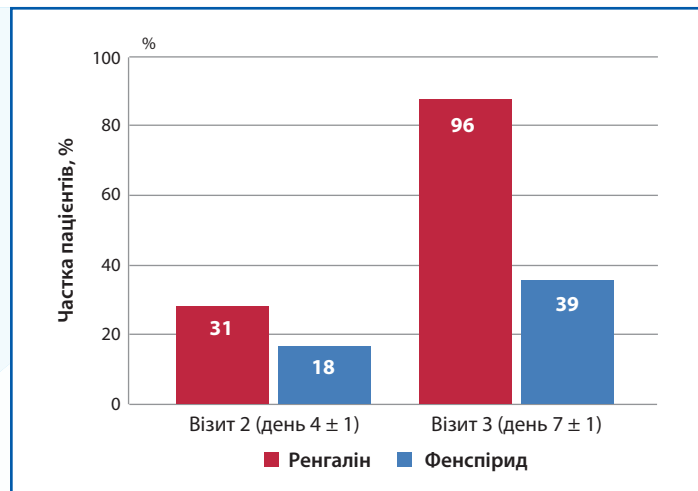


Рисунок 9. Вплив Ренгаліну та Фенспіриду на частоту денного кашлю (24)

мування кашльового рефлексу шляхом пригнічення синтезу й вивільнення брадикініну, а також розслаблення посприганної мускулатури органів дихання; водночас вони сприяють зниженню больових відчуттів. АТ до гістаміну впливають на гістамінозалежну активацію гістамінових рецепторів І-го типу, зменшують судинну проникність, гіперпродукцію слизу та знижують набряк слизової оболонки.

Завдяки зазначеним ефектам **Ренгалін забезпечує комплексну протизапальну, протикашльову, протинабрякову та бронхолітичну дію, а також ефективне лікування сухого, вологого й залишкового кашлю на всіх стадіях інфекційно-запального процесу**. Ренгалін не є муколітиком і відхаркувальним засобом, але він здатний полегшувати відходження мокротиння, що зумовлено його протинабряковими та спазмолітичними властивостями.

Так, у першому періоді респіраторних захворювань при переважанні «сухого» запалення з високою збудливістю кашльових рецепторів і клінічними проявами у вигляді частого, надсадного кашлю на перший план виходить регулюючий вплив Ренгаліну на опіатні рецептори, що забезпечує протикашльовий і анальгезуючий ефект. Терапевтична дія препарату на даному етапі проявляється зменшенням кашлю і супутніх йому больових відчуттів. Надалі в реалізації патогенезу респіраторних захворювань починає переважати ексудативно-катаральне запалення і більш значущим стає вплив Ренгаліну на рецептори до брадикініну і гістаміну для реалізації протизапального, бронхолітичного, протиалергічного ефектів, що сприяють швидкому припиненню кашлю та інфекційно-запального процесу в дихальних шляхах [8, 22].

У дослідженні Ренгаліну і Фенспіриду в лікуванні гострого бронхіту у дорослих пацієнтів порівнювалися ефективність і безпека. У ньому взяли участь 54 хворі з діагнозом «гострий бронхіт», які випадково були розподілені на дві групи: групу Ренгаліну ( $n = 26$ ) і групу Фенспіриду ( $n = 28$ ). Ренгалін застосовували за схемою: у перші три доби по 2 таблетки 3 рази/добу, на 4-ту — 7-му добу — по 1 таблетці 3 рази/добу. Фенспірид призначався в перші 3 доби по 1 таблетці (80 мг) 3 рази/добу, на 4-ту — 7-му добу — по 1 таблетці 2 рази/добу. Тривалість терапії становила 7 днів.

При оцінці тривалості та вираженості денного кашлю на тлі прийому Ренгаліну і прийому Фенспіриду було виявлено статистично значущі відмінності між групами ( $p < 0,001$ ). Уже на другому візиті (4-й день терапії) було виявлено статистично значущу переважання клінічної ефективності Ренгаліну, а на третьому візиті (7-й день терапії) середні значення основних показників у порівнюваних групах розрізнялися в 2 і більше рази. Загалом частка пацієнтів, які одужали повністю або мали незначні залишкові

прояви кашлю ( $\leq 2$  бали), становила 96 % у групі Ренгаліну проти 39 % у групі Фенспіриду (рис. 9). Таким чином, **клінічна ефективність Ренгаліну щодо усунення денного кашлю через 7 днів терапії виявляється приблизно у 2,5 рази вищою порівняно з такою Фенспіриду**.

Середня тривалість нічного кашлю в групі застосування препарату Ренгалін становила  $1,72 \pm 0,13$  днів, а в групі Фенспіриду —  $1,91 \pm 0,14$  днів ( $p > 0,2$ ). Разом із тим **за порівнянної тривалості нічного кашлю Ренгалін сприяв істотнішому зниженню його вираженості, що має важливе значення для забезпечення повноцінного сну пацієнтів із гострим бронхітом** (рис. 10).

Також **Ренгалін більше ніж у 2 рази зменшує кашльовий індекс порівняно з Фенспіридом завдяки протизапальному та протинабряковому ефектам** (рис. 11).

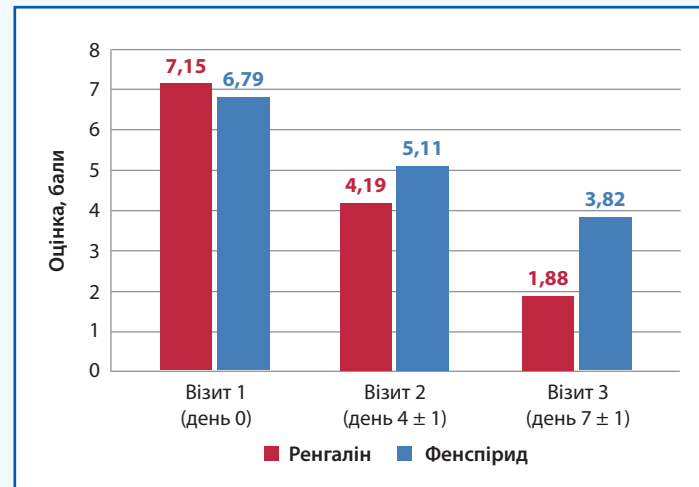


Рисунок 11. Середні значення сумарного кашльового індексу за період спостереження (23)

Клінічна ефективність Ренгаліну корелювала з позитивною динамікою аускультативних даних. Починаючи з візиту 2 аускультативна картина, характерна для гострого бронхіту, залишалася лише у 50 % пацієнтів групи Ренгаліну, тоді як у групі Фенспіриду таких пацієнтів було 89 %. До візиту 3 динаміка стала ще більш переконливою — жорстке дихання зберігалася лише у 15 % пацієнтів групи Ренгаліну проти 63 % пацієнтів групи Фенспіриду ( $p < 0,01$ ). **Ренгалін сприяє нормалізації аускультативної картини в 50 % пацієнтів уже на 4-й день, у 85 % — на 7-й день**.

Таким чином, клінічна ефективність Ренгаліну щодо купірування денного кашлю більше ніж у 2,5 рази перевищувала таку Фенспіриду. Також повідомлялося, що комбінація протикашльової, протизапальної та бронхолітичної дії Ренгаліну дає безперечні переваги порівняно з протизапальною дією Фенспіриду.

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

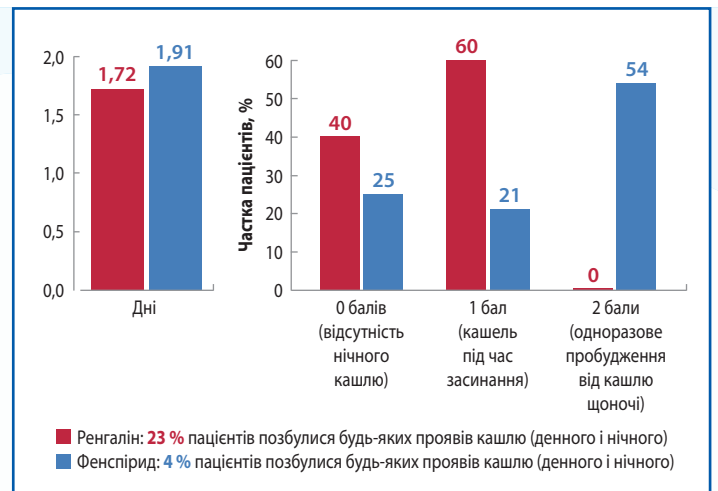


Рисунок 10. Вплив Ренгаліну та Фенспіриду на тривалість і вираженість нічного кашлю (23)

Отримані дані свідчать про наявність у Ренгаліну комбінованої дії, що дозволяє застосовувати препарат як при сухому, так і при вологому кашлі без ризику ускладнень і необхідності заміни препарату в процесі лікування захворювання.

## ВИСНОВКИ

Гострі респіраторні вірусні інфекції — найпоширеніші інфекційні захворювання у світі. В Україні у структурі ГРВІ сезону 2021–2022 рр., окрім коронавірусної інфекції та грипу, продовжують бути актуальними й циркулювати інші ГРВІ, які потребують диференціальної діагностики та окремого терапевтичного підходу. Лікування більшості ГРВІ є симптоматичним згідно з чинними клінічними протоколами. Створення доказової бази щодо визначення ефективності застосування окремих препаратів потребує проведення багатоцентрових рандомізованих плацебо-контрольованих досліджень.

Аналіз даних багатоцентрових рандомізованих досліджень показав ефективність та безпечність призначення протівірусного препарату Ергоферон, який має протівірусну, антигістамінну та імунотропну дію, сприяє індукції інтерферонів. Ергоферон ефективно діє на будь-яких термінах захворювання, швидко й надійно усуває симптоми гострих респіраторних захворювань, тим самим запобігає розвитку бактеріальних ускладнень, скорочує лікувальне навантаження на пацієнта і покращує якість життя. При цьому препарат має високий профіль безпеки й добре переноситься пацієнтами.

За даними клінічних досліджень, протикашльовий засіб Ренгалін чинить комплексну протизапальну, бронхолітичну, протиалергічну, протинабрякову та анальгетичну дію, починає діяти з першого дня призначення, дає безперечні переваги порівняно з протизапальною дією Фенспіриду. Ренгалін регулює активність кашльового центру, контролює запалення в респіраторному тракті. Поєднаний вплив його компонентів на різні патогенетичні механізми кашльового синдрому ефективний щодо лікування як сухого, так і вологого кашлю, що в сукупності з високою безпекою дозволяє рекомендувати його для широкого застосування в клінічній практиці.

Список літератури знаходиться в редакції ■



# ВПЛИВ СТРЕСУ НА ЕНДОТЕЛІЙ ТА ФОРМУВАННЯ ІНСУЛІНОРЕЗИСТЕНТНОСТІ

Стрес — це неспецифічна загальна реакція організму у відповідь на надмірне або патологічне подразнення (фізичне або психологічне), що проявляється надмірним напруженням реактивності (зміними гомеостазу та стану нервової й ендокринної системи) (1). Стрес може справляти різний вплив на організм людини, тому його поділяють на еустрес, який викликається, як правило, позитивними подіями в житті людини, та дистрес, що негативно впливає на стан її здоров'я. Дистрес найчастіше пов'язаний з несприятливими життєвими ситуаціями, у тому числі військовими подіями, коли внаслідок обстрілів та звуків повітряної тривоги виникають страх за власне життя і життя своїх близьких (2).

На сьогодні це особливо актуально для нашої країни, яка знаходиться в умовах тяжкої війни, кожен день якої приносить тривожні новини та небезпеку. Тривалий стрес пошкоджує механізми саморегуляції організму: змінюється природний цикл сну і неспання, у результаті знижується працездатність і самоконтроль, погіршується пам'ять і увага. Також порушуються добові коливання рівня гормонів, ритми дихання і серцебиття. Хронічний стрес послаблює імунітет та ускладнює перебіг і прогноз будь-яких соматичних захворювань [4].

## НЕЙРОЕНДОКРИННІ ОСІ ЗАГАЛЬНОГО АДАПТАЦІЙНОГО СИНДРОМУ ПРИ СТРЕСІ

Дослідження стресу довели, що в патогенезі всіх захворювань розрізняють власне пошкодження і компенсаторно-приспосувальні реакції організму на нього. Саме з таких позицій Ганс Сельє оцінив комплекс змін, викликаних стресом, і пізніше назвав його загальним адаптаційним синдромом [5]. Захисна роль синдрому полягає у формуванні неспецифічної резистентності організму до патогенних агентів незалежно від їх природи.

Згідно з концепцією Ганса Сельє, відповідь організму на стресорний вплив містить три стадії — тривоги, резистентності, а при тривалому впливі стресора — виснаження.

При впливі екстремальних факторів першими вмикаються механізми короткочасної екстреної адаптації (стадії тривоги). Роль наступної стадії стресу — підтримка досягнутого рівня адаптованості, що забезпечується механізмами довготривалої адаптації. Значення цього періоду — мобілізація і перерозподіл енергетичних ресурсів в організмі. Підвищений рівень кортизолу, активація внаслідок цього глюконеогенезу в печінці, зниження утилізації глюкози в периферичних тканинах та зменшення її кількості викликає гіперінсулінемію, яка при тривалому перебігу призводить як до інсулінорезистентності, так і до виснаження резервів бета-клітин. З причини зниження компенсації хронічна гіперглікемія, діючи на бета-клітини, призводить до зниження секретії інсуліну, а глюкостоксичний ефект — до її апоптозу [3, 8].

Кортизол стимулює конверсію протеїнів, жирів і вуглеводів в енергію, забезпечуючи клітини енергією навіть після того, як виснажені запаси глюкози в печінці і м'язах, посилює синтез глюкози і її секрецію в кров. Тому при тривалому стресі клітини відчувають недостатність енергії, так званий енергетичний голод [6, 7].

При стресі підвищений рівень кортизолу створює умови для відповідної реакції клітини або органа на дію іншого гормона — адреналіну, глюкагону, лютеотропного гормона і деяких інших гормонів — на різні органи і тканини, знижує рівень естрогену, прогестерону та тестостерону, тим самим гальмує статеву функцію [6, 7]. Через зниження рівня естрогенів у жінок прискорюються процеси старіння організму [3, 8, 10].

Крім того, під впливом високого рівня кортизолу відбувається зниження рівня оксиду азоту, що пригнічує активність синтази оксиду азоту [9]. Як наслідок інсулінорезистентності та зниження рівня інсуліну в крові в ендотеліальних клітинах активується фермент протеїнази G, який збільшує проникність судинних клітин для білків і порушує ендотеліальну релаксацію судин, активуються процеси перекисного окиснення, продукти якого пригнічують судинорозширювальну функцію ендотелію.

Усі ці фактори викликають розвиток ендотеліальної дисфункції та підвищують ризик розвитку кардіоваскулярної патології [9].

Тривалий стан стресу призводить до нейроендокринного виснаження, при якому відмічається зниження рівня усіх стресорних гормонів та розвиток соматичних захворювань, серед яких найбільше значення мають цукровий діабет 2-го типу та артеріальна гіпертензія [3, 8].

## МЕХАНІЗМ РОЗВИТКУ ЕНДОТЕЛІАЛЬНОЇ ДИСФУНКЦІЇ ПРИ ХРОНІЧНОМУ СТРЕСІ: ЦЕНТРАЛЬНА РОЛЬ ОКСИДУ АЗОТУ

Ендотелій — безперервний шар клітин, що вистилає внутрішню поверхню кровеносних судин. Протягом довгих років ендотелій розглядався виключно як пасивний бар'єр між кровотоком і міжклітинним простором судинної стінки. Однак ця теорія була переглянута після відкриття J. Vane і S. Banting зі співавторами (1976–1977) простагландину X, який згодом був названий простацикліном. Їхня робота продемонструвала роль ендотелію в синтезі вазоактивних речовин, що сприяють розслабленню гладких м'язів та пригніченню агрегації тромбоцитів [13, 14].

На сьогодні стало очевидним, що ендотелій є важливим нейроендокринним органом, який підтримує гомеостаз шляхом модулювання судинного тону, транспорту біологічних речовин у клітини, захисту стінки судин, регуляції запальних і репаративних процесів у відповідь на пошкодження. Ендотелій продукує різні біологічно активні речовини, у сукупності названі ендотеліальними вазодилаторами і вазоконстрикторами. Баланс між цими двома групами визначає судинний тонус і місцевий кровотік [5, 15].

До ендотеліальних вазодилаторів належать оксид азоту (NO), простациклін, а також ендотеліальні гіперполяризуючі фактори (сульфід водню, пероксид водню, монооксид вуглецю та інші).

NO є найпотужнішим ендогенним вазодилатором. Проникаючи з ендотеліальних клітин до гладком'язових клітин судинної стінки і зв'язуючись з гуанілатциклазою, він призводить до вивільнення циклічного гуанозинмонофосфату і стимуляції протеїнази G, у результаті чого знижується концентрація внутрішньоклітинного кальцію і відбувається вазорелаксація. Крім того, NO має протизапальні властивості, інгібуючи синтез цитокінів та міграцію лейкоцитів у судинну стінку, гальмуючи проліферацію гладком'язових клітин та адгезію тромбоцитів [11, 12, 16–18].

Серед основних ендотеліальних вазоконстрикторів можна виділити ендотелін-1 і ангіотензин II, які є найпотужнішими судинними констрикторами. Ефект ангіотензину II, опосередкований ангіотензиновими рецепторами 1-го типу, проявляється не тільки вираженою вазоконстрикцією, але і посиленням гіпертрофії гладком'язових клітин, стимуляцією секретії альдостерону і утворення вільних радикалів, констрикцією еферентних артеріол клубочків і активацією симпатoadреналової системи [18, 19]. Крім сильної вазоконстрикторної дії, ендотелін-1 стимулює проліферацію гладком'язових клітин, інгібує фібриноліз, посилює активність ренін-ангіотензинової та симпатoadреналової систем [19, 20].

Таким чином, дисфункція ендотелію пов'язана з порушенням балансу між ендогенними факторами судинної релаксації і констрикції, з переважанням останніх.

Знаючи структурних і функціональних змін, ендотелій втрачає свою захисну і антитромботичну функцію, активує процеси проліферації і механізми ремоделювання, перетворюючись на проатеросклеротичну структуру. При порушенні нормального функціонування ендотелію також стає джерелом утворення речовин, що справляють несприятливий вплив на судинну стінку, таких як ендотелін-1, тромбоксан A2, простагландин H2 і вільні радикали [21].

При хронічному стресі центральну роль у розвитку ендотеліальної дисфункції має оксид азоту. Як відомо, NO утворюється із аліфатичної незамінної амінокислоти — аргініну за допомогою ферментів із родини NO-синтаз. На сьогодні відомі три основні форми NO-синтази: нейрональна, ендотеліальна та індукційна (мононуклеарна або макрофагальна). Нейрональна та ендотеліальна NO-синтази мають стабільну активність, тоді як активність індукційної NO-синтази регулюється цитокінами в досить широкому діапазоні [11, 22, 23]. Доступність L-аргініну для ендотеліальної NO-синтази розглядають як одну з визначальних умов продукції ендогенного NO.

Саме ця сполука регулює активність і послідовність запуску всіх інших біологічно активних речовин, що продукуються ендотелієм. Оксид азоту не тільки викликає розширення судин, але і блокує проліферацію гладком'язових клітин, перешкоджає адгезії клітин крові і має антиагрегантні властивості [12].

При тривалому стресі під впливом високого рівня кортизолу та розвитку інсулінорезистентності відбувається зниження синтезу NO із аргініну, а також його підвищена деградація та погіршення дифузії оксиду азоту до клітин-мішеней [22].

Доведено, що тривалий, хронічний стрес підвищує ризик серцево-судинних захворювань — артеріальної гіпертензії, стенокардії, інфаркту міокарда, інсульту. Порушення ендокринної системи, яка вимушена постійно вкидати в кров додаткове харчування у вигляді глюкози і жирних кислот, призводить до розвитку цукрового діабету.

## ЗАСТОСУВАННЯ L-АРГІНІНУ (ТІВОРТІНУ) — ОСНОВНИЙ ФАРМАКОЛОГІЧНИЙ ПІДХІД ДО ВІДНОВЛЕННЯ ФУНКЦІЇ ЕНДОТЕЛІЮ

При наявності ендотеліальної дисфункції терапевтичним заходом може бути вплив на ендотеліальну вазодилатацію шляхом посилення вивільнення оксиду азоту або поліпшення його біодоступності. У цьому випадку варто згадати біохімічний процес синтезу оксиду азоту: він утворюється з L-аргініну за допомогою ферменту NO-синтази. Саме тому перспективним методом впливу на стінку судини за умови порушення ендотеліальної функції є застосування природного попередника оксиду азоту — L-аргініну [23]. Це обумовлено тим, що аргінін чинить антиоксидантну дію — зниження продукції вільних радикалів та їх накопичення; обумовлює пригнічення вивільнення асиметричного диметиларгініну (ADMA) — найважливішого блокатора NO-синтази; запобігає продукції факторів адгезії (зменшення адгезії лейкоцитів та тромбоцитів до ендотелію); пригнічує синтез ендотеліну-1, який виконує роль вазоконстриктора [24].

Низка експериментальних і клінічних досліджень показала, що введення субстрату для синтезу NO, L-аргініну, зменшує прояви ендотеліальної дисфункції.

У дослідженні J. Loscalzo було показано, що L-аргінін може потенціювати синтез NO і зменшувати прояви ендотеліальної дисфункції завдяки відновленню активності eNOS [25]. L-аргінін перешкоджає окисненню BH4 — основного кофактора NOS. Також L-аргінін гальмує окиснення ліпопротеїнів низької щільності (ЛПНЩ), які, у свою чергу, знижують рівень NO; розриває комплекс eNOS з кавеоліном, який пригнічує активність фермента; відновлює порушені ЛПНЩ функції біомембран, у тому числі мембранозв'язаних рецепторів, що опосередковують стимулюючу активність eNOS на вплив низки біологічно активних сполук, залежних від NO вазодилаторів. Він перешкоджає викликаному супероксиданієм і ЛПНЩ роз'єднанню eNOS, у результаті чого вона починає постачати електронні молекулярному кисню і збільшувати кількість супероксиданіону, сприяючи порушенню рівноваги NO/O<sub>2</sub><sup>-</sup> в сторону останнього.

Крім того, L-аргінін підвищує біоактивність NO за допомогою прямої антиоксидантної активності, стимулює виділення гістаміну з основних клітин, що доповнює судинорозширювальний ефект, знижує активність норадреналіну, і це сприяє дії ендогенних вазодилаторів, таких як NO [26]. Застосування L-аргініну *in vivo* знижує рівень NOS-опосередкованого супероксиду [27], впливає на внутрішньоклітинний pH, що покращує транспорт Ca і активацію eNOS, сприяє неферментному перетворенню нітриту в NO [28].

L-аргінін допомагає подолати блокаду експресії eNOS, спричинену ендогенними інгібіторами eNOS (ADMA та LNMMA), а також підвищену активність аргінази при атеросклеротичному процесі [29]. Він знижує активність лімфоцитів і рівень антитіл до окиснених ЛПНЩ [30], концентрацію ендотеліну-1, потенційного вазоконстриктора та важливого модулятора ендотеліальної дисфункції [25].

Крім того, не виключена наявність у L-аргініну здатності покращувати утилізацію глюкози тканинами шляхом зниження вираженості інсулінорезистентності, безпосередньо пов'язаної з прозапальною активацією [32, 33].

Слід відмітити, що препаратом, який містить L-аргінін, є препарат Тівортін. Він випускається в двох лікарських формах: для парентерального застосування й у формі розчину для перорального застосування, що дозволяє застосовувати його в комплексному лікуванні пацієнтів як на стаціонарному етапі, так і в амбулаторній практиці. Розчин для інфузії Тівортін вводиться внутрішньовенно краплинно зі швидкістю 10 крапель на 1 хвилину у перші 10–15 хвилин, потім швидкість введення можна збільшити до 30 крапель на 1 хвилину. При пероральному застосуванні Тівортін аспаратат приймають по 5 мл під час їди 3–8 разів на добу (максимальна добова доза — 8 г) [36].

## КСИЛАТ — ІНФУЗІЙНИЙ РОЗЧИН З БАГАТОАТОМНИМ СПИРТОМ КСИТОЛОМ ЯК ІНСУЛІНОНЕЗАЛЕЖНЕ ДЖЕРЕЛО ЕНЕРГІЇ ПРИ ХРОНІЧНОМУ СТРЕСІ

Кортизол стимулює конверсію протеїнів, жирів і вуглеводів в енергію, забезпечуючи клітини енергією навіть після того, як виснажені запаси глюкози в печінці та м'язах, посилює синтез глюкози та її секрецію в кров. Тому при тривалому стресі клітини відчувають недостатність енергії, так званий енергетичний голод.

Ксилат — збалансований багатокомпонентний інфузійний розчин на основі ксилітолу — п'ятиатомного спирту з інсулінонезалежною утилізацією.

Численними дослідженнями встановлено, що ксиліт є хорошим джерелом енергії. При його розщепленні вивільняється 4,06 ккал/г. Про швидке енергетичне використання ксиліту, введенного внутрішньовенно, свідчить також зниження рівня



неорганічного фосфату в плазмі крові [37]. У цьому плані ксиліт не відрізняється від фруктози, однак, на відміну від неї, при внутрішньовенному введенні не викликає зниження рівня аденілнуклеотидів у печінці, особливо АТФ, АДФ, АМФ, а, навпаки, сприяє збільшенню вмісту АТФ [37]. При цьому вироблення реалізованої ксилітом енергії приблизно на 10 % більше, ніж у глюкози.

Встановлено, що організм людини і тварини легко і в досить великій кількості засвоює екзогенний ксиліт. На відміну від глюкози обмін ксиліту в організмі не залежить від інсуліну. Порівняно з глюкозою ксиліт швидко і пасивно проникає в клітини, маючи внаслідок цього велику ділянку поширення в організмі. Ксиліт може використовуватися для синтезу глікогену як у здорових, так і у хворих з інсулінорезистентністю або цукровим діабетом, причому в печінці синтез глікогену, на відміну від м'язів, може відбуватися без участі інсуліну.

Оскільки ксиліт не є чужорідною речовиною для організму людини, а являє собою нормальний проміжний продукт вуглеводного обміну, то можна очікувати, що його екзогенне введення в організм не буде викликати будь-яких порушень у роботі різних органів і систем. Дійсно, ксиліт є речовиною, яка добре переноситься і практично нетоксична для організму.

У результаті особливого способу обміну ксиліту за участю пентозофосфатного циклу незалежно від глюкозо-6-фосфатдегідрогенази, яка неактивна при стресі, інсулінорезистентності, він може забезпечувати швидке підвищення енергії й ефект економії білка, більш виражений, ніж у глюкози. Ксиліт є поліспиртом з вираженою антикетогенною дією, метаболізується незалежно від інсуліну і не чинить діуретичної дії (стимуляція секреції інсуліну) [37].

Ксилітол справляє стимулюючу дію на білковоутворюючу функцію печінки, що проявляється посиленням вироблення дрібнодисперсної частини білка і накопиченням в її тканинах нуклеотидів, особливо ДНК.

Ксилат не впливає помітно на рівень цукру в крові, утилізація його в організмі не залежить від інсуліну. Більше того, за даними низки авторів, ксилат сам сприяє виробленню ендогенного інсуліну [38]. У зв'язку з цим ксиліт може застосовуватися у хворих на цукровий діабет не тільки як замісник цукру, але і в лікувальних цілях. Хоча препарат має певну енергетичну цінність і швидко засвоюється, його можна рекомендувати хворим з ожирінням, беручи до уваги антикетогенну дію, здатність запобігати жировій інфільтрації печінки [39].

Ксиліт викликає також значні зміни в жировому обміні, знижуючи вміст вільних жирних кислот без зміни концентрації глюкози крові. Антикетогенний ефект ксиліту більш виражений, ніж у інших поліспиртів, сорбіту, маніту, із перетворенням ксиліту в печінковий глікоген, що зменшує мобілізацію жиру. Таким чином, ксиліт, уведений в організм, має виражену ліпотропну та антикетогенну дію.

Ксилат — збалансований багатокомпонентний інфузійний розчин на основі ксилітолу. Ксилітол — п'ятиатомний спирт з інсулінорезистентною утилізацією, що дозволяє використовувати його як джерело енергії при стресовій інсулінорезистентності та гіперглікемії. Ксилітол не впливає на рівень глюкози в крові, сприяє секреції ендогенного інсуліну, а також має найбільш виражену антикетогенну дію серед усіх вуглеводів та цукроспиртів.

Ксилат містить збалансований комплекс електролітів без надлишку іонів хлору, тому не викликає розвитку гіперхлоремічного ацидозу. Натрію ацетат — залужнюючий засіб уповільненої дії, забезпечує корекцію ацидозу без різких коливань рН [36].

## ВИСНОВКИ

➔ Стрес — це неспецифічна загальна реакція організму у відповідь на надмірне або патологічне подразнення (фізичне або психологічне), що проявляється надмірним напруженням реактивності (змінами гомеостазу та стану нервової й ендокринної системи).

➔ У разі стресу у речовині кори надниркових залоз за допомогою АКТГ стимулюється синтез глюкокортикоїдів — кортизолу. Його підвищений рівень, активація унаслідок цього глюконеогенезу в печінці, зниження утилізації глюкози в периферичних тканинах та зменшення її кількості викликає гіперінсулінемію, яка при тривалому перебігу призводить до інсулінорезистентності. Кортизол стимулює конверсію протеїнів, жирів і вуглеводів в енергію, забезпечуючи клітини енергією навіть після того, як виснажені запаси глюкози в печінці і м'язах, посилює синтез глюкози та її секрецію в кров. Тому при тривалому стресі клітини відчувають недостатність енергії, так званий енергетичний голод. Кортизол знижує рівень естрогену, прогестерону та тестостерону, тим самим гальмує статеву функцію. Шляхом зниження рівня естрогенів у жінок прискорюються процеси старіння організму.

➔ При тривалому стресі та інсулінорезистентності, через зниження синтезу NO із аргініну, а також його підвищену деградацію та погіршення дифузії оксиду азоту до клітин-мішеней, розвивається ендотеліальна дисфункція.

➔ Перспективним методом впливу на стінку судини за умови порушення ендотеліальної функції є застосування природного попередника оксиду азоту — L-аргініну (Тівортін). Це обумовлено тим, що аргінін чинить антиоксидантну дію — зниження продукції вільних радикалів та їх накопичення; обумовлює пригнічення вивільнення ADMA — найважливішого блокувача NO-синтази; запобігає продукції факторів адгезії (зменшення адгезії лейкоцитів та тромбоцитів до ендотелію); пригнічує синтез ендотеліну-1, який виконує роль вазоконстриктора.

➔ Ксилат — інфузійний розчин з багатоатомним спиртом ксилітолом, реко-

мендований як інсулінорезистентне джерело енергії при хронічному стресі. Ксилітол — п'ятиатомний спирт з інсулінорезистентною утилізацією, що дозволяє використовувати його як джерело енергії при стресовій інсулінорезистентності та гіперглікемії. Ксилітол не впливає на рівень глюкози крові, сприяє секреції ендогенного інсуліну, а також має найбільш виражену антикетогенну дію серед усіх вуглеводів і сахароспиртів. Він містить збалансований комплекс електролітів без надлишку іонів хлору, тому не викликає розвитку гіперхлоремічного ацидозу. Натрію ацетат — залужнюючий засіб уповільненої дії, забезпечує корекцію ацидозу без різких коливань рН.

Список літератури знаходиться в онлайн-версії статті на сайті [www.mif-ua.com](http://www.mif-ua.com)

Підготувала Тетяна Чистик ■

**Інструкція для медичного застосування лікарського засобу КСИЛАТ<sup>®</sup>**

**Склад:** 1 мл розчину містить ксилітолу 50 мг, натрію ацетату тригідрату (у перерахуванні на натрію ацетат) 2,6 мг, натрію хлориду 6 мг, кальцію хлориду дигідрату (у перерахуванні на кальцію хлорид) 0,1 мг, калію хлориду 0,3 мг, магнезію хлориду гексагідрату (у перерахуванні на магнезію хлорид) 0,1 мг; допоміжна речовина: вода для ін'єкцій. **Енергетична цінність** – 200 ккал/л. Теоретична осмолярність 610 мОсмоль/л, рН 6,0–7,6. **Фармакотерапевтична група.** Кровозамінники та перфузійні розчини. Розчини електролітів. Електроліти у комбінації з іншими препаратами. Код АТС В05Х А31. **Фармакологічні властивості.** Ксилітол – п'ятиатомний спирт, чинить виражену антикетогенну дію, є джерелом енергії з незалежним від інсуліну метаболізмом. Натрію ацетат належить до залужнюючих засобів уповільненої дії. **Показання.** Для часткового покриття потреби у вуглеводах, що виникає при цукровому діабеті та при інших порушеннях утилізації глюкози. **Спосіб застосування та дози.** Вводити внутрішньовенно крапельно, зі швидкістю 50–70 крапель на хвилину. Для парентерального харчування хворих по 600–1000 мл (10–15 мл на 1 кг маси тіла хворого), одноразово або двічі на добу (добова доза може бути розділена на 2 введення). **Побічні реакції.** Алергічні реакції, рідко – тахікардія, подразнення периферичних вен у місці введення. РЛ UA/1070/01/01, термін дії р.л. необмежений з 02.01.2019.

**Інструкція для медичного застосування лікарського засобу Тівортін<sup>®</sup> р-н для інфузій.**

**Лікарська форма:** р-н для інфузій у флаконах по 100 мл. **Склад:** 100 мл розчину містить 4,2 г аргініну гідрохлориду (в 100 мл міститься 20 ммоль аргініну гідрохлориду). **Тівортін<sup>®</sup> аспарат.** Лікарська форма: р-н для перорального застосування у флаконах 100 і 200 мл. **Склад:** 5 мл розчину містить L-аргініну аспарату 1 г (L-аргініну – 0,57 г, кислоти аспаратної – 0,43 г). **Фізико-хімічні властивості:** прозора, ледь жовтуватого кольору рідина з характерним карамельним запахом, солодка на смак. **Показання.** Астенічні стани, атеросклероз судин серця, головного мозку, артеріальна гіпертензія, хронічна серцева недостатність, гіперхолестеринемія. **Побічні реакції.** Рідко – відчуття легкого дискомфорту в шлунку і кашечення, головний біль. **Спосіб застосування та дози.** Тівортін<sup>®</sup> р-н для інфузій. Препарат вводиться внутрішньовенно крапельно зі швидкістю 10 крапель/хв за перші 10–15 хв, потім швидкість введення можна збільшити до 30 крапель/хв. Добова доза препарату становить 100 мл розчину. **Курс терапії:** 7–10 днів. Тівортін<sup>®</sup> аспарат. Вживають всередині, під час їжі по 5 мл 3–8 разів/добу. Тривалість курсу терапії – 8–15 днів, за необхідності курс лікування повторюють. РП МОЗ України UA/8954/01/01, термін дії р.л. необмежений з 22.10.2018, UA/9941/01/01, термін дії р.л. необмежений з 02.10.2019.

**Висновок:**

1. Можливість використання препаратів ксилітолу та L-аргініну у менеджменті менопаузи. І.В. Лазна. Репродуктивне здоров'я жінки №2 (47)/2021, с. 57–60. 2. Жінки в менопаузі та стратегія Life extension. І.В. Лазна, В.М. Кривіцька, Ю.В. Подбельська. Медична аспірантура жінки № 3 (138)/2021. 3. Метаболічна регуляція в мітохондрії як перспективний шлях оздоровлення організму. Татарчук Т.В., Макалій Е.Г. Репродуктивна ендокринологія №3 (59)/2021. 4. Інструкція для медичного застосування препарату Ксилат. 5. Інструкція для медичного застосування препарату Тівортін. Дані матеріал призначені для медичних фахівців і для розповсюдження під час спеціалізованих медичних заходів. Перед призначенням ознайомтеся з повним текстом інструкції виробника.

**Сторінка, де ви можете дізнатися про курс Life extension** →

**КСИЛАТ-ФАРМ**  
www.mif-ua.com



# СИСТЕМА ЗГОРТАННЯ КРОВІ У НОВОНАРОДЖЕНИХ: КОНЦЕПЦІЯ «РОЗВИВАЮЧОГО ГЕМОСТАЗУ»



МЕЛЬНИК О.О., к.б.н.  
ТОВ «ЛАБІКС», м. Київ, Україна

Система згортання крові новонароджених кількісно та якісно відрізняється від такої в дорослих. Зміни в системі гемостазу вперше описані М. Andrew et al. у 1980-х роках і були названі «розвиваючим гемостазом» [1–3]. Термін «розвиваючий гемостаз» застосовується щодо такого періоду, коли неонатальна система гемостазу, що розвивається, знаходиться в балансі про- і антикоагулянтних факторів. Кровотворна система людини регулюється у процесі розвитку, що призводить до якісних та кількісних відмінностей медіаторів первинного та вторинного гемостазу, а також фібринолізу у новонароджених та дітей раннього віку [4, 5].

## 1. ФУНКЦІЯ І КІЛЬКІСТЬ ТРОМБОЦИТІВ У НОВОНАРОДЖЕНИХ

Тромбоцити являють собою невеликі дископодібні клітинні частинки, що продукуються мегакаріоцитами і найбільш відомі своєю роллю в утворенні тромбів. З моменту їхнього початкового опису в середині XIX століття з'явилися додаткові дані про їх будову та функції (відновлення тканин і загоєння ран, участь в ангіогенезі та пухлинних процесах, запаленні тощо). Тромбоцити здатні виконувати ці різноманітні функції та взаємодіють завдяки численним рецепторам та лігандам на їх поверхні, а також наявному сховищу з більше ніж 300 білками у їхній цитоплазмі та гранулах.

Тромбоцити необхідні для первинного гемостазу. З цієї причини кількість тромбоцитів завжди є частиною початкової оцінки новонароджених. Проблеми, пов'язані з визначенням функції неонатальних тромбоцитів, існують на декількох рівнях [6]. По-перше, отримання адекватного об'єму крові для повної оцінки функції тромбоцитів у новонароджених складне, особливо в ранньому гестаційному віці. По-друге, зовсім не зрозуміло, як інші показники гемостазу впливають на функцію тромбоцитів. Зокрема, це стосується зміни рівнів про- та антикоагулянтних білків. Новонароджені часто мають вищий гематокрит та середній обсяг еритроцитів (MCV) порівняно з дітьми старшого віку та дорослими, що, ймовірно, посилює первинний гемостаз та може компенсувати змінену функцію неонатальних тромбоцитів [7]. Оскільки у більшості досліджень використовувалися тромбоцити, отримані з пуповинної крові, а не із зразків периферичної крові для функціонального аналізу, за-

лишається неясним, наскільки точно це відображає функцію тромбоцитів новонародженого [8].

### 1.1. Функціонування неонатальних тромбоцитів

Блок-регулятор синтезу тромбоцитів — тромбопоетин виявляється в печінці плода вже на шостому тижні вагітності, а мегакаріоцити — клітини-попередники, які формують та виділяють у кровотік тромбоцити, — на восьмому тижні [9, 10]. Кількість мегакаріоцитів обернено пропорційна гестаційному віку, тому здорові недоношені новонароджені зазвичай мають вищі їх рівні, тоді як рівні у здорових доношених новонароджених і дорослих збігаються [11, 12]. Клітини-попередники неонатальних мегакаріоцитів мають більш високий проліферативний потенціал у відповідь на тромбопоетин порівняно з клітинами дорослих, і ця чутливість ще вища у недоношених новонароджених. Однак неонатальні мегакаріоцити, як правило, меншого розміру і з нижчою плідністю порівняно з клітинами дорослих, продукують менше тромбоцитів на мегакаріоцит [13]. Тромбоцити новонароджених та дорослих мають ультраструктурну подібність та містять порівнянні глікопротеїни мембранних рецепторів [14, 15]. Тромбоцити новонароджених, як правило, містять більш незрілі форми, здатні утворювати менше псевдоподій, розвинених мікротрубочок і  $\alpha$ -гранул. Хоча вони зберігають порівнянні з дорослими рівні АДФ, АТФ та серотоніну у своїх щільних гранулах, загальне вивільнення щільних гранул при активації тромбоцитів у новонароджених нижче [16, 17]. Кількість тромбоцитів залежить від гестаційного віку, збільшується протягом внутрішньоутробного життя і зазвичай досягає очікуваного діапазону для дорослих від 150 000/мкл до 450 000/мкл приблизно з 22-го тижня вагітності [18]. Відсоток сітчастих (ретикулярних) тромбоцитів — показник тромбоцитів, що знову продукуються, вищий у кровообігу новонароджених [19]. Адгезія тромбоцитів до субендотеліального позаклітинного матриксу та його поверхні вища у новонароджених, ніж у дорослих, незважаючи на порівнянне зв'язування колагену або агрегацію тромбоцитів [20]. Підвищена неонатальна адгезія тромбоцитів пов'язана з опосередкованою дією неонатального плазматичного фактора фон

Віллебранда (vWF), який включає незвичайно великі мультимери [21]. Порівняно з дорослими новонароджені мають більш високу концентрацію циркулюючого фактора Віллебранда та більший відсоток величезних молекул мультимерів цього фактора, що сприяє найбільш ефективному стимулюванню тромбоцитарно-судинної ланки. Це, ймовірно, пояснює, чому, незважаючи на знижену функцію тромбоцитів, час кровотечі у новонароджених коротший, ніж у дорослих та дітей старшого віку. Тому, принаймні теоретично, введення повністю активних дорослих тромбоцитів новонародженому може бути потенційно тромбогенним.

Неонатальні тромбоцити показують помітне зниження функції протягом перших 2–4 тижнів після народження. Вони мають меншу кількість  $\alpha$ 2-адренорецепторів, експресію рецепторів тромбіну (рецептори, що активуються протеазою, PAR) PAR-1 та PAR-4, а також пригнічення передачі сигналів від рецептора тромбоксану. Крім того, неонатальна гіпореактивність тромбоцитів може бути пов'язана з меншою кількістю щільних гранул та функціональними дефектами в альфа-гранулах, які зменшують дегрануляцію та зв'язування фібриногену. Цікаво, що такі протидіючі фактори, як середній обсяг тромбоцитів (MPV), більш високий гематокрит при народженні, підвищені концентрації фактора Віллебранда і його надвеликих мультимерів, посилюють взаємодію між тромбоцитами і стінками судин і зрештою зберігають неонатальний гемостатичний статус у рівновазі.

Уміст фосфоліпідів та вихідну експозицію поверхневого фосфатидилсерину тромбоцитів можна порівняти у дорослих та новонароджених [22, 23]. Прокоагулянтна активність тромбоцитів оцінюється за часткою активованих тромбоцитів, що несуть на своїй поверхні фосфатидилсерин, від загальної кількості активованих тромбоцитів. Фосфатидилсерин при активації тромбоцита виходить на зовнішній шар мембрани у частини тромбоцитів, що призводить до зв'язування білків згортання крові та прискорення реакцій за їх участю. Прокоагулянтна активність, особливо у недоношених новонароджених, зазвичай нижча, незважаючи на вищі рівні експонованого фосфатидилсерину. Ця низька активність може бути частково пов'язана з дефіцитом гуморальних факторів [24]. Експресія P-селектину, як показник се-

креції  $\alpha$ -гранул, була нижчою у тромбоцитів новонароджених порівняно з дорослими, особливо у групі < 30 тижнів вагітності [25]. Неонатальна секреція щільних гранул, виміряна за серотоніном, що секретується, аналогічна такій у дорослих при використанні як агоніста інозитолтрифосфату, 1-олеоїл-2-ацетилгліцерину або тромбіну. Рецептори GPIIb/IIIa виражені на ранніх термінах вагітності. Тим не менше частка активних GPIIb/IIIa у новонароджених у пуповинній та периферичній крові нижча порівняно з дорослими. За даними проточних цитометричних досліджень, у перші дні життя активація тромбоцитів менш ефективна, але ці профілі активації наближаються до дорослих зразків між десятим і чотирнадцятим днями життя [26]. Пропоновані пояснення цієї гіпореактивності, що спостерігається, включають: відносний дефіцит метаболізму фосфоліпідів, включаючи продукцію тромбоксану, регуляцію активації GPIIb/IIIa, порушення мобілізації кальцію і внутрішньоклітинної передачі сигналів, а також зниження секреції гранул і агрегації [27]. Це може відбуватися внаслідок нижчої внутрішньої передачі сигналу в неонатальних тромбоцитах [28–30].

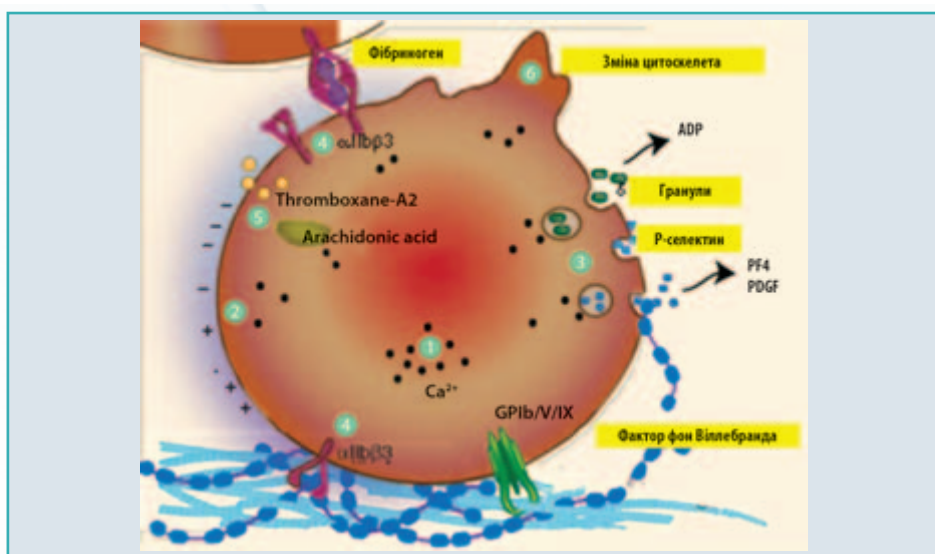
Молекулярні механізми, що зумовлюють різницю між тромбоцитами дорослих і новонароджених, на сьогодні докладно не вивчені. Загальна думка полягає в тому, що відмінності між лабораторними параметрами тромбоцитів новонароджених і дорослих виникають через загальну незрілість тромбопоезу новонароджених, тому мають багатофакторну природу. Вони можуть бути пов'язані з відмінностями метаболізму фосфоліпідів і тромбоксану, змінами в регуляції активації PIIb/IIIa, порушеннями в мобілізації кальцію, внутрішньоклітинної сигналізації, гранулярної секреції та агрегації. Було висловлено припущення, що транзитрна гіпореактивність тромбоцитів є важливим захисним механізмом проти патологічного тромбоутворення в період, коли немовля може мати гіперкоагуляцію.

Механізми активації, адгезії та секреції неонатальних гіпофункціональних тромбоцитів наведені на рис. 1.

### 1.2. Кількість тромбоцитів у новонароджених та дітей

Показники кількості тромбоцитів у новонароджених та дітей наведені у табл. 1.





**Рисунок 1.** Механізми активації, адгезії та секреції неонатальних тромбоцитів: 1 — активація тромбоцитів призводить до збільшення внутрішньоклітинного кальцію; 2 — посилення впливу фосфатидилсерину для створення негативно зарядженої поверхні; 3 — вивільнення альфа- та щільних гранул; 4 — перехід рецептора GPIIb/IIIa у високоафінний стан; 5 — генерація тромбоксану А2; 6 — перебудова цитоскелета

**Таблиця 1.** Кількість тромбоцитів у новонароджених та дітей (31)

Вік	Тромбоцити (x 10 <sup>9</sup> /л)
0–1 день	195–434
1–7 днів	200–500
1–2 тижні	250–600
2 тижні — 3 міс.	270–645
3–6 міс.	296–686
6 міс. — 2 роки	205–553
2–4 роки	214–483
4–8 років	205–457
8–12 років	187–415

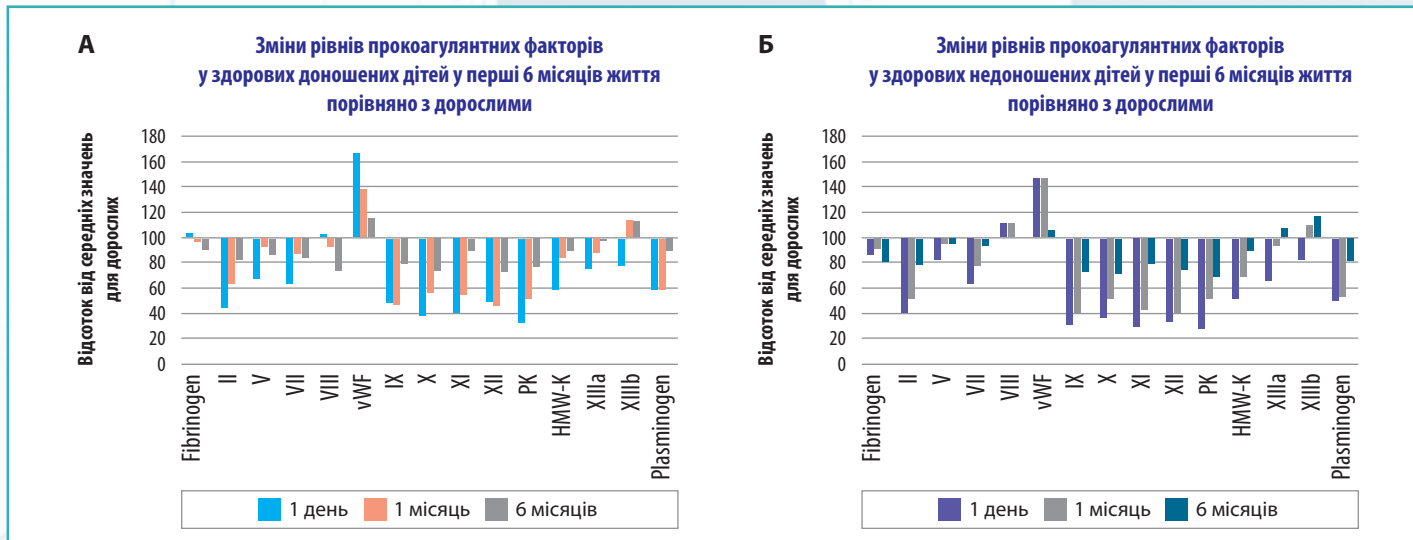
## 2. ПЛАЗМОВА ЛАНКА

### 2.1. Фактори згортання

Фактори згортання синтезуються протягом усього внутрішньоутробного життя плода. Через їх великий розмір вони не здатні перетнути плацентарний бар'єр від матері до плода [32]. Вже до десяти тижнів визначаються вимірювані концентрації у плазмі, які продовжують поступово збільшуватися протягом вагітності. Як свідчать дані багатьох досліджень, фактори II, VII, IX і X мають низький рівень при народженні з наступним поступовим збільшенням. Останнім із факторів, що досягає дорослого рівня, є фактор VII [33, 34]. Фактори XI, XII та контактні фактори (прекалікреїн та високомолекулярний кініноген) поступово збільшуються до рівня, близького до дорослого, у 6-місячному віці. Це є причиною пролонгованого активованого часткового тромбопластинового часу (АЧТЧ) протягом перших місяців життя. Рівні FV та FXIII спочатку низькі, але швидко збільшуються до рівня дорослих до п'ятого дня життя. Цікаво, що FVIII та vWF є єдиними прокоагулянтними білками, які мають помітно підвищений рівень при народженні порівняно з дорослим [35].

Щодо рівня фібриногену, він існує у так званій ембріональній формі. Ця ембріональна форма фібриногену має більш високий вміст сілової кислоти та фосфору, ніж «дорослий» фібриноген. Сіловова кислота безпосередньо у фібриногені зв'язується з Ca<sup>2+</sup>, що призводить до зниження відштовхування між ланцюгами фібриногену та сприяє полімеризації фібрину. Подовжений тромбіновий час у новонароджених пов'язаний з різною полімеризацією фетального фібриногену, або «дисфункціонального фібриногену» [36]. Фетальний фібриноген активніший, ніж дорослий варіант (посттрансляційна модифікація) [37]. Вважається, що така полімеризація фібриногену може забезпечувати деякий тромбозахисний механізм у новонароджених.

На рис. 2 наведені зміни рівнів прокоагулянтних факторів у здорових доношених та недоношених дітей у перші 6 місяців життя порівняно з рівнями дорослих.



**Рисунок 2.** Зміни рівнів прокоагулянтних факторів у здорових доношених (А) та у здорових недоношених (Б) дітей у перші 6 місяців життя порівняно з рівнями дорослих

### 2.2. Природні антикоагулянти

Рівні природних антикоагулянтів, а саме антитромбіну (антитромбін III, АТ III), кофактора гепарину II та протеїнів С, S, значно знижені як у доношених, так і у недоношених дітей. Вони синтезуються в печінці, та їх уміст залежить від вітаміну К. Плазмові концентрації цих антикоагулянтів значно нижчі при народженні, ніж у дорослих, і становлять для АТ III 60 %, для протеїну С — 39 % та протеїну S — 36 %.

### Зміни природних антикоагулянтів

#### Антитромбін

Тромбін інгібується багатьма антикоагулянтами, присутніми в пуповинній крові, такими як антитромбін, альфа-2-макроглобулін (a2M), дерматансульфатом і кофактором гепарину II. Альфа-2-макроглобулін виявився більш потужним інгібітором тромбіну у новонароджених порівняно з дорослими, що компенсує низький рівень антитромбіну. Однак, незважаючи на підвищену активність неонатального a2M, інгібування тромбіну здійснюється повільно.

#### Протеїн С, протеїн S

При народженні концентрації в плазмі обох протеїнів С і S дуже низькі. Рівень протеїну С залишається низьким у перші 6 місяців життя. Низький рівень протеїну S компенсується підвищенням його функціональної активності. Протеїн S знаходиться в активній формі завдяки відсутності С4b-зв'язуючого білка (діє як інгібітор для природних антикоагулянтів та системи комплементу) у новонароджених. Навпаки, альфа-2-макроглобулін, інгібітор тромбіну, що має другорядне значення у дорослих, помітно підвищений у новонароджених і часто досягає рівня вдвічі вище, ніж у дорослих. Деякі дослідники припустили, що підвищений рівень a2M у неонатальній плазмі може певною мірою компенсувати знижені рівні інших антикоагулянтів. Дійсно, дослідження, що порівнюють відносну важливість a2M та АТ III щодо інгібування радіоактивно міченого тромбіну, підтвердили, що a2M більшою мірою сприяв інгібуванню тромбіну у новонароджених та немовлят, ніж у плазмі дорослих [38, 39]. Більше того, підвищений рівень альфа-2-макроглобуліну полегшує взаємодію протеїну S з активованим протеїном С у плазмі новонароджених.

#### Інгібітор шляху тканинного фактора (TFPI)

У новонароджених рівень вільного TFPI нижче, ніж у дорослих [40].

## 3. ФІБРИНОЛІЗ

Концентрації білків системи фібринолізу, що відповідає за усунення згустка, який утворюється в результаті роботи системи гемостазу, у крові новонароджених також істотно відрізняються від «дорослих» значень. Загалом у новонародже-

них є тенденція до загального зниження концентрацій профібринолітиків (плазміногену, тканинного та урокіназного активатора плазміногену) та підвищення концентрацій інгібіторів фібринолізу (інгібітора активатора плазміногену I, альфа-2-макроглобуліну). При цьому концентрація ще одного інгібітора фібринолізу — альфа-2-антиплазміну — знаходиться на рівні, приблизно відповідному дорослій нормі. Незважаючи на те, що баланс усього фібринолітичного каскаду зміщений у бік зниження фібринолізу, у крові новонароджених виявляються підвищені концентрації продуктів деградації фібрину та високі концентрації D-димерів.

## 4. СУДИННА ЛАНКА

Потенційними маркерами дисфункції ендотелію є ендотелін-1 та тромбомодулін. Ендотелін-1 — це вазоконстрикторний пептид. Тромбомодулін є рецептором до тромбіну і являє собою глікопротеїн, локалізований на поверхні ендотеліальних клітин. При зв'язуванні з тромбомодуліном тромбін змінює свою конфігурацію і починає функціонувати не як прокоагулянт, а як антикоагулянт. Підвищення концентрації циркулюючого тромбомодуліну вказує на пошкодження судинного ендотелію. Концентрації маркерів дисфункції судинного ендотелію у новонароджених підвищені порівняно з дорослими та дітьми старшого віку. У здорових немовлят згодом спостерігається поступове зниження концентрації ендотеліну протягом перших трьох місяців життя. Концентрація тромбомодуліну суттєво підвищена у новонароджених порівняно з дорослими (до 15 разів у перші дні життя). Чим нижчий гестаційний вік дитини, тим вищий рівень тромбомодуліну.

На рис. 3 показані зміни рівнів антикоагулянтних факторів у здорових доношених та недоношених дітей у перші 6 місяців життя порівняно з рівнями дорослих.

## 5. ЛАБОРАТОРНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ СИСТЕМИ ГЕМОСТАЗУ У НОВОНАРОДЖЕНИХ

Лабораторне дослідження повинно виявити у новонароджених уроджені або набуті порушення згортання крові. Фізіологічні рівні прокоагулянтних та антикоагулянтних білків дозволяють диференціювати патологічний стан від фізіологічного та правильно інтерпретувати такі дослідження. Це залежить від знань про нормальні рівні цих білків у новонароджених, яким чином вони пов'язані з гестаційним віком і як впливають такі фактори, як сепсис або дефіцит вітаміну К. Діагностика більшість легких уроджених дефіцитів факторів згортання повинна бути підтверджена повторним тестуванням пізніше. Залежні від гестації відмінності між новонародженими і дорослими разом зі станом згортання в новонародженого в перші тижні і місяці життя вимагають послідовних референтних діапазонів, які відображають вплив гестаційного і постнатального віку. Оскільки на скринінгові тести та аналіз факторів впливає велика кількість змінних, включаючи методи досліджень, реагенти та аналізатори, лабораторії повинні, за можливості, встановлювати свої нормальні діапазони для новонароджених у різні терміни гестації.

Оцінку стану плазмової ланки гемостазу проводять шляхом вимірювання окремо прокоагулянтних та антикоагулянтних компонентів за допомогою тестів часу згортання при додаванні різних активаторів. Основні тести — протромбіновий, активованій частковий тромбопластиновий та тромбіновий час (ПЧ, АЧТЧ, ГЧ). Жоден стандартний тест насправді не імітує те, що відбувається *in vivo*,



оскільки ці тести мають свої обмеження, пов'язані зі складом реагентів. У стандартних тестах використовують дуже високі концентрації активаторів згортання, далекі від фізіологічних, що знижує чутливість системи (тести здатні реєструвати лише сильні зрушення в системі). Так само ні антикоагулянтна дія антитромбіну, ні антикоагулянтна дія протеїну С не можуть бути повністю імітовані *in vitro*, оскільки ці білки активуються *in vivo* тромбомодуліном, що міститься на ендотеліальних клітинах. Реагенти та контрольні плазми, що використовуються у наборах для вимірювання ПЧ, АЧТЧ та ТЧ, не містять достатньої кількості таких активаторів. Таким чином, час згортання здатний вказувати на дефіцит прокоагулянтних компонентів, але не здатний показати, чи дефіцит прокоагулянтів є достатньою мірою врівноваженим дефіцитом антикоагулянтів. Час згортання, безумовно, ефективний при дослідженні станів, пов'язаних із вродженими вадами прокоагулянтів (гемофілії, спадковий дефіцити), але набагато менш інформативний у дослідженнях станів, що характеризуються наявністю набутих дефіцитів — одночасно про- та антикоагулянтів. Так, навіть у абсолютно здорових новонароджених АЧТЧ і ПЧ довші приблизно в 1,5 рази порівняно з нормальним діапазоном у дорослих. У більшості клінічних ситуацій такі показники тестів варто розглядати як індикатор гіпокоагуляційного стану та схильності пацієнта до кровоточивості. Однак, незважаючи на суттєве подовження часу згортання, частота кровотеч у популяції здорових новонароджених вкрай низька. Крім цього, концентрації та співвідношення антикоагулянтів та прокоагулянтів різняться залежно від терміну гестації та супутніх ускладнень у новонародженого. Через неможливість оцінки ступеня збалансованості системи за допомогою стандартних тестів, що входять до рутинної коагулограми, лабораторна діагностика коагулопатій та предикція можливих тромбеморагічних ускладнень у новонароджених на сьогодні дуже ускладнені.

Зміни тромбоцитарного, про- та антикоагулянтних факторів, фібринолізу залежно від гестаційного віку наведені на рис. 4.

#### D-димери

Концентрація D-димерів у крові новонароджених суттєво підвищена відразу після народження та має тенденцію до зниження протягом першого місяця життя, проте може залишатися підвищеною протягом усього періоду дитинства. Це незалежно підтверджують різні дослідники, проте пояснення цього явища, як і раніше, залишаються досить спірними. Підвищений уміст продуктів деградації фібрину та висока концентрація D-димерів спостерігаються у 65 % здорових немовлят із нормальними термінами гестації, ймовірно, у відповідь на родовий стрес або як відповідь на перерізання пуповини. D-димер — досить велика молекула, тому трансплацентарний прохід малоймовірний. Інше можливе пояснення полягає в тому, що D-димери — індикатори слабкої активації згортання внаслідок судинних змін, таких як закриття венозної та артеріальної проток після народження. Ще один із передбачуваних механізмів — знижений нирковий кліренс D-димерів у новонароджених. Таким чином, орієнтація на концентрацію D-димерів під час прогнозування або діагностики тромбеморагічних ускладнень у новонароджених ненадійна.

#### Глобальні тести гемостазу

Глобальні тести гемостазу — це нове покоління методів, розроблених з метою найповнішої імітації умов згортання *in vivo*, що робить ці тести чутливими

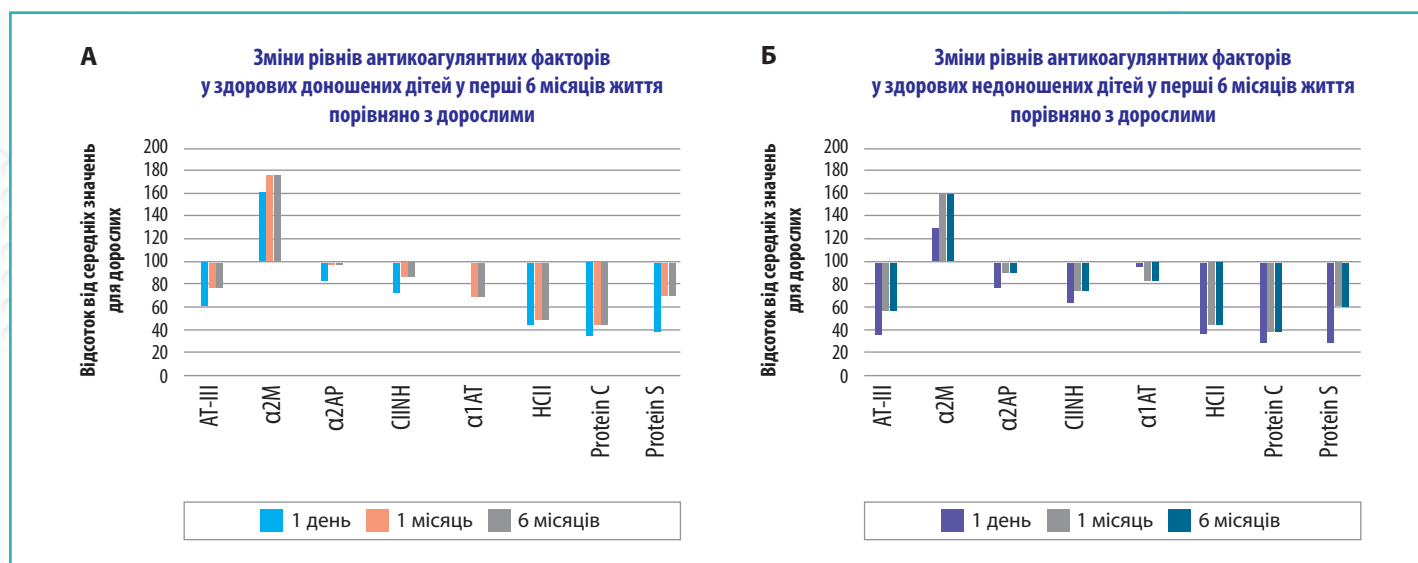


Рисунок 3. Зміни рівнів антикоагулянтних факторів у здорових доношених (А) та у здорових недоношених (Б) дітей у перші 6 місяців життя порівняно з рівнями дорослих

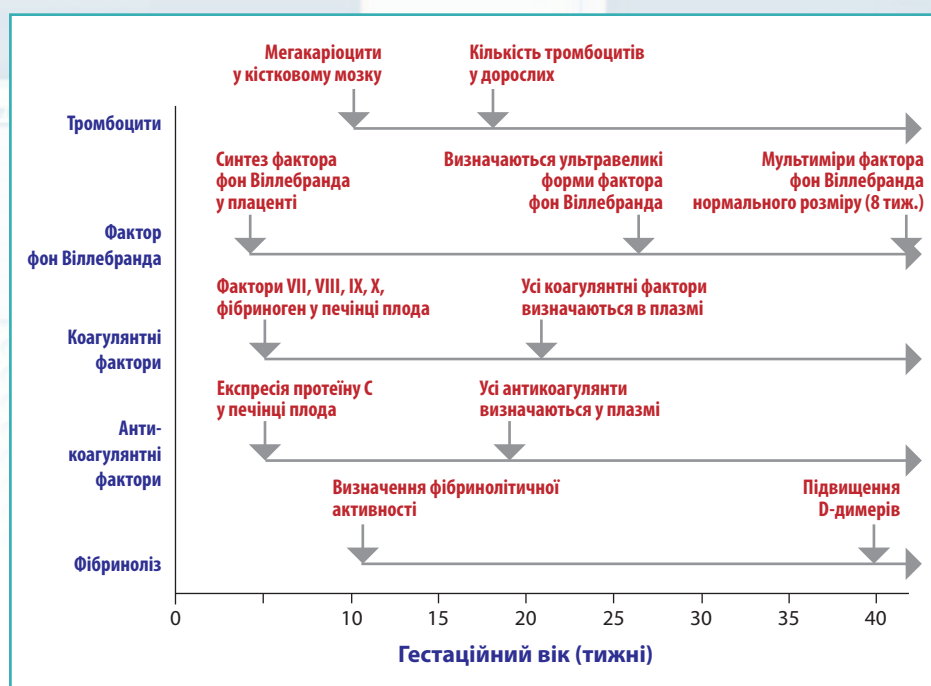


Рисунок 4. Зміни тромбоцитарного, про- та антикоагулянтних факторів, фібринолізу залежно від гестаційного віку

до ширшого діапазону порушень у системі гемостазу. Особливо важливим є застосування глобальних тестів у ситуаціях, коли відбувається одночасна зміна концентрації багатьох складових системи згортання. Наприклад, у разі одночасного зниження концентрації факторів згортання та інгібіторів. Оскільки мета тестів — найбільш повна імітація згортання, такі аналізи часто одночасно враховують як тромбоцитарний, так і плазмовий гемостаз, тому суворого поділу не існує.

Традиційні тести (ПЧ, АЧТЧ, ТЧ, фібриноген, АТ III, протеїн С, протеїн S) не відображають особливостей балансу про- та антикоагулянтів у неонатальному віці. Більш інформативним методом є тромбоеластографія (ТЕГ), за допомогою якої можна отримати дані про характер утворення тромбу, його стабільність, міцність і зміну властивостей при фібринолізі. За даними ТЕГ можна виявити ранні ознаки внутрішньосудинного згортання, гіпокоагуляцію на фоні дефіциту прокоагулянтів, діагностувати порушення агрегації тромбоцитів та гіперфібриноліз, оцінити ефек-

Таблиця 2. Характеристика деяких тестів гемостазу новонароджених (зразок — периферична кров)

Параметр	Порівняння з дорослими	Досягнення значень дорослих (протягом...)
Протромбіновий час	↑ до 120–130 % норми для дорослих	Від 1 міс. до 16 років
Активованій частковий тромбопластиновий час	↑ до 120–130 % норми для дорослих	Від 6 міс. до 16 років
Тромбіновий час	Не відрізняється від дорослих або трохи ↑	—
Фібриноген	Не відрізняється	—
D-димер	↑ до 800 % норми для дорослих	Знижуються до 120–140 % норми дорослих протягом 1 міс.; можуть залишатися підвищеними до 16 років
Фактор II	↓ до 40–60 % норми для дорослих	До 16 років
Фактор V	↓ до 70–95 % норми для дорослих	До 16 років
Фактор VII	↓ до 65–85 % норми для дорослих	До 16 років
Фактор VIII	Не відрізняється	—
Фактор IX	↓ до 30–50 % норми для дорослих	До 16 років
Фактор X	↓ до 40–50 % норми для дорослих	До 16 років
Фактор XI	↓ до 30–60 % норми для дорослих	1 рік
Фактор XII	↓ до 35–50 % норми для дорослих	До 16 років
Прекалікреїн	↓ до 30–40 % норми для дорослих	6 міс.
Високомолекулярний кініноген	↓ до 50–60 % норми для дорослих	6 міс.
Антитромбін III	↓ до 35–65 % норми для дорослих	3 міс.
Протеїн С	↓ до 30–45 % норми для дорослих	До 16 років
Протеїн S	↓ до 30–55 % норми для дорослих	1 міс.
Кофактор гепарину II	↓ до 30–50 % норми для дорослих	6 міс.
TFPI	↓ до 50–55 % норми для дорослих	До 16 років
Альфа-2-макроглобулін	↑ до 130–170 % норми для дорослих	До 16 років
Фактор фон Віллебранда	↑ до 140–150 % норми для дорослих	3 міс.
Тканинний фактор	↑ до 140–150 % норми для дорослих	—



тивність протизгортальної та антиагрегантної терапії. ТЕГ дозволяє виконувати дослідження у присутності терапевтичних концентрацій гепарину, не вимагає великої кількості крові та надає можливість отримувати результати значно швидше. На підставі даних ТЕГ розроблено інноваційний спосіб прогнозування кровотеч у недоношених із використанням 4-канального тромбеластометра. У новонародженого з дуже низькою та екстремально низькою масою тіла на 1-шу — 2-гу добу життя за допомогою ТЕГ визначають показник X1 (30-хвилинний лізис згустка крові; LY30) та з урахуванням виду респіраторної терапії X2 (назальний CPAP, Constant Positive Airway Pressure — 1 бал, ШВЛ — 2 бали), а також концентрації кисню у повітрі, що вдихається, X3 (FiO<sub>2</sub>) розраховують показник Y за формулою:

$$Y = 8,288 - 0,081 =$$

$$X1 - 2,553 = X2 - 0,056 = X3.$$

При значенні Y менше за 0 ймовірність кровотечі дуже висока.

#### Референтні діапазони для новонароджених

«Нормальні» діапазони для гемостазіологічних показників новонароджених відсутні. Пов'язано це з тим, що у здорових нормальних новонароджених не беруть кров для встановлення таких діапазонів, як це робиться за згодою здорових дорослих добровольців. Натомість у неонатальній гемостазіології використовуються референтні діапазони. Вони складаються зі значень від 5-го до 95-го перцентилів, складених з лабораторних тестів, проведених на новонароджених, які, як вважається, мають мінімальну патологію, яка відноситься до конкретного лабораторного тесту, що розглядається, або з патологією, яка навряд чи значно вплине на результат цього тесту. Передумова, на якій заснована концепція референтного діапазону, полягає в тому,

що ці значення наближаються до нормальних діапазонів, хоча вони, за загальним визнанням, були отримані з клінічних причин, а не у здорових добровольців. Докладно вивчити неонатальний гемостаз поки що не вдається. Основна проблема полягає у складності набору великих когортних груп немовлят для дослідження, тому наукові роботи тривають роками. Дослідники навіть не сходяться в нормальних значеннях, розкид яких сягає десятків відсотків, а іноді відрізняється у рази.

Відповідно, Міжнародне товариство з тромбозів та гемостазу рекомендує визначати залежно від віку референтні діапазони для кожної лабораторії відповідно до технічних умов.

Слід бути обережними при використанні референтних діапазонів в очікуванні подальших досліджень і створення протоколів, заснованих на доказах.

У табл. 2 наведено характеристику деяких тестів гемостазу у новонароджених (зразок — периферична кров).

#### Показання для тестування новонароджених на дефекти гемостазу

Як правило, тестування на дефекти гемостазу показане у всіх хворих новонароджених, включаючи госпіталізованих до відділення реанімації новонароджених. Зокрема, скринінг проводиться у таких випадках:

- ➔ будь-який новонароджений з кровотечею;
- ➔ сімейний анамнез спадкового порушення згортання крові (залежить від дефекту фактора згортання, тяжкості дефіциту);
- ➔ тяжке порушення обміну речовин, тяжкий респіраторний дистрес-синдром, дисфункція печінки або інші несприятливі фактори при синдромі дисемінованого внутрішньосудинного згортання крові;
- ➔ новонароджені, матері яких приймали протисудомні препарати, варфа-

рин чи протитуберкульозні препарати під час вагітності;

➔ новонароджені, які перенесли хірургічне втручання чи біопсію тканин.

#### Тромбоз

Уроджену тромбофілію слід підозрювати:

➔ у будь-якого новонародженого з клінічно значущим тромбозом, включаючи спонтанні тромботичні події, передбачуваний або великий венозний тромбоз, ішемічні ураження шкіри або блискавичну пурпуру;

➔ при позитивному сімейному анамнезі неонатальної блискавичної пурпури.

#### ВИСНОВКИ

1. Система згортання крові новонароджених кількісно та якісно відрізняється від такої в дорослих.

2. Розвиток первинного гемостазу завершується до моменту народження, але формування сполучнотканинного і м'язового шарів судин у новонароджених запізнюється, що обумовлює підвищену ламкість і проникність капілярів, мінімальну скорочувальну здатність прекапілярів.

3. Кількість тромбоцитів до народження практично відповідає нормальній для дорослої людини, але агрегаційна активність цих клітин знижена. Відзначається неонатальна гіпореактивність тромбоцитів, яка може бути пов'язана з меншою кількістю щільних гранул та функціональними дефектами в альфа-гранулах.

4. Здорові та доношені новонароджені схильні до гіпокоагуляції, що реєструється за тестами ПЧ, АЧТЧ та ТЧ, що обумовлено недостатнім синтезом вітамін-К-залежних факторів згортання крові та транзитною циркуляцією неонатального фібриногену.

5. При лабораторному дослідженні у здорових новонароджених виявляють

нижчі рівні факторів II, VII, IX, X, XI, XII, прекалікреїну, високомолекулярного кініногену та антикоагулянтів АТ III, протеїну С та S (від 30 до 50 % від вмісту та активності у дорослих).

6. Кількість фібриногену досягає фізіологічних значень, характерних для дорослих, на 1-шу — 3-тю добу після народження (у зв'язку з участю в імунних реакціях). Однак його коагуляційна активність знижена, що може бути пояснено структурними особливостями молекули (фетальний фібриноген).

7. Як у доношених, так і у недоношених новонароджених відзначається підвищення фактора VIII та фактора фон Віллебранда, які сприяють адгезії тромбоцитів.

8. У перші дні життя антикоагулянтну активність практично на 80 % забезпечує альфа-2-макроглобулін, рівень якого при народженні вдвічі вищий, ніж у дорослих.

9. Референтні діапазони для новонароджених відрізняються від дорослих та варіюють залежно від гестаційного та постнатального віку.

! Таким чином, система згортання крові у новонароджених, опосередкована тромбоцитами та плазмовими факторами, збалансована та не виявляє тенденції ні до підвищення кровоточивості, ні до зайвого тромбоутворення. При цьому через низький запас згортаючих факторів гіперкоагуляція після першого тижня життя не тривала і в нормі не провокує тромбози у зв'язку з недостатністю дії фізіологічних антикоагулянтів.

Список літератури знаходиться в редакції ■

«Аксімед» завжди попереду!

НА БАЗІ КЛІНІКИ «АКСІМЕД» ВІДКРИТО СУЧАСНИЙ

# ЦЕНТР ПРОБЛЕМ СНУ

ЕФЕКТИВНА ДІАГНОСТИКА ТА ЛІКУВАННЯ:

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

ПРОВІДИМО НАЙСУЧАСНІШУ  
ПОЛІСОМНОГРАФІЮ

AKSIMED.UA • 044 390 00 55

ЛІКУВАННЯ ХРАПУ



# БІОРИТМИ І ЗДОРОВ'Я



СІДЕЛКОВСЬКИЙ О.Л., професор, д.юрид.н., к.м.н.,  
лікар-невролог  
Клініка сучасної неврології «Аксімед», м. Київ, Україна

Що таке біоритми, яка їх природа, як можна використовувати знання про процеси, що ритмічно перебігають в організмі з користю для людини, — ось коло питань, які вивчає наука про біоритми — біоритмологія.



Розташування планети Земля в Сонячній системі

Людство давно відзначало зв'язок усіх явищ і процесів, що відбуваються у світі й біосфері, зі станом життєдіяльності організмів, які живуть на Землі.

Відома періодичність процесів, що відбуваються в космічному просторі. За певний час (24 години) відбувається обертання Землі навколо своєї осі, і, отже, періодично змінюється її положення стосовно Сонця, Місяця і зірок.

Видатні вчені ХХ століття В.І. Вернадський, К.Е. Ціолковський, С.П. Корольов вивчали можливості проникнення людини в таємниці матерії та речовини. Космічний метроном ніби задає ритм усьому, що живе на Землі.

За законами періодичності відбувається на Землі притік і відтік тепла, припливи й відпливи в морях і океанах, відбуваються ритмічні коливання фізичних полів космічної природи.

Людину оточують ритмічні подразники у вигляді світлових, звукових, електричних, магнітних, радіаційних полів.

Усі ці явища, що перебігають у космосі й неживій природі, впливають на реакції всього живого, на фізико-хімічні процеси матерії земного походження.

Взаємозв'язок усього живого Землі, біосфери і космічних явищ нерозривний, тому що жива природа є частиною космосу.

Ще у двадцятих роках минулого століття академік В.І. Вернадський вважав, що є спільність хімічних структур Землі та найближчих планет, оскільки вони з найбільшою імовірністю перебувають у взаємодії, обмінюючись матерією шляхом випромінювань.

Він вважав, що найбільш постійно діючою хімічною силою на земній поверхні є сукупність усіх живих організмів. Середовище проживання протягом мільярдів років еволюції перетворюється живими організмами, і ніби створюється жива оболонка Землі — біосфера. І водночас кожен живий організм у процесі еволюції пристосовується до умов існування того середовища, у якому він живе.

Середовище проживання диктує свої вимоги до живого організму, а процес удосконалення функцій організму нерозривно пов'язаний з механізмами його пристосування.

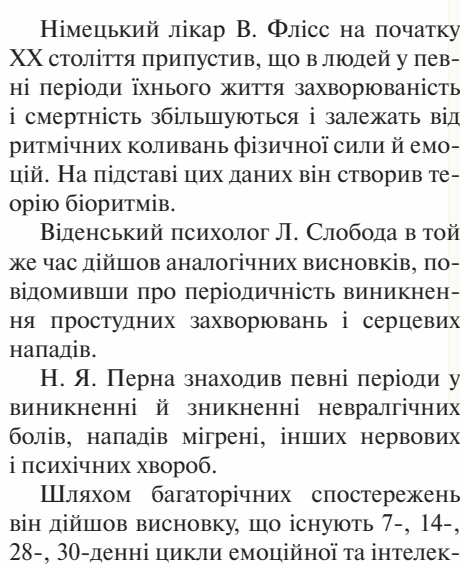
Слід наголосити, що адаптаційні механізми виробилися в живих системах у процесі еволюції з метою виживання й збереження потомства.

Пристосованість живих організмів до умов існування дуже велика, хоч і не безмежна.

Велика кількість фактів свідчить про те, що всьому живому властива періодичність фізіологічних процесів.

Ще на початку XVIII століття Меран виявив, що рослини навіть у темряві зберігають добову періодичність руху листя.

В.І. Вернадський (1863–1945)



Німецький лікар В. Флісс на початку ХХ століття припустив, що в людей у певні періоди їхнього життя захворюваність і смертність збільшуються і залежать від ритмічних коливань фізичної сили й емоцій. На підставі цих даних він створив теорію біоритмів.

Віденський психолог Л. Слобода в той же час дійшов аналогічних висновків, повідомивши про періодичність виникнення простудних захворювань і серцевих нападів.

Н. Я. Перна знаходив певні періоди у виникненні й зникненні невралгічних болів, нападів мігрені, інших нервових і психічних хвороб.

Шляхом багаторічних спостережень він дійшов висновку, що існують 7-, 14-, 28-, 30-денні цикли емоційної та інтелектуальної активності.

Пізніше в роботах інших дослідників з'явилися повідомлення про багатомісячні, річні й багаторічні періоди в життєдіяльності живих організмів і людини.

Що таке біоритми? Яка їх природа?

Біоритми — це періодичні коливання функцій і фізіологічних реакцій на різ-



К.Е. Ціолковський (1857–1935)

них рівнях організації біологічних систем у зв'язку з умовами навколишнього середовища, що періодично змінюються.

Відомо, що будь-яка функція організму пов'язана з витратою енергії.

Жива система, як саморегулююча і самовідтворювана, має здатність розвиватися тільки за рахунок речовин і енергії навколишнього середовища.

Жити означає асимілювати середовище, відстоюючи водночас свою якісну самостійність.

Живі організми мільйони років живуть у ритмічно мінливих географічних умовах, і для того, щоб існувати, вони не могли не виробити механізм, що дозволяє з максимальною користю для себе використовувати мінливі умови зовнішнього середовища.

У процесі еволюції структурні й функціональні біологічні процеси в живих організмів формувалися не тільки в просторі, але й у часі. Без орієнтування в часі неможливо було б задовольняти біологічні потреби організму, пов'язані з харчуванням, розмноженням і самозбереженням.

Мати біологічні ритми вигідно організму в сенсі енергетики.

Ритмічність біологічних процесів в організмі необхідна живому організму, тому

що для нормального функціонування йому потрібно перебувати в певній часовій узгодженості з навколишнім середовищем.

Складні біологічні й енергетичні процеси, що перебігають в організмі, взаємодіють між собою за допомогою так званого біологічного годинника.

Виникнення в живих істотах ритмічних коливальних процесів, узгоджених у часі з періодами геофізичних коливань, свідчить про вдосконалення механізмів взаємозв'язку організму й середовища проживання, параметри якого періодично змінюються.

Організм не пасивно слідує за цими коливаннями, а засвоює їх ритм, роблячи його своїм, властивим даному організму, ендогенним ритмом.

Еволюція живих істот спрямована на кінетичне вдосконалення, що пов'язано насамперед з їх енерговитратами.

Біоритми здійснюють ніби випереджувальну дію, що економить енергію живих істот. Нині відомо кілька десятків фізіологічних процесів, які перебігають у певному ритмі.

Що задає ритм фізіологічним процесам людини?

Здатність організму розрізняти в часі періоди обертання Землі навколо своєї осі, періоди обертання Місяця, обертання Сонця, зірок і пов'язані із цими явищами періоди коливання фізичних явищ, мабуть, лежать в основі всіх процесів, що ритмічно перебігають в організмі.

Гравітаційні сили, сонячна активність також відіграють ритмозадальну роль. Це одна з форм адаптації, що виникла й закріпилася генетично.

У зв'язку з виявленням усе нових і нових фактів, що свідчать про наявність десятків процесів в організмі з часовою організацією, виникають питання: де розташовуються структури, що стежать за часом і керують ритмікою процесів? Їх багато або так званий біологічний годинник один? Біоритми нав'язуються лише зовнішніми впливами або й внутрішніми властивостями організму? Чи можуть змінюватися біологічні ритми залежно від змін умов існування?

Сьогодні відомі понад 100 процесів в організмі, що перебігають у певному ритмі.

Численні фактори свідчать про те, що існує центральний механізм так званого біологічного годинника. Насамперед це гіпоталамо-гіпофізарний комплекс, що має зв'язки із шишкоподібною залозою. Бере участь у підтримці біоритмів і кора великих півкуль мозку.

Але не можна заперечувати і той факт, що механізм відліку часу й програмування тимчасових функцій призначені окремим органам, системам, тканинам, окремим клітинам. Навіть білки живого організму «вміють» відрховувати час.

Отже, періодичні зміни функцій відбуваються на всіх рівнях організації живої матерії — молекулярному, субклітинному, клітинному, тканинному, органному, організмовому, популяційному, екосистемному й біосферному. Коливальні процеси на молекулярному й субклітинному рівні забезпечують часову організацію клітини.

Колівання на клітинному рівні забезпечують органну й системну біоритміку, а вона, у свою чергу, забезпечує біоритми всього організму.

Таким же чином під впливом внутрішніх і зовнішніх факторів виникають біологічні ритми цілих спільнот живих організмів — популяцій, а популяційні ритми організують ритми екосистемні й біосферні.



### Виділяють два типи коливальних процесів:

- 1) адаптивні ритми — коливання з переходом, близьким до основних геофізичних циклів;
- 2) фізіологічні (робочі ритми).

### Ф. Халберг поділяє ритмічні процеси, що перебігають в організмі людини, на 3 групи:

- 1) ритми високої частоти (з періодом коливань від часток секунди до 30 хвилин);
- 2) ритми середньої частоти (з періодом коливань від 30 хвилин до 6 днів);
- 3) ритми низькочастотні (від 6 днів до 1 року).

Очевидно, існують мегаритми з багаторічним періодом коливань. Деякі дані говорять про те, що в міру ускладнення біосистем спостерігається тенденція до подовження періодів біологічних ритмів (ритми високої частоти).

У цьому ритмі працює мозок і серце, функціонує система дихання, перистальтика кишечника.

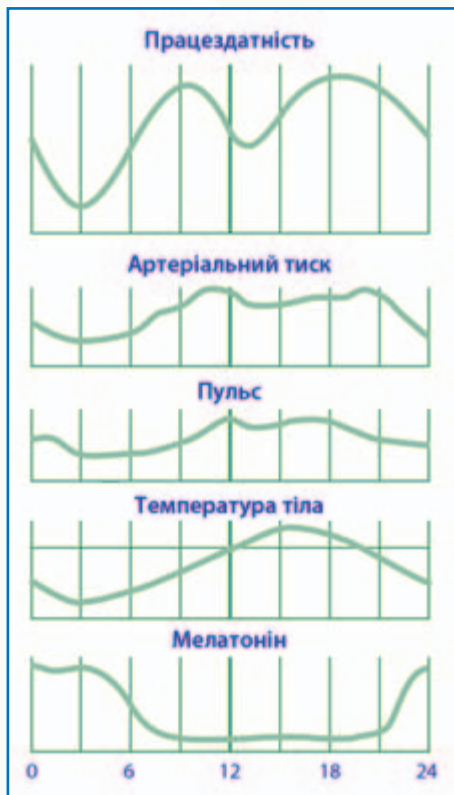
У другій групі досить вивчені добові й вільнопоточні циркадні ритми (близькодобові).

Циркадні ритми коливаються у живих системах у межах 20–28 годин.

Природа вільно перебігаючих, незалежних від обставин близькодобових біоритмів остаточно не з'ясована.

Опис добових або циркадних ритмів сучасними методами математичного аналізу розкриває складну картину амплітудно-фазових відношень між ритмами різних функцій організму.

При постійному режимі сну, неспання, харчування, праці й відпочинку в людини добові коливання різних функцій організму утворюють єдиний ансамбль, у якому є чітка послідовність активності й спадів поведінкових актів, біохімічних процесів, обмінних та інших фізіологічних процесів.



Графічне зображення деяких циркадних ритмів людини

Весь комплекс добових ритмів людини має упорядкований характер. Є точний ритм сну й неспання. Причому період сну теж має циклічну організацію: час нічного сну має 5–6 періодів сну, а в межах кожного з них чергуються дві фази сну — фаза повільного сну і фаза швидкого сну. Під час повільного сну відновлюються працездатність, відбувається регулювання емоцій. Швидкий сон ніби захищає особистість від невирішених проблем,

конфліктів, перенесених психічних травм.

У переважної більшості людей час сну збігається з нічним періодом доби, неспання — з денним. Є люди ранкового й вечірнього типу — так звані жайворонки та сови.

Ранковий тип людей має схильність до більш раннього засинання й раннього пробудження, вечірній, навпаки, — схильність до пізнього засинання й пробудження. Але коли б не засинала і прокидалася людина, у неї є своя, властива їй тривалість сну, під час якого відбуваються важливі для організму процеси звільнення мозку від продуктів обміну, переробка інформації, отриманої за день, процеси, пов'язані з відкладенням у довготривалу пам'ять необхідних для життєдіяльності відомостей, вироблення й прийняття доцільних рішень, поведінкових актів тощо.

У нічний час змінюється також вегетативне забезпечення залежно від біоритмів сну.

У фазі швидкого сну збільшується кровопостачання мозку, підвищується обмін речовин, посилюється гормональна активність, збільшується ритм дихання, зростає артеріальний тиск, збільшується частота серцевих скорочень, підвищується активність зорової кори, людина бачить яскраві сни.

У фазі повільного сну, навпаки, стають рідшими дихання, пульс, знижується артеріальний тиск, сновидіння мляві.

Виявляються добові ритми фізичної працездатності й рівня енергообміну, роботи серця та системи дихання, температури тіла, вуглеводного, ліпідного, білкового, водно-електролітного обміну; відомі ритмічні коливання вмісту в крові продуктів виділення залоз внутрішньої секреції, елімінації продуктів ендокринної системи тощо.



Добова активність різних органів

Відомо, що фізична й розумова працездатність збільшується вдень, зменшується вночі.

Робота, що викликає однакову частоту серцевих скорочень, вночі сприймається як більш важка, ніж вдень.

У денні години зменшується час реакції на зорові, слухові подразнення, покращується координація рухів, збільшується здатність до навчання.

Інтенсивність окисних процесів у людини і максимальний рівень фізичної працездатності перебувають у взаємозв'язку й обумовлені функціональною здатністю систем дихання і кровообігу.

У денний час визначається максимум біоритмів частоти, глибини й хвилинного об'єму дихання.

Об'ємна швидкість кровотоку в головному мозку й скелетних м'язах підвищується в денні години, а в судинах шкіри, кистей і стоп — у нічні години. Отримано результати щодо більш високого споживання кисню мозком у нічний час.

Підвищення концентрації вільних жирних кислот у крові людини спостерігається у вечірні й нічні години, а глюкози — у денні години.

Це свідчить про те, що енергообмін людини спрямований в основному на вуглеводи в денний час, а на ліпідний обмін — у нічний час.

Відомі добові коливання концентрації деяких мікроелементів у крові й екскреції їх із сечею.

Є також добові ритми рівня психічних процесів. Але в денні години відзначені коливання максимуму й мінімуму процесів розумової діяльності й фізичної працездатності.

Доведено, що на електроенцефалограмі фіксуються 90-хвилинні коливання рівня неспання.

Підвищення сили дихальної мускулатури й максимальна швидкість вдиху та видиху припадають на другу половину дня. Максимум частоти серцевих скорочень у спокої також припадає на другу половину дня.

У перші нічні години відзначені ритмічні коливання підйому й спаду концентрації соматотропного гормону в крові, у наступні нічні години відзначені періодичні підйоми адренокортикотропного гормону, що відбувається паралельно з чергуванням фаз сну.

Вміст глюкокортикоїдів у крові досягає максимуму перед пробудженням людини.

Встановлено, що мінімальні показники артеріального тиску спостерігаються о 9-й годині ранку, а о 18-й годині артеріальний тиск досягає максимуму, максимально звужені капіляри о 2-й годині, а максимально розширені о 18-й годині, максимум вмісту цукру в крові спостерігається о 9-й годині, мінімум — о 18-й годині.

Часова структура добових ритмів не є абсолютно стійкою, тому що може змінюватися в певних межах під впливом факторів зовнішнього й внутрішнього середовища. Тому зміни ритмічних коливань функцій організму в перспективі будуть покладені в основу нових підходів до діагностики захворювань, прогнозування їх, планування лікувальних і профілактичних заходів.

Лікарі лише починають враховувати й використовувати в повсякденній роботі знання про добові коливання фізіологічних функцій. У майбутньому цей перспективний напрямок у медицині активно розвиватиметься.

Окрім добових сьогодні відомі й багатоденні ритми. Відомі, наприклад, тижневі, напівтижневі й місячні коливання фізіологічних процесів.

Ще Пліній Старший писав, що силу Місяця відчувають рослини, тварини й людина. Шлях із заходу на схід Місяць проходить за час близько 28 днів (місячний місяць). Місячна доба становить 24 години 50 хвилин.

Гравітаційний вплив Місяця на Землю дуже відчутний і порівнянний із сонячним.

Є багато даних, що вказують на зв'язок між рухом Місяця й перебігом біологічних процесів земних істот. Цим займається новий науковий напрямок — селенобіологія.

Обертання сонячної системи навколо центру нашої Галактики, рух Землі у просторі з різною напруженістю гравітаційних полів, коливання тяжіння Місяця і Сонця, сплески сонячної активності та інші космічні явища впливають на біосферу загалом і людину, як частинку її, зокрема.

Місячним біоритмам у житті тваринного світу присвячено велику кількість досліджень. Про місячні біоритми людини відомо менше, хоча доведено зв'язок між загостренням деяких захворювань і певними фазами місяця.

У перебігу невралгій, епілепсії, маніакально-депресивного психозу, мігрені, алкоголізму, неврозів простежуються 28-денні цикли.

Зоряна доба — 23 години 56 хвилин — обумовлена періодичною зміною положення Землі щодо зірок.

Про зоряні біоритми людини відомо мало. Добре вивчені річні ритми людини й тварин. Виявляється присутність 11-річних ритмів і ритмів з більш тривалим періодом років (90, 600, 800). Відомо, що сонячна активність, що має цикл 11 і більше років, впливає на циклічність у динаміці чисельності ссавців.

Кілька років тому набули значного поширення відомості про багатоденні біоритми активності фізичної (23 дні), емоційної (26 днів) та інтелектуальної (33 дні), що відраховуються з дня народження людини.

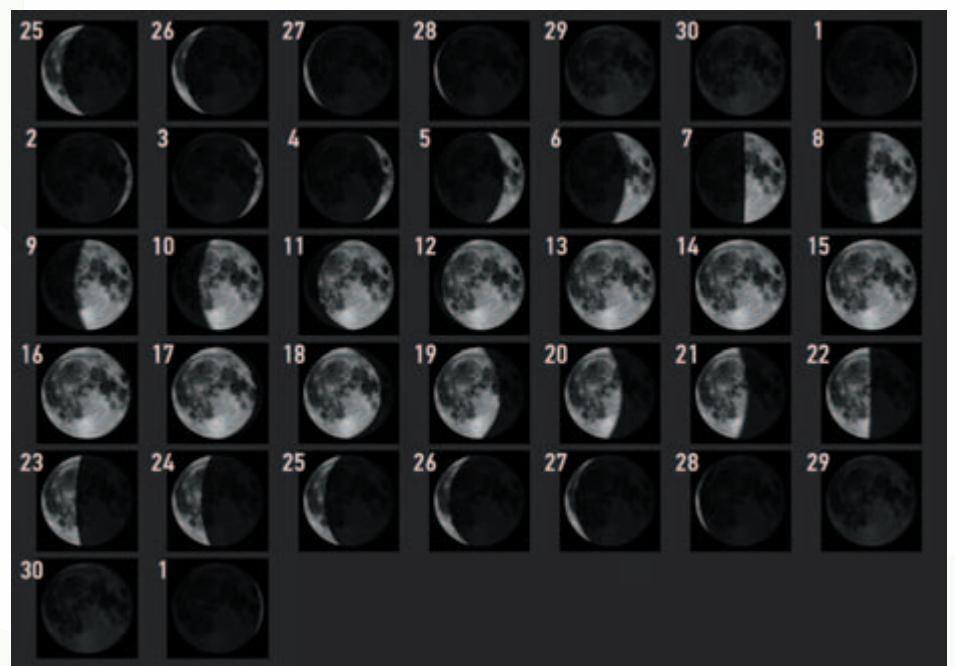
Але якщо 28-денний цикл підйому і спадів емоційного статусу, можливо, має ритмозадавальний фактор — місячний цикл, то інші ритми не мають міцної основи.

Спеціально проведені дослідження поки що не змогли виявити закономірностей повторюваних ритмів коливання рівня фізичних, емоційних та інтелектуальних можливостей людини з 23-, 28-, 33-денними циклами.

Річні біоритми (циркануальні ритми) називаються частіше сезонними. Завдання цих ритмів — адаптація організму до умов зовнішнього середовища, що змінюються від сезону до сезону, перепадів погодних факторів.

У людини давно помічені коливання витривалості, працездатності, емоційного стану в різні періоди року.

Відзначаються загострення таких захворювань, як ревматизм і туберкульоз, навесні, а простудних захворювань — восени.



Дні місячного місяця



Сезонні коливання відзначені в рівні захворюваності й смертності від різних захворювань.

Смертність від туберкульозу, пневмонії, раку, шлунково-кишкових і серцево-судинних захворювань збільшується взимку.

Встановлено, що в різні сезони року змінюється хімізм тканин у тварин і людини, є сезонні коливання імунних процесів. Основний обмін підвищений навесні й знижений восени та взимку.

Навесні та влітку змінюється збудливість дихального центру. Протягом року спостерігаються ритмічні коливання приросту ваги тіла. Річний ритм ділиться лютим та серпнем на 2 фази з протилежно спрямованими змінами рівня фізіологічних процесів.

Чітко позначено сезонну динаміку показників роботи серцево-судинної системи (з максимумом показників у період зими).

У деяких видів тварин є виражений сезонний ритм розмноження. Людина не має такого біоритму, проте відзначаються закономірні річні коливання сили й слабкості статевої активності.

### Які фактори задають річні ритми?

Насамперед сезонні коливання основних параметрів довкілля. Коливання погодних факторів протягом року, температури, вологості, атмосферного тиску, напруженості геомагнітного поля, вмісту вітамінів в їжі викликають адаптивні зміни в ритмічності фізіологічних процесів людини.

Крім цього, змінюються внутрішні, ендогенні механізми біоритмів. Ми в даний час знаємо про існування внутрішнього біологічного годинника, але невідома його локалізація, механізм дії.

Інакше кажучи, невідомий принцип дії механізму відліку часу, за яким циклічно перебігають ритмічно організовані біологічні процеси в організмі.

Передбачається, що основною ланкою цього механізму є гіпоталамічна ділянка.

Отже, ендогенний і екзогенний фактори викликають багатопланові зміни функцій організму, пов'язані з пристосуванням організму до циклічних змін середовища.

Доведено, що за різних обставин, пов'язаних із зміною місця проживання, різкою зміною метеофакторів, з переміщенням у просторі в людини відбувається поломка біологічних ритмів. Це явище зветься десинхронізом.

У даний час накопичуються численні відомості з десинхронізу. Десинхронізм розвивається при трансширотних переміщеннях, пов'язаних з перетином кількох часових поясів, при стресах, інтоксикаціях, систематичних порушеннях ритму сну й неспання, при гіподинамії та інших несприятливих впливах на організм.

Десинхронізм вважається більш значним фактором у виникненні різних патологічних станів, ніж перепад метеофакторів.

Накопичуються дані про те, що деякі захворювання виникають унаслідок десинхронізму.

Крім цього, з'являється все більше даних, які свідчать, що внаслідок різних захворювань змінюється ритмічність біологічних процесів. Використовуючи ці дані, можна рано виявляти той чи інший патологічний стан. Цими питаннями займається новий напрям у біології, що сформувався нещодавно, — **хрономедицина**.

Вона займається як вивченням біоритмів організму, так і закономірностями відхилень від них і можливостями лікування патологічного процесу відповідно до біоритмів індивідуума.

Сьогодні відомо, що тяжкість захворювань прямо пропорційна ступеню відхи-



Індивідуальні ритми людини

лення від нормальних біоритмів. У хворих з тяжкими захворюваннями тієї чи іншої системи грубіше виражені порушення біоритмів, ніж у хворих з легшим патологічним станом тієї самої системи.

Відсутність деяких біоритмів може бути диференціально-діагностичною ознакою в розпізнаванні деяких захворювань. Описано чітко виражені відхилення від нормальних добових коливань тих чи інших показників фізіологічних функцій при захворюваннях серцево-судинної системи, органів дихання.

Описані порушення циркадних ритмів при захворюваннях системи шлунка, ендокринної системи. Добові ритми змінюють свою структуру при психозах.

Наприклад, встановлено, що в психічно хворих людей укорочена фаза швидкого сну. Аналіз біоритмів здорових і хворих людей дозволяє виявити періоди підвищеної і зниженої стійкості людини до різних зовнішньосередовищних впливів.

У добре відрегульованому ансамблі біоритмів не буде серйозних відхилень. Відхилення не повинно перевищувати 20 % від середніх величин. Різне збільшення нестабільності біоритмів свідчить про розвиток хворобливих явищ в організмі.

Використання знань про біоритми може стати в пригоді при оцінці прогнозу захворювання, а отже, і в профілактичних заходах.

Відомі дані про те, що у людей зі сприятливим перебігом післяопераційного періоду циркадний ритм відновлюється швидше, ніж у людей з післяопераційними ускладненнями.

Застосуванням лікарських препаратів у різні періоди часу займається розділ хрономедицини — **хронофармакологія**.

Зараз медицина тільки починає враховувати біоритми при лікуванні хворих. Відомі захворювання, які мають тенденцію до загострення в нічний час (стенокардія, бронхіальна астма) або вперше виникають переважно вночі (тромбоз мозкових судин).

У певний час доби виникають вегетативно-судинні кризи. Це зумовлено станом біохімічних процесів, різним вмістом певних речовин у крові в різні години доби, а також ритмічно змінним рівнем вмісту гормонів.

Залежно від часу доби й сезону року значно змінюється ефективність впливу того чи іншого лікарського засобу.

Якщо давати хворому препарати, що знижують артеріальний тиск, за 1–2 години до максимального підйому, лікування буде ефективнішим.

У денні години більше, ніж уночі, виражена реакція судин на введення судинорозширювальних і судинорозсирювальних засобів.

В експерименті доведено, що чутливість нервової системи до снодійних засобів схильна до значних коливань протягом доби, вони більш ефективні в нічний час. У той же час препарати збудливої дії ефективніші вдень.

Антигістамінні засоби, введені о 7-й годині, ефективніші й діють удвічі довше,

ніж при введенні їх о 19-й годині. Інсулін, введений о 4-й годині, має найбільшу дію.

Основну роль у знешкодженні шкідливих для організму речовин і лікарських препаратів відіграє печінка. Активність процесів, що перебігають у ній, більш виражена у світлий час доби, і цим значною мірою пояснюється різний вплив однієї і тієї ж дози ліків, запропонованих у різний час доби.

Відіграє роль також і швидкість виведення ліків з організму, що значною мірою залежить від коливань добової активності функцій виділення нирок.

Відомі добові коливання ефективності лікарських речовин для лікування гіпертонічної хвороби, алергічних захворювань, пухлин, захворювань гормональної сфери.

Є також дані про те, що препарати протизапальної дії найбільш доцільно застосовувати навесні через більш ефективну їх дію в цю пору року.

При призначенні препаратів замісної дії, наприклад гормонів, доцільно вводити їх у той час, коли вони максимально виділяються залозами внутрішньої секреції. Тоді ліки діють ефективніше.

Профілактика десинхронізу набуває особливого значення для людей, які часто перелітають на інші континенти: дипломатів, творчих працівників, спортсменів.

Розробляються заходи для мінімізації шкідливого впливу порушення тимчасової організації організму, тому що відомо, наприклад, що відновлення циркадних біоритмів відбувається не раніше, ніж через 5–6 діб після виникнення їх десинхронізації.

У ці заходи входить і попередня перебудова перед трансмеридіанними перельотами режиму сну — неспання, і застосування транквілізаторів у певні години, і відповідна зміна режиму харчування.

Перед дальньою подорожжю на адаптацію має відводитися 6–7 діб.

Підбір людей, у яких адаптаційні можливості дозволяють легше переносити десинхронізуючі впливи, для змінної роботи, роботи в умовах трансмеридіанних перельотів — завдання найближчого майбутнього.

Уже сьогодні використовуються знання про біоритми при трансширотних перельотах. Для цього за кілька днів до перельоту людина переходить на роботу за годинами того поясу, у якій їй належить летіти (наприклад, спить днем, а вночі працює, приймає їжу в ті години, у які їй належить приймати на новому місці тощо).

Щоб прискорити безболісну перебудову добових біоритмів, слід змінити не тільки режим харчування, але і якісний склад їжі.

Відомі експерименти на тваринах, які дозволяють зробити висновок про те, що підвищений вміст протеїнів у їжі сприяє більш швидкому відновленню порушеної біоритміки.

Наука про біоритми сьогодні перебуває в стані пошуку ефективних способів біостимуляції, заснованого на знанні законів функціонування організму.

Медицина майбутнього, збагачена досвідом моделювання біологічних явищ, що перебігають в організмі, та штучного управління біоритмами не тільки зможе успішно справлятися з багатьма захворюваннями, але, імовірно, зможе вирішувати питання, пов'язані з регенерацією втрачених або порушених функцій.

З позицій цього нового досвіду і нових знань про фізіологію живих істот, мабуть, будуть переглянуті ті положення, які сьогодні здаються непорушними.

Вивчення закономірностей взаємозв'язку біології земних істот і процесів, які перебігають у космосі, відкриває нові шляхи удосконалення технічних можливостей активного впливу на людину і явища природи.

Багато досліджень, пов'язаних з вивченням впливу різних факторів на стомлюваність і розвиток патологічних станів нервової системи, вказують на те, що причиною їх часто є вібрація, електромагнітні поля в діапазоні низьких частот.

Це якраз та ділянка спектра, у якій найбільш виражена біоелектрична активність мозку.

У біоритмах мозку чітко проявляється частота 6–8 Гц.

Земля являє собою великий сферичний конденсатор, що акумулює енергію електромагнітних випромінювань космосу.

Резонансна частота збудження електромагнітного поля становить 64 Гц. З найбільшою імовірністю біоритми 6–8 Гц відбивають взаємозв'язок організму з коливаннями електромагнітного поля Землі.

Підкреслимо, що штучно створені біоритмічні подразники, які оточують людину, — вібрація, шум, електромагнітні збурення, світлові радіаційні поля — чинять негативний вплив на біоритмічні процеси організму, тому що порушують взаємозв'язок, що природно склався між цими процесами і геокосмічними явищами, які перебігають ритмічно.

При створенні нових технологічних установок, приладів з певними частотними характеристиками, об'єктів, що створюють електричні та інші фізичні поля, необхідно враховувати їх вплив на ритмічні функції живих організмів і можливість їх дестабілізації.

Залишаються невирішеними багато питань, пов'язаних із взаємодією стресових реакцій з біоритмами людини.

Відомо, що в момент стресу в людському організмі різко змінюються біохімічні процеси, електричні потенціали. Здатність організму формувати електростатичні поля при цьому зростає в багато разів. Безперечно, ці процеси впливають на біоритми організму.

Як запобігти наслідкам впливу стресу та інших десинхронізаторів на організм, якими способами впливати на десинхронізм, які методи контролю при призначенні тих чи інших лікарських препаратів — ось далеко не повний перелік питань, які ставить перед собою хрономедицина.

### Чи можливо змінити біологічний годинник людини?

Це питання далеке ще від вирішення. Але успіхи майбутньої медицини невіддільні від вирішення питань, пов'язаних з цілеспрямованим коригуванням біоритмів.

Змінити біологічний годинник людини означає отримати можливість впливати на якість і тривалість життя. Вивчення питань адаптації сьогодні неможливо без урахування біологічних ритмів.

Зрозуміти сутність біоритмів означає глибше проникнути в закони природи, повніше використовувати знання про них на благо людини.

Список літератури знаходиться в редакції ■



**АНКЕТА ПЕРЕДПЛАТНИКА**

Одержувач (П.І.Б.) \_\_\_\_\_

Спеціальність \_\_\_\_\_

Місце роботи \_\_\_\_\_

Посада \_\_\_\_\_

Телефон: робочий \_\_\_\_\_ домашній \_\_\_\_\_

ДОМАШНЯ АДРЕСА:

Індекс \_\_\_\_\_ Область \_\_\_\_\_

Район \_\_\_\_\_ Місто \_\_\_\_\_

Вулиця \_\_\_\_\_

Будинок (корпус) № \_\_\_\_\_ Кв. \_\_\_\_\_

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

- У будь-якому відділенні зв'язку України за каталогом «Укрпошти». Передплатний індекс 21742.
- За безготівковим розрахунком (за рахунком-фактурою) (юридичні особи).
- На сайті mif-ua.com.

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

Професійне спеціалізоване видання для лікарів

**МЕДИЦИНА ТА ФАРМАЦІЯ**

**ГАЗЕТА**

**«НОВИНИ МЕДИЦИНИ ТА ФАРМАЦІЇ»**  
«NEWS OF MEDICINE AND PHARMACY»

Заснована у 1997 році

**ПЕРЕДПЛАТНИЙ ІНДЕКС 21742**

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

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

Видано Міністерством юстиції України 11.12.2017.

**ZASLAVSKY Publishing house**

Засновник і видавець: **О. ЗАСЛАВСЬКИЙ**  
Головний редактор: **Т. БРАНДИС**  
Заступник головного редактора: **Н. КУПРІНЕНКО**  
Заступник головного редактора: **Т. ТЛУСТОВА**

**www.mif-ua.com**  
Адреса редакції: а/с 74, м. Київ, 04107  
Газета «Новини медицини та фармації»  
+38 (067) 325-10-26

**3 питання публікації статей:** redactor@mif-ua.com  
**3 питання передплати:** info@mif-ua.com, +38 (067) 325-10-26

**3 питання розміщення реклами й інформації про лікарські засоби:** v\_iliyna@ukr.net

Видавець **Заславський О.Ю.**  
zaslavsky@i.ua

Адреса для кореспонденції: а/с 74, м. Київ, 04107  
Свідчення суб'єкта видавничої діяльності ДК № 2128 від 13.05.2005

Друк: **ТОВ «Ландпрес»**  
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., 2022**

**РЕДАКЦІЙНА РАДА:**

**АБАТУРОВ О.Є.**  
Д.м.н., професор, завідувач кафедри педіатрії 1 та медичної генетики Дніпровського державного медичного університету

**БЕРСЕНЕВ В.А.**  
Лікар-невролог вищої категорії, заслужений лікар України

**БОБРОВ О.Є.**  
Академік УАН, д.м.н., професор

**БОГАДЕЛЬНИКОВ І.В.**  
Д.м.н., професор, завідувач курсу дитячих інфекційних хвороб, Кримський державний медичний університет ім. С.І. Георгієвського

**ГЛУЗМАН С.Ф.**  
Президент Асоціації психіатрів України

**ГУБЕРГРИЦ Н.Б.**  
Д.м.н., професор, член правління Асоціації гастроентерологів України, кафедра внутрішніх хвороб № 2 ДонНМУ (м. Лиман)

**ДОЛЖЕНКО М.М.**  
Д.м.н., професор, завідувач кафедри кардіології та функціональної діагностики НУОЗУ ім. П.Л. Шупика

**ДОРОФЄЄВ А.Е.**  
Д.м.н., професор, кафедра внутрішньої медицини № 1, Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця

**ЄВТУШЕНКО С.К.**  
Д.м.н., професор, лауреат Державної премії, заслужений діяч науки і техніки України, кафедра неврології і дитячої неврології ХМАПО

**ЗВЯГНЦЕВА Т.Д.**  
Д.м.н., професор, завідувач кафедри гастроентерології ХМАПО

**ЗУПАНЕЦЬ І.А.**  
Д.м.н., професор, заслужений діяч науки і техніки України, завідувач кафедри клінічної фармакології з фармацевтичною опікою Національного фармацевтичного університету

**ІВАНОВ Д.Д.**  
Д.м.н., професор, завідувач кафедри нефрології та нирково-замісної терапії НМАПО ім. П.Л. Шупика

**МАВРОДІЙ В.М.**  
Д.м.н., професор, голова Асоціації сімейних лікарів Одеського регіону

**МІЩЕНКО Т.С.**  
Д.м.н., професор, завідувач кафедри клінічної неврології, психіатрії та наркології медичного факультету Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна

**НАЙШТЕТИК В.Я.**  
Академік УАН, директор НВП «НІР»

**НІКБЕРГ І.І.**  
Д.м.н., професор, член-кореспондент Російської академії природознавства, Сідней, Австралія

**НІКОНОВ В.В.**  
Д.м.н., професор, завідувач кафедри медицини невідкладних станів та медицини катастроф ХМАПО

**ПАНЧЕНКО О.А.**  
Д.м.н., доктор філософії, професор, заслужений лікар України, директор ДУ «Науково-практичний медичний реабілітаційно-діагностичний центр МОЗ України», президент ГО «Всеукраїнська професійна психіатрична ліга»

**ПАНЬКІВ В.І.**  
Д.м.н., професор, завідувач відділу профілактики ендокринних захворювань Українського науково-практичного центру ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин МОЗ України

**ПУХЛИК Б.М.**  
Д.м.н., професор, Ізраїль

**СІРЕНКО Ю.М.**  
Д.м.н., професор, завідувач відділу симптоматичних гіпертензій ННЦ «Інститут кардіології ім. М.Д. Стражеска» НАМН України

**СТЕПАНОВ Ю.М.**  
Д.м.н., професор, головний спеціаліст НАМН України з гастроентерології та дієтології, директор Інституту гастроентерології НАМН України

**ТРАХТЕНБЕРГ І.М.**  
Академік НАМН України, чл.-кор. НАН України, заслужений діяч науки і техніки, д.м.н., професор

**ФЕСЬКОВ О.Е.**  
К.м.н., доцент, кафедра медицини невідкладних станів та медицини катастроф ХМАПО

**ЮЛІШ Є.І.**  
Д.м.н., професор, Ізраїль

Новини медицини та фармації • № 11 (781) • 2022

# МЕДИЦИНА ТА ФАРМАЦІЯ

№ 11 (781) • 2022

**ЗМІСТ**

Проект Закону України «Про самоврядування в сфері охорони здоров'я в Україні»

1

## ПРОЄКТ ЗАКОМУ УКРАЇНИ «Про самоврядування в сфері охорони здоров'я в Україні»

### Повідомлення про оприлюднення

Міністерством охорони здоров'я України на громадське обговорення пропонується проект Закону України «Про самоврядування в сфері охорони здоров'я в Україні».

Проект Закону розроблено з метою впровадження з урахуванням вітчизняного та міжнародного досвіду моделі самоврядування в сфері охорони здоров'я, яка надасть можливість суб'єктам господарської та професійної діяльності здійснювати саморегулювання медичної діяльності і створити законодавчі підстави для делегування самоврядним організаціям окремих функцій, які на сьогодні здійснюються органами державної влади з регулювання господарської та професійної діяльності.

З метою забезпечення вивчення та врахування думки громадськості, на виконання статті 9 Закону України «Про засади державної регуляторної політики у сфері господарської діяльності» проект акта оприлюднено для громадського обговорення на офіційному вебсайті МОЗ (www.moz.gov.ua)

Зауваження та пропозиції приймаються Директоратом медичних кадрів, освіти і науки МОЗ протягом 30 днів з дня оприлюднення у письмовому або електронному вигляді на адресу:

01601, м. Київ, вул. Грушевського, 7. e-mail: medosvita2022moz@gmail.com тел. 253-24-44. ■

## ПОЯСНЮВАЛЬНА ЗАПИСКА до проекту Закону України

### «Про самоврядування в сфері охорони здоров'я в Україні»

**1. МЕТА**

Метою розроблення проекту Закону України «Про самоврядування в сфері охорони здоров'я в Україні» (далі — проект Закону) є створення умов для збалансування інтересів суспільства, бізнесу й держави, впровадження з урахуванням вітчизняного та міжнародного досвіду моделі медичного самоврядування, яка надасть можливість суб'єктам господарської та професійної діяльності здійснювати саморегулювання медичної діяльності і створить законодавчі підстави для делегування самоврядним організаціям окремих функцій, які на сьогодні здійснюються органами державної влади з регулювання господарської та професійної діяльності.

Завданнями проекту Закону є необхідність реалізації можливостей громадян України та лікарської спільноти бра-

ти безпосередню участь в управлінні державними справами, як це гарантовано Конституцією України, через процедуру делегування відповідних повноважень самоврядним медичним організаціям, формування нової культури партнерства професіоналів, влади, бізнесу та суспільства, створення сприятливих умов для формування повноцінної системи саморегулювання професійної діяльності медичних працівників та механізмів для управління галуззю і передачі державою окремих функцій професійним медичним організаціям.

**2. ОБҐРУНТУВАННЯ НЕОБХІДНОСТІ ПРИЙНЯТТЯ АКТА**

Рівень демократичного розвитку суспільства та розбудови правової держави прямо пов'язані з ефективністю функціонування галузевих саморегулювальних і самоврядних об'єднань,

лінія згин



що представляють інтереси певної професії, галузі чи сфери діяльності та є одним з важливих елементів громадянського суспільства в Україні. Відсутність законодавчого визнання державою галузевих самоврядних об'єднань виключає можливість їх реального впливу на суспільні процеси. При цьому ефективність діяльності існуючих галузевих об'єднань перебуває на низькому рівні.

В Україні самоврядні медичні організації діють виключно у вигляді громадських об'єднань. Вони ставлять за мету сприяння охороні та зміцненню здоров'я українського народу, участь у вирішенні проблем сфери охорони здоров'я, сприяння професійному росту медичних і фармацевтичних працівників, їх правовому та соціальному захисту, задоволенню законних соціальних, економічних, творчих та інших спільних інтересів. Проте вони не мають закріплених законом важелів впливу, бо діють виключно в межах законодавства про громадські об'єднання. Чинне правове поле не відповідає потребам і завданням сьогодення та не вирішує питання ефективного функціонування самоврядних медичних організацій у ринкових умовах. Зокрема, не визначено їх правовий статус, місце і роль самоврядних медичних організацій у системі управління медичними професіями та сферою охорони здоров'я, а також порядок взаємодії з органами державної влади. Внаслідок відсутності конкретних повноважень самоврядні медичні організації не спроможні ефективно впливати на формування та реалізацію державної політики. Системою охорони здоров'я самоврядні медичні організації не розглядаються як рівноправні партнери, а їх роль зводиться здебільшого до участі в підвищенні кваліфікації лікарів. Тому перед Україною постає серйозне завдання удосконалення та розвитку системи медичних кадрів шляхом створення самоврядних медичних організацій, побудованих на принципах автономії професійної діяльності.

У прийнятій 39-ю Всесвітньою медичною асамблеєю «Мадридській декларації» (1987 р.) наголошується на необхідності самоврядування медичної професії та встановлення професійної автономії. Сформульовані в документі основні принципи медичного самоврядування спрямовані на задоволення потреб пацієнтів і захист прав медичних працівників.

У більшості країн — членів Європейського Союзу прийнято закони, згідно з якими медичному самоврядуванню делеговано низку важливих регулятивних функцій системи охорони здоров'я, а також окреслено основні організаційні засади професійної діяльності лікарів. Діяльність самоврядних медичних організацій законодавчо врегульована, прозора та прогнозована.

Створення самоврядних медичних організацій є яскравим прикладом поступового переходу економіки України до створення умов галузевого самоврядування і саморегулювання професій, галузей і сфер діяльності.

З метою створення умов для ефективного функціонування самоврядних медичних організацій, забезпечення можливості для виконання ними функцій самоврядних і саморегулювальних організацій і збалансування інтересів суспільства, бізнесу та держави пропонується прийняти Закон України «Про самоврядування медичних професій в Україні». Проект Закону відповідає визначенням у Європейському співтоваристві поняттям громадянського суспільства, демократичної правової держави, ринкової економі-

ки, існуючій системі самоврядування і саморегулювання. Проект Закону адаптований до національних умов і особливостей України як щодо змісту, так і стосовно етапів і термінів упровадження.

### 3. ОСНОВНІ ПОЛОЖЕННЯ ПРОЄКТУ АКТА

Проект Закону складається з преамбули та змістовної частини, яка містить 30 статей. У прикінцевих положеннях визначено термін набрання чинності Закону та вказано на необхідність приведення у відповідність із цим Законом відповідних нормативно-правових актів.

### 4. ПРАВОВІ АСПЕКТИ

У даній сфері діють такі нормативно-правові акти: Конституція України; Закон України «Основи законодавства України про охорону здоров'я»;

Указ Президента України від 18 червня 2021 року № 261/2021 «Про заходи щодо підвищення конкурентоспроможності закладів охорони здоров'я та забезпечення додаткових гарантій для медичних працівників».

### 5. ФІНАНСОВО-ЕКОНОМІЧНЕ ОБҐРУНТУВАННЯ

Реалізація проекту Закону не потребує додаткових матеріальних та інших витрат з державного та/або місцевих бюджетів.

### 6. ПОЗИЦІЯ ЗАІНТЕРЕСОВАНИХ СТОРІН

Публічні консультації з громадськістю щодо проекту Закону проводилися на офіційному вебсайті МОЗ з 5 листопада 2021 року по 5 грудня 2021 року. Під час публічних консультацій надійшло 38 звернень із пропозиціями та зауваженнями щодо змісту проекту Закону, які враховано частково. Звіт про громадське обговорення проекту Закону розміщено на офіційному вебсайті МОЗ.

Проект Закону не стосується питань функціонування місцевого самоврядування, прав та інтересів територіальних громад, місцевого та регіонального розвитку, прав осіб з інвалідністю, функціонування і застосування української мови як державної, тому не потребує погодження з уповноваженими представниками всеукраїнських асоціацій органів місцевого самоврядування чи відповідними органами місцевого самоврядування, уповноваженими представниками всеукраїнських профспілок, їх об'єднань та всеукраїнських об'єднань організацій роботодавців, Урядовим уповноваженим з прав осіб з інвалідністю та всеукраїнськими громадськими організаціями осіб з інвалідністю, їх спілками, Уповноваженим із захисту державної мови.

Проект Закону потребує погодження з Міністерством фінансів України, Міністерством економіки України, Міністерством цифрової трансформації України, Уповноваженим Верховної Ради України з прав людини, Державною регуляторною службою України, Державною службою України з лікарських засобів та контролю за наркотиками, Спільним представницьким органом репрезентативних всеукраїнських об'єднань профспілок на національному рівні, Спільним представницьким органом сторони роботодавців на національному рівні.

Проект Закону потребує здійснення правової експертизи Міністерством юстиції України.

лінія згину

## Стаття 12. ФУНКЦІЇ ПАЛАТ МЕДИЧНИХ ТА ФАРМАЦЕВТИЧНИХ ПРОФЕСІЙ

### 1. Палати медичних та фармацевтичних професій:

— видають свідоцтво про право на здійснення діяльності у сфері охорони здоров'я представникам медичних та фармацевтичних професій;

— забезпечують створення та ведення Реєстру представників медичних та фармацевтичних професій, підтримують його діяльність;

— беруть участь у встановленні критеріїв якості, своєчасності та повноти надання медичної допомоги представниками медичних та фармацевтичних професій;

— розробляють та затверджують Кодекс етики представників медичних та фармацевтичних професій Палати;

— розробляють методичні та рекомендаційні матеріали щодо відповідної медичної та фармацевтичної діяльності, проводять освітні заходи;

— погоджують галузеві стандарти у сфері охорони здоров'я перед їх затвердженням;

— забезпечують збір та узагальнення інформації щодо кількісного складу представників медичної та фармацевтичної професії, їх освітнього, професійного рівня, наукових досягнень з метою обґрунтованого планування державного замовлення на підготовку фахівців у сфері охорони здоров'я;

— представляють професійну медичну спільноту у міжнародних професійних відносинах;

— вносять пропозиції та погоджують проекти нормативно-правових актів центрального органу виконавчої влади, що забезпечує формування та реалізацію державної політики у сфері охорони здоров'я:

а) щодо галузевих стандартів у сфері охорони здоров'я;

б) щодо акредитації закладів охорони здоров'я у галузі медицини;

в) щодо єдиних кваліфікаційних вимог до представників медичних та фармацевтичних професій щодо відповідних змін та доповнень до Довідника кваліфікаційних характеристик професій;

г) щодо ліцензування господарської діяльності з медичної практики;

г) щодо санітарно-гігієнічних та протиепідемічних вимог до закладів охорони здоров'я, фізичних осіб-підприємців, що отримали ліцензію на провадження господарської діяльності з медичної практики;

— надають рекомендації до наповнення освітніх програм з підготовки представників медичної та фармацевтичної професії закладам освіти;

— співпрацюють з відповідними установами й організаціями з питань професійного розвитку представників медичних та фармацевтичних професій;

— співпрацюють з органами державних адміністрацій, політичними організаціями, професійними спілками, а також іншими громадськими організаціями з питань, які стосуються охорони здоров'я населення й умов виконання представниками медичних та фармацевтичних професій своїх професійних обов'язків;

— співпраця з іншими організаціями та інституціями в Україні і за кордоном;

— здійснюють інші функції та повноваження, які передбачені чинним законодавством, статутами Палат та іншими актами Палат.

2. З метою реалізації покладених функцій Палати видають акти в порядку, визначеному статутом Палати. Акти Палат, прийняті в межах компетенції, є обов'язковими до виконання.

## Стаття 13. ОРГАНИ ПАЛАТИ МЕДИЧНИХ ТА ФАРМАЦЕВТИЧНИХ ПРОФЕСІЙ

### 1. У складі Палат утворюються та діють:

— Загальні збори представників медичних та фармацевтичних професій;

— Вища Рада Палати;

— Вища наукова рада Палати;

— Етична комісія Палати;

— Ревізійна комісія Палати;

— інші органи, утворені на підставі статутів кожної Палати чи інших актів Палати.

2. Члени Вищої Ради Палати, члени Вищої наукової ради Палати, Етичної комісії Палати, Ревізійної комісії Палати не можуть бути обрані до будь-якого з органів Палати медичних та фармацевтичних професій більше ніж два рази.

3. Члени Вищої Ради Палати, члени Вищої наукової ради Палати, Етичної комісії Палати, Ревізійної комісії Палати під час здійснення повноважень у сфері самоврядування медичних та фармацевтичних професій зобов'язані запобігати реальному або потенційному конфлікту інтересів.

4. Голова Вищої Ради Палати, члени Вищої наукової ради Палати, Етичної комісії Палати та Ревізійної комісії Палати можуть отримувати винагороду в розмірі, визначеному бюджетом Палати.

Закінчення у наступному номері ■



- відомості та реквізити документів, що підтверджують освіту та кваліфікацію;
  - номер, дата видачі та строк дії свідоцтва про право на здійснення діяльності в сфері охорони здоров'я;
  - найменування та адреса основного місця здійснення медичної та фармацевтичної діяльності;
  - інформація про тимчасове зупинення дії свідоцтва про право на здійснення діяльності в сфері охорони здоров'я, припинення дії свідоцтва про право на здійснення діяльності в сфері охорони здоров'я;
  - інформація про оголошення попередження Етичною комісією Палати протягом року з дня притягнення до професійної дисциплінарної відповідальності;
  - дата початку роботи за спеціальністю та інформація про періоди, протягом яких особа не працювала за спеціальністю;
  - інформація про підвищення кваліфікації та перепідготовку;
  - унікальний номер запису в Єдиному державному демографічному реєстрі (за наявності);
  - інші відомості, визначені організацією професійного самоврядування медичних та фармацевтичних професій.
- Реєстри також можуть містити додаткову інформацію з обмеженим доступом.
4. Організація професійного самоврядування медичних та фармацевтичних професій забезпечує відкритий цілодобовий доступ до Реєстрів на офіційному веб-сайті.
  5. Доступ до Реєстрів на офіційному веб-сайті організації професійного самоврядування медичних та фармацевтичних професій надається шляхом можливості перегляду, копіювання та роздрукування інформації, а також у вигляді набору даних, організованого у форматі, що дозволяє його автоматизоване оброблення електронними засобами (машинозчитування) з метою повторного використання.
  6. Інформація про представника медичних та фармацевтичних професій у Реєстрах зберігається безстроково.
  7. Представник медичних та фармацевтичних професій протягом п'яти робочих днів з дня зміни відомостей, що містяться в відповідному Реєстрі, повідомляє про них організацію професійного самоврядування медичних та фармацевтичних професій, за винятком відомостей, які вносяться на підставі рішень організації.
  8. Організація професійного самоврядування медичних та фармацевтичних професій може надавати витяги з Реєстру за зверненням представника медичних та фармацевтичних професій або іншої особи в порядку, визначеному організацією професійного самоврядування медичних та фармацевтичних професій.
  9. Відомості, що підлягають внесенню до Реєстру, включаються до нього не пізніше двох робочих днів з дня їх отримання організацією професійного самоврядування медичних та фармацевтичних професій.
  10. Порядок ведення Реєстрів затверджується організацією професійного самоврядування медичних та фармацевтичних професій.
  11. Власником та розпорядником Реєстрів, їх відомостей є відповідні Палати.

**Стаття 10. БЕЗПЕРЕРВНИЙ ПРОФЕСІЙНИЙ РОЗВИТОК**

1. Безперервний професійний розвиток та самоосвіта є обов'язком кожного представника медичних та фармацевтичних професій.

2. Роботодавець заохочує здійснення безперервного професійного розвитку представника медичних та фармацевтичних професій.
3. Організація професійного самоврядування медичних та фармацевтичних професій визначає вимоги до обсягів щорічної участі представників медичних та фармацевтичних професій у програмах безперервного професійного розвитку, порядку внесення відомостей щодо безперервного професійного розвитку у Реєстри представників медичних та фармацевтичних професій.
4. Вимоги, стандарти та критерії визнання до організаторів безперервного професійного розвитку затверджуються організаціями професійного самоврядування медичних та фармацевтичних професій. Організатори безперервного професійного розвитку несуть відповідальність за якість освітніх програм та відповідність принципам доказової медицини.
5. Організації професійного самоврядування медичних та фармацевтичних професій надають організаційну, інформаційну та методологічну підтримку з розробки та впровадження навчальних програм з підготовки фахівців у сфері охорони здоров'я, співпрацюють із закладами освіти, профільними науковими установами та іншими професійними об'єднаннями з метою комплексного аналізу та сприяння динамічному розвитку медичної освіти в Україні.

**Стаття 11. ЗАВДАННЯ САМОВРЯДУВАННЯ МЕДИЧНИХ ТА ФАРМАЦЕВТИЧНИХ ПРОФЕСІЙ**

Завданнями професійного самоврядування медичних та фармацевтичних професій є:

- дотримання організаційної незалежності представників медичних та фармацевтичних професій, захист від незаконного втручання в здійснення їх професійної діяльності;
- забезпечення рівності прав та обов'язків усіх представників медичних та фармацевтичних професій;
- забезпечення дотримання представниками медичних та фармацевтичних професій принципів науково обґрунтованої та доказової медицини при наданні медичної допомоги;
- підтримання високого професійного рівня представників медичних та фармацевтичних професій шляхом безперервного професійного розвитку та самоосвіти;
- забезпечення умов ефективного виконання представниками медичних та фармацевтичних професій своїх професійних обов'язків;
- забезпечення умов для міжнародного співробітництва у сфері охорони здоров'я;
- забезпечення дотримання представниками медичних та фармацевтичних професій професійної етики;
- створення сприятливих умов для здійснення лікарської діяльності та забезпечення балансу у взаєминах «лікар-пацієнт»;
- забезпечення умов для реалізації права на оскарження представниками медичних та фармацевтичних професій у встановленому законодавством порядку рішень організацій професійного самоврядування;
- забезпечення дотримання прав людини у сфері охорони здоров'я;
- участь у розвитку сфери охорони здоров'я України, ініціювання необхідних змін на основі доказових даних і кращого досвіду.

**7. ОЦІНКА ВІДПОВІДНОСТІ**

Проект Закону не стосується зобов'язань України у сфері європейської інтеграції.

Проект Закону не стосується прав і свобод, гарантованих Конвенцією про захист прав людини і основоположних свобод.

У проекті Закону відсутні положення, що створюють підстави для дискримінації.

Громадська антикорупційна, громадська антидискримінаційна та громадська гендерно-правова експертизи не проводились.

У проекті Закону відсутні положення, які впливають на забезпечення рівних прав і можливостей жінок і чоловіків.

У проекті Закону відсутні положення, які можуть містити ризики вчинення корупційних правопорушень і правопорушень, пов'язаних з корупцією.

Проект Закону потребує направлення до Національного агентства з питань запобігання корупції з метою визначення необхідності проведення антикорупційної експертизи.

Проект Закону потребує направлення до Урядового офісу координації європейської та євроатлантичної інтеграції Се-

кретаріату Кабінету Міністрів України для проведення експертизи на відповідність зобов'язанням України у сфері європейської інтеграції, у тому числі міжнародно-правовим, та праву Європейського Союзу (aquis ЄС).

**8. ПРОГНОЗ РЕЗУЛЬТАТІВ**

Реалізація проекту Закону не матиме впливу на ринкове середовище, розвиток регіонів, підвищення чи зниження спроможності територіальних громад; ринок праці, рівень зайнятості населення; екологію та навколишнє природне середовище, обсяг природних ресурсів, рівень забруднення атмосферного повітря, води, земель, зокрема забруднення утвореними відходами, інші суспільні відносини.

Реалізація проекту Закону матиме позитивний вплив на забезпечення захисту прав та інтересів суб'єктів господарювання, громадян і держави.

Реалізація проекту Закону матиме позитивний вплив на громадське здоров'я, стан здоров'я населення.

**ВПЛИВ НА ІНТЕРЕСИ ЗАІНТЕРЕСОВАНИХ СТОРІН:**

Заінтересована сторона	Вплив реалізації акта на заінтересовану сторону	Пояснення очікуваного впливу
Професійна медична спільнота	Позитивний	Захист прав та інтересів професійної медичної спільноти
Пацієнти	Позитивний	Доступ до якісної медичної допомоги
Самоврядні медичні організації	Позитивний	Законодавчі підстави для здійснення діяльності, чітко визначені функції та завдання

*Міністр охорони здоров'я України*  
**Віктор Ляшко** ■

**Проект**  
**оприлюднено на сайті МОЗ України**  
**08.09.2022 р.**

**ЗАКОН УКРАЇНИ**

**«Про самоврядування в сфері охорони здоров'я в Україні»**

Цей Закон визначає поняття, види, форми та механізми правового регулювання медичної та фармацевтичної діяльності в Україні, систему, засади, гарантії, принципи професійного самоврядування медичних та фармацевтичних професій та повноваження організацій професійного самоврядування медичних професій в Україні як одного із найважливіших елементів управління діяльністю медичних професій і має на меті створення ефективної системи надання медичної допомоги, провадження фармацевтичної діяльності та забезпечення умов для ефективного виконання представниками медичних професій своїх професійних обов'язків та захист їх прав.

**Стаття 1. ВИЗНАЧЕННЯ ОСНОВНИХ ТЕРМІНІВ**

1. У цьому Законі нижченаведені терміни вживаються в такому значенні:

безперервний професійний розвиток представника медичної та фармацевтичної професії — безперервний

процес навчання та вдосконалення професійної компетентності та навичок, що дає змогу підтримувати або підвищувати рівень професійної діяльності, підтримувати практичні навички в медичних, фармацевтичних практиках з урахуванням нових знань, отриманих суспільством, відповідно до потреб сфери охорони здоров'я та триває протягом усього періоду медичної та фармацевтичної діяльності;

медична та фармацевтична діяльність — професійна діяльність представників медичних та фармацевтичних професій, які отримали свідоцтво про право на здійснення діяльності у сфері охорони здоров'я, що здійснюється ними з дотриманням галузевих стандартів у сфері охорони здоров'я та етичних норм;

медичні та фармацевтичні професії — це професії, які безпосередньо пов'язані з охороною здоров'я, діяльність яких провадиться з метою збереження та відновлення фізіологічних, психічних і психологічних функцій, оптимальної



працездатності та соціальної активності людини при максимальній біологічно можливій індивідуальній тривалості її життя;

Палати медичних та фармацевтичних професій (далі — Палати) — юридичні особи, організації професійного самоврядування, що об'єднують усіх представників медичної та фармацевтичної професії;

представники медичної та фармацевтичної професії — особи, які мають відповідний рівень освіти та кваліфікації та здійснюють діяльність у сфері охорони здоров'я;

професійне самоврядування медичних та фармацевтичних професій — це форма професійного самоврядування, що гарантується та забезпечується державою і надає кожному представнику медичної та фармацевтичної професії право управляти діяльністю професії у межах і порядку, встановлених цим Законом;

професійний збір — обов'язковий платіж, що сплачується представниками медичних та фармацевтичних професій, які входять до організації професійного самоврядування медичних та фармацевтичних професій, або їх роботодавцем у випадках, передбачених цим Законом;

свідоцтво про право на здійснення діяльності в сфері охорони здоров'я — документ, який видається відповідною організацією професійного самоврядування медичних та фармацевтичних професій та надає право здійснювати медичну та фармацевтичну діяльність на території України;

Реєстри представників медичних та фармацевтичних професій — це електронні автоматизовані інформаційно-комунікаційні системи (інформаційні технології і технічні засоби), призначені для зберігання, обліку та використання даних та іншої інформації щодо професійної діяльності представників медичних та фармацевтичних професій, які забезпечують безпеку збереження зазначених даних.

2. Зміст інших понять і термінів визначається Законами України «Про освіту», «Про вищу освіту» та Законом України «Основи законодавства України про охорону здоров'я» та іншими законами України, а також міжнародними договорами, згода на обов'язковість яких надана Верховною Радою України.

#### **Стаття 2. ПРАВОВЕ РЕГУЛЮВАННЯ ПРОФЕСІЙНОГО САМОВРЯДУВАННЯ МЕДИЧНИХ ТА ФАРМАЦЕВТИЧНИХ ПРОФЕСІЙ**

1. Професійне самоврядування медичних та фармацевтичних професій в Україні регулюється Конституцією України, цим Законом, Законом України «Основи законодавства України про охорону здоров'я», іншими законодавчими актами України та актами організацій професійного самоврядування медичних та фармацевтичних професій.

2. Організації професійного самоврядування медичних та фармацевтичних професій у своїй діяльності керуються виключно цим Законом.

#### **Стаття 3. ПРИНЦИПИ ПРОФЕСІЙНОГО САМОВРЯДУВАННЯ МЕДИЧНИХ ТА ФАРМАЦЕВТИЧНИХ ПРОФЕСІЙ**

1. Професійне самоврядування медичних та фармацевтичних професій є незалежним від органів державної влади, органів місцевого самоврядування, їх посадових та службових осіб.

2. Організації професійного самоврядування медичних та фармацевтичних професій беруть участь у розробці проєктів нормативно-правових актів, які стосуються питань освіти представників медичних та фармацевтичних професій, галузевих стандартів у сфері охорони здоров'я, здійснення медичної та фармацевтичної діяльності.

Організації професійного самоврядування медичних та фармацевтичних професій мають право ініціювати внесення змін до законів і інших нормативно-правових актів з питань формування та реалізації державної політики у сфері охорони здоров'я.

#### **Стаття 4. ОРГАНІЗАЦІЇ ПРОФЕСІЙНОГО САМОВРЯДУВАННЯ МЕДИЧНИХ ТА ФАРМАЦЕВТИЧНИХ ПРОФЕСІЙ**

1. Організаціями професійного самоврядування медичних та фармацевтичних професій є Палати:

- Палата лікарів сімейної медицини;
- Палата лікарів-спеціалістів;
- Палата стоматологів;
- Палата сестер медичних/братів медичних;
- Палата фармацевтів.

2. Палата є неприбутковою юридичною особою та організовує свою діяльність на принципах самоврядування.

3. Рішення про створення Палат медичних та фармацевтичних професій приймається на установчих Загальних зборах представників медичних та фармацевтичних професій.

Реєстрація Палат здійснюється відповідно до Закону України «Про державну реєстрацію юридичних осіб, фізичних осіб-підприємців та громадських формувань».

4. Діяльність, структура та склад Палат регламентуються цим Законом, іншими актами законодавства України та статутами Палат.

5. Палати медичних та фармацевтичних професій утворюються з представників медичних та фармацевтичних професій.

До Палати лікарів сімейної медицини входять лікарі, які мають право на здійснення медичної діяльності з первинної медичної допомоги.

До Палати лікарів-спеціалістів входять лікарі та професіонали з вищою немедичною освітою, які мають право на здійснення медичної діяльності з первинної медичної допомоги та зі стоматології.

До Палати стоматологів входять лікарі, які мають право на здійснення медичної діяльності зі стоматології.

До Палати сестер медичних/братів медичних входять молодші спеціалісти, фахові молодші бакалаври, молодші бакалаври, бакалаври з медичною освітою, магістри за спеціальністю «Медсестринство».

До Палати фармацевтів входять особи, що мають фармацевтичну освіту будь-якого рівня та ступеня (молодший спеціаліст, молодший бакалавр, бакалавр, магістр) та прирівняні до них.

6. Представник медичної та фармацевтичної професії, який має більше ніж одну спеціальність у сфері охорони здоров'я, самостійно обирає Палату, до якої входить, і може бути членом декількох Палат.

7. Палати створюються безстроково. Реорганізація або ліквідація Палат може бути здійснена лише на підставі закону.

8. Статут Палати затверджується Загальними зборами представників медичних та фармацевтичних професій.

9. Для реалізації завдань Палати, проведення організаційної та іншої роботи в структурі Палати утворюються органи, комісії, відділення, структурні та відокремлені підрозділи, тимчасові спеціальні комісії та інші органи, які передбачені цим Законом, статутами та іншими актами Палат.

#### **Стаття 5. ПРАВО НА ЗДІЙСНЕННЯ МЕДИЧНОЇ ТА ФАРМАЦЕВТИЧНОЇ ДІЯЛЬНОСТІ**

1. Право на здійснення медичної та фармацевтичної діяльності мають особи, які включені до Реєстру представників медичних професій і мають діюче свідоцтво про право на здійснення діяльності в сфері охорони здоров'я.

2. Забороняється здійснення медичної та фармацевтичної діяльності без свідоцтва про право на здійснення діяльності в сфері охорони здоров'я або в разі тимчасового зупинення дії свідоцтва про право на здійснення діяльності в сфері охорони здоров'я, припинення дії свідоцтва про право на здійснення діяльності у сфері охорони здоров'я.

3. Рішення про надання права здійснювати медичну та фармацевтичну діяльність приймається організацією професійного самоврядування медичних професій на підставі поданих документів про освіту.

Порядок видачі свідоцтва про право на здійснення діяльності в сфері охорони здоров'я визначається Кабінетом Міністрів України за поданням відповідної організації професійного самоврядування медичних професій. Цей Порядок встановлює вимоги для отримання представником медичних та фармацевтичних професій свідоцтва про право на здійснення діяльності у сфері охорони здоров'я, терміни розгляду поданих документів та прийняття рішення, підстави для відмови у видачі свідоцтва.

Послуга з видачі свідоцтва про право на здійснення діяльності в сфері охорони здоров'я є безоплатною.

#### **Стаття 6. ПІДСТАВИ ТИМЧАСОВОГО ЗУПИНЕННЯ АБО ПРИПИНЕННЯ МЕДИЧНОЇ ТА ФАРМАЦЕВТИЧНОЇ ДІЯЛЬНОСТІ**

1. Медична та фармацевтична діяльність може бути тимчасово зупинена на підставі:

- особистої заяви представника медичних та фармацевтичних професій;
- прийняття відповідного рішення організацією професійного самоврядування медичних та фармацевтичних професій у випадках, вказаних у цьому Законі;
- визнання представника медичних та фармацевтичних професій за рішенням суду недієздатним або обмежено дієздатним;
- набрання законної сили вироком суду за вчинення злочину, за який призначено покарання у виді позбавлення права обіймати певні посади або займатися певною діяльністю;
- визнання судом особи безвісно відсутньою.

2. Медична та фармацевтична діяльність припиняється виключно шляхом припинення дії свідоцтва про право на здійснення діяльності в сфері охорони здоров'я без права поновлення. Дія свідоцтва припиняється у разі:

- подання представником медичної та фармацевтичної професії відповідної заяви;

— смерті представника медичних та фармацевтичних професій або ухвалення судом рішення про оголошення його померлим;

— прийняття відповідного рішення організацією професійного самоврядування медичних та фармацевтичних професій у випадках, вказаних у цьому Законі.

#### **Стаття 7. ПРОФЕСІЙНИЙ ЗБІР**

1. Професійний збір сплачується представником медичних та фармацевтичних професій самостійно або роботодавцем за умови, якщо це передбачено колективним договором або контрактом представника медичних та фармацевтичних професій.

2. Уперше професійний збір сплачується представником медичних та фармацевтичних професій (або роботодавцем) протягом 30 календарних днів з дати набуття членства в Палаті; надалі — відповідно до правил, встановлених статутом Палати.

3. Кошти, отримані в результаті сплати професійного збору, використовуються виключно на виконання функцій Палати та не можуть бути використані на будь-які інші цілі.

4. Палати можуть залучати кошти у вигляді добровільних цільових внесків, а також використовувати інші не заборонені законодавством України джерела фінансування.

#### **Стаття 8. ЗДІЙСНЕННЯ МЕДИЧНОЇ ТА ФАРМАЦЕВТИЧНОЇ ДІЯЛЬНОСТІ ОСОБАМИ, ЯКІ ПРОЙШЛИ МЕДИЧНУ ТА ФАРМАЦЕВТИЧНУ ПІДГОТОВКУ В ЗАКЛАДАХ ВИЩОЇ ОСВІТИ ІНОЗЕМНИХ КРАЇН**

1. Особи, які здобули вищу медичну або фармацевтичну освіту в закладах вищої освіти іноземних країн та пройшли процедуру нострифікації диплома, допускаються до медичної або фармацевтичної діяльності в порядку, визначеному відповідною організацією професійного самоврядування медичних та фармацевтичних професій в Україні.

2. Особи, які здобули вищу медичну освіту в закладах вищої освіти іноземних країн, допускаються до медичної діяльності в наукових та навчальних цілях на строк до 3 місяців у порядку, визначеному відповідною організацією професійного самоврядування медичних та фармацевтичних професій в Україні. Таким особам видається тимчасове свідоцтво про право на здійснення діяльності у сфері охорони здоров'я.

#### **Стаття 9. РЕЄСТРИ ПРЕДСТАВНИКІВ МЕДИЧНИХ ТА ФАРМАЦЕВТИЧНИХ ПРОФЕСІЙ**

1. З метою збирання, зберігання, обліку й надання достовірної інформації про чисельність і персональний склад, кваліфікацію представників медичних та фармацевтичних професій, які набули право на здійснення медичної та фармацевтичної діяльності, ведуться реєстри медичних професій (надалі — Реєстри).

2. Ведення Реєстрів забезпечують організації професійного самоврядування медичних та фармацевтичних професій.

3. До Реєстрів вносяться такі відомості про представника медичних та фармацевтичних професій:

- прізвище, ім'я, по батькові (за наявності) та дата народження;